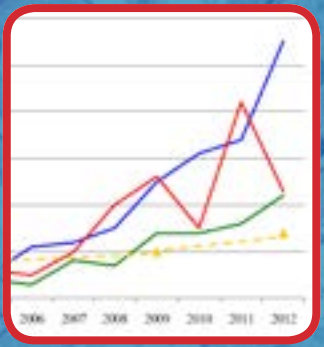
Indremedisineren

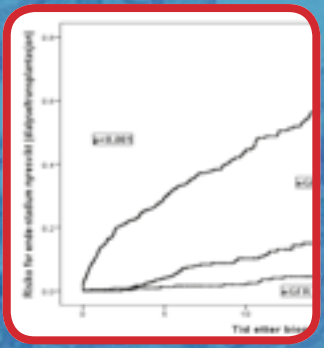
Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 1 • 2014

Tema: Nyre

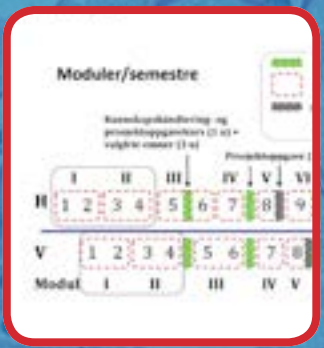
s. 20



Aminoglykosider og sepsisanbefalinger
s. 9



Ny innsikt i glomerulonefritter
s. 34



Oslo 2014:
Ny studieplan for medisinstudiet i Oslo
s. 42

www.indremedisineren.no

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

ISSN 1891-1617

Renvela® – Eneste fosfatbinder med dokumentert effekt på kardiovaskulær overlevelse [1]

1.Di Iorio B, Molony D, Bell C et al. Sevelamer Versus Calcium Carbonate in Incident Hemodialysis Patients: Results of an Open-Label 24-Month Randomized Clinical Trial. Am J Kidney Dis. 2013;62(4):771-778. 2.Chertow GM, Burke SK, Raggi P; Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. Kidney Int. 2002;62(1):245-52. 3. Renvela SPC 22.12.2011.

Renvela «Genzyme»
Middel mot hyperfosfatemi. ATC-nr.: V03A E

TABLETTER, filmdrasjerte 800 mg: Hver tablett inneh.: Sevelamerkarbonat 800 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Sort jernoksid (E 172). **PULVER TIL MIKSTUR, suspensjon 2,4 g:** Hver dosepose inneh.: Sevelamerkarbonat 2,4 g, propylenglykolalginat, natriumklorid, sukralose. Fargestoff: Jernoksid (E 172). Sitronsmak. **Indikasjoner:** Behandling av hyperfosfatemi hos voksne pasienter som får hemodialyse eller peritoneal dialyse. Behandling av hyperfosfatemi hos voksne pasienter med kronisk nyresykdom som ikke får dialyse med serumfosfor ≥1,78 mmol/liter. Bør brukes som én av flere behandlingsmetoder (som kan omfatte kalsiumtilskudd, 1,25-dihydroksy-vitamin D3 eller en av dets analoger) for å kontrollere utviklingen av bensykdommer. **Dosering:** Anbefalt startdose er 2,4 g eller 4,8 g pr. dag basert på kliniske behov og serumfosfornivå.

Serumfosfornivå	1,78-2,42 mmol/liter (5,5-7,5 mg/dl)	>2,42 mmol/liter (>7,5 mg/dl)
Total daglig start-dose, tas til måltid	2,4 g[1] (1 tablett 3 ganger daglig eller 1 pose fordelt på 3 doser pr. dag)	4,8 g[1] (2 tabletter 3 ganger daglig eller 2 poser fordelt på 3 doser pr. dag)

[1] Pluss etterfølgende titrering iht. instruksjoner.

Ved tidligere bruk av fosfatbindemidler (sevelamerhydroklorid eller kalsiumbasert), bør like doser gis (gram for gram) under overvåking av serumfosfornivåer for å sikre optimale daglige doser. Serumfosfornivået må overvåkes og dosen titreres hver 2.-4. uke til akseptabelt serumfosfornivå er nådd, deretter regelmessig overvåking. Pasienten skal holde sin forskrevne diett. Behandlingen vil være kontinuerlig basert på behovet for å kontrollere serumfosfornivået, og daglig dose forventes å være gjennomsnittlig ca. 6 g/dag. Barn: Anbefales ikke til barn <18 år pga. manglende sikkerhets- og effektdata. Administrering: Tas 3 ganger daglig til måltid. Tablettene skal svelges hele og ikke knuses, tygges eller deles i mindre biter. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Hypofosfatemi. Tarmobstruksjon. **Forsiktighetsregler:** Anbefales ikke ved kronisk nyresykdom uten dialyse med serumfosfor <1,78 mmol/liter, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. Brukes med forsiktighet ved dysfagi, svelgeproblemer, alvorlige motilitetsforstyrrelser i mage/tarm, inkl. ubehandlet eller alvorlig gastroparese, retensjon av mageinnhold og unormal eller uregelmessig tarmaktivitet, aktiv inflammatorisk tarmsykdom eller omfattende mage-/tarmkirurgi, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. I svært sjeldne tilfeller er tarmobstruksjon og ileus/subileus observert under behandling med sevelamerhydroklorid. Forstoppelse kan være et foregående symptom. Pasienter med alvorlig forstoppelse bør følges nøye under behandling. Behandlingen bør revurderes ved utvikling av alvorlig forstoppelse eller andre alvorlige mage-tarmsymptomer. Pasienter med kronisk nyresykdom kan utvikle lave nivåer av de fettløselige vitaminene A, D, E og K, avhengig av inntak via kosten og sykdommens alvorlighetsgrad. Preparatet kan muligens binde fettløselige vitaminer i fordøyd mat. Ved behandling uten tilskudd av vitaminer, bør serumstatus for vitamin A, D, E og K evalueres med jevne mellomrom. Vitamintilskudd bør gis om nødvendig. Pasienter med kronisk nyresykdom som ikke får dialyse, bør få vitamin D-tilskudd (ca. 400 IE naturlig vitamin D/dag), som kan inngå i et multivitaminpreparat som tas i tillegg til (men ikke samtidig med) sevelamerdosen. Hos peritoneal dialysepasienter anbefales dessuten overvåking av fettløselige vitaminer og folinsyre, da nivåene av vitamin A, D, E og K ikke ble målt i en klinisk studie med disse pasientene. Mulighet for folatmangel kan ikke utelukkes ved langtidsbehandling. Pasienter med kronisk nyresykdom kan utvikle hypokalsemi eller hyperkalsemi. Preparatet inneholder ikke kalsium. Serumnivå av kalsium skal derfor overvåkes regelmessig, og kalsium bør gis som kosttilskudd om nødvendig. Pasienter med kronisk nyresykdom er predisponert for å utvikle metabolsk acidose og serumnivået av bikarbonat bør overvåkes. Dialysepasienter er utsatt for spesifikke infeksjoner. Peritonitt er en kjent komplikasjon ved peritoneal dialyse, og flere tilfeller er rapportert i sevelamergruppen enn i kontrollgruppen. Nøye overvåking skal sikre riktig bruk av egnet aseptisk teknikk og umiddelbar gjenkjennelse og behandling av alle tegn og symptomer på peritonitt. Problemer med å svelge tabletter er mindre vanlig rapportert. Mange tilfeller omfattet komorbide tilstander med svelgeproblemer eller unormale forhold i øsofagus. Forsiktighet bør utvises ved svelgeproblemer, mikstur bør vurderes. Tett overvåking av nivået av thyreoideastimulerende hormon anbefales ved samtidig bruk av sevelamerkarbonat og levotyroksin. Akkumulering av sevelamer er ikke sett etter 1 års bruk. Mulig absorpsjon og akkumulering ved langtidsbehandling (>1 år) kan ikke utelukkes. Preparatet er ikke indisert for behandling av hyperparatyreoidisme. Ved sekundær hyperparatyreoidisme bør preparatet brukes som én av flere behandlingsmetoder, som kan omfatte kalsiumtilskudd, 1,25-dihydroksy-vitamin D3 eller en av dets analoger, for å senke nivået av intakt parathyreoideahormon. **Interaksjoner:** Interaksjonsstudier er ikke utført med dialysepasienter. Det er sett ca. 50% reduksjon i biotilgjengeligheten av ciprofloksacin ved samtidig administrering av sevelamerhydroklorid, og Renvela skal derfor ikke tas samtidig med ciprofloksacin. Reduserte nivåer av ciklosporin, mykofenolatmofetil og takrolimus er rapportert hos transplantasjonspasienter ved samtidig bruk av sevelamerhydroklorid, men ga ingen kliniske konsekvenser. Muligheten for interaksjon kan ikke utelukkes, og tett oppfølging av blodkonsentrasjoner av ciklosporin, mykofenolatmofetil og takrolimus bør vurderes under og etter seponering av kombinasjonsbehandling. Svært sjeldne tilfeller av hypotyreoidisme er sett ved samtidig bruk av sevelamerhydroklorid og levotyroksin. Forsiktighet skal utvises ved samtidig bruk av legemidler mot arytmi og krampeanfall. Ved administrering av legemiddel hvor redusert biotilgjengelighet kan ha klinisk signifikant betydning for sikkerhet og effekt, bør legemidlet administreres minst 1 time før eller 3 timer etter sevelamerkarbonat, eller legen bør vurdere å overvåke blodnivåer. **Graviditet/Amming:** Overgang i placenta: Ingen data foreligger. Reproduksjonstoksisitet er vist ved høye doser til rotter. Reduserer absorpsjonen av flere vitaminer, inkl. folinsyre. Risikoen for mennesker er ukjent. Skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig, og bare etter en grundig nytte-/risikovurdering for mor og foster. Overgang i morsmelk: Ukjent, men usannsynlig pga. manglende absorpsjon. Ved vurdering hvorvidt amming/behandling skal fortsette/avbrytes, bør barnets nytte av amming og morens nytte av behandling tas i betraktning. **Bivirkninger:** Vanligst (≥ 5%) er bivirkninger i mage/tarm. De fleste av disse er svake til moderate. Svært vanlige (≥ 1/10): Gastrointestinale: Kvalme, oppkast, smerte øverst i magen, forstoppelse. Vanlige (≥ 1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Diaré, dyspepsi, flatulens, magesmerter. Pruritus, utslett, tarmobstruksjon, ileus/subileus og tarmperforering kan forekomme. **Overdosering/Forgiftning:** Ingen rapporterte tilfeller. Ingen bivirkninger ved doser opptil 14 g sevelamerhydroklorid/dag i 8 dager. Til pasienter med kronisk nyresykdom var maks. gjennomsnittlig daglig dose 14,4 g i én enkeltdose. **Andre opplysninger:** Mikstur: Pulveret oppløses i 60 ml vann pr. pose før bruk. Suspensjonen må brukes innen 30 minutter etter rekonstituering. **Pakninger og priser:** Tabletter: 180 stk. (flaske) kr. 1707,10. Pulver til mikstur: 90 stk. (dosepose) kr. 2543,60.
Refusjon: 1Se V03A E02_1 side e. i Refusjonslisten. Sist endret: 30.04.2012

SANOFI RENAL

NO.SEV.14.01.02

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

Styret i Norsk indremedisinsk forening:

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

Steinar Madsen
Statens Legemiddelverk
Kasserer

Bjørn Jørgensen
Medisinsk avdeling - Drammen

Lilliana Monica Bivol
Nyremedisinsk avdeling - Ahus

Raziye Boyar Cetinkaya
Seksjon for gastromedisin
- OUS, Rikshospitalet

Rune Andre Isene
Gastromedisinsk avdeling
- OUS, Ullevål
Høsmøtekomiteen

Stephen Hewitt
Medisinsk avdeling - OUS, Aker
Indremedisineren

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

Ole Kristian H. Furulund
Statens Helsetilsyn
Avdeling for
spesialisthelsetjenester

Unni Ånstad
Slemdalsvingen 87, 0374 Oslo
u-aans@online.no
T: 906 54 649

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.

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

Tekniske data
Opplag 3 100 eks
Utfallende trykk 210 x 297 + 5 mm
Bladformat 210 x 297 mm = A4

Utgivelsesplan

	Bestillingsfrist/ Materiellfrist	Levering Posten
Nr. 1 2014	17.2	17.3
Nr. 2 2014	19.5	15.6
Nr. 3 2014	15.9	13.10
Nr. 4 2014	15.12	15.12

Forsidebilde:
"Glomerulus med fibrinoid nekrose og begynnende halvmånedannelse i en pasient med ANCA assosiert glomerulonefritt". Foto: Sabine Leh, Avdeling for patologi, Haukeland universitetssykehus, og Gades laboratorium for patologi, Klinisk institutt 1, Universitetet i Bergen, Bergen.

Annonsepriser

4-Farger 1/1 side	12.900
Bakside	15.900
1/2 side	7.900

Årsavtale
Med fire innrykk oppnås 20% rabatt.

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

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

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

Faste spalter

Redaktøren 4
Leder 5

Fagartikler

Omtale av artiklene ved Ole Kristian H. Furulund 7
Aminoglykosider og norske anbefalinger for behandling av sepsis 9
8 råd for å sikre riktig bruk av Direkte virkende perOrale AntiKoagulantia (DOAK) 12
Rødt kjøtt og kardiovaskulære sykdommer 15
Akutt funksjonssvikt - et vanlig klinisk problem hos eldre pasienter 16

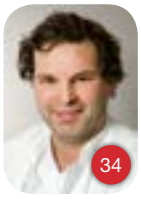
Tema - Nyre

Omtale av temaartiklene ved Einar Svarstad 20
Kronisk nyresykdom, risiko og henvisningspraksis 22
Lipidsenkende behandling hos personer med nedsatt nyrefunksjon 26
Hypertensjon og nyresykdom hos gravide 30
Ny innsikt i prognose ved de vanligste formene for glomerulonefritt 34
Arvelige nyresykdommer 38

Foreningsnytt

Oslo 2014: Ny studieplan for medisinstudiet i Oslo 42
Nytt fra European Federation of Internal Medicine (EFIM) og The Foundation for the Development of Internal Medicine in Europe 44
ESIM winter school 2014 i Saas Fee 48
"Advances in IBD 2013" – kongressrapport fra Miami 50
Bokanmeldelse: Endokrinologi – En medisinsk lærebok 51

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



Kjære kolleger

Vi jobber nå på sjette året med Indremedisineren. Det har vært en glede å være med på utviklingen. Og det har også vært hyggelig å kjenne på en positiv respons fra bidragsytere og lesere. Bladet har tydeligvis satt seg bedre i bevisstheten til landets indremedisinere, og vi forstår at stoffet leses og brukes i undervisningen. Vi får derfor alle et ansvar å bære dette arbeidet videre. Det er et viktig bindeledd for foreningen og medlemmene, og et like viktig bindeledd oss kolleger i mellom.

Stephen Hewitt
Redaktør

Vi er takknemlige for at så mange bidragsytere takker ja på våre forespørsler. De fleste er travle med daglig arbeid og familie, og denne type arbeid skjer jo hovedsakelig i fritiden. Vi er heldige som har mange velvillig innstilte kolleger i våre rekker, som liker å bidra og som stiller opp. De fleste bidragsyterne rekrutteres fortsatt via redaksjonen, og vi får nå noen flere spontane innsendinger.

Det redaksjonelle arbeidet består av planlegging, rekruttering og gjennomgang av stoffet til de enkelte utgaver. Arbeidet har sine intensive perioder. Det er her godt å kjenne hvordan redaksjonen finner sin arbeidsmåte. Jeg har grunn til særlig å takke Unni Ånstad og Ole Kristian Furulund for deres arbeid i redaksjonen med våre siste numre. Dette har vært helt avgjørende idet Svein Ødegaard og Erik Olsen har trappet ned. Temaredaktørene har likeså bistått med stor innsats, og deres arbeid har blitt mottatt meget positivt. Denne gangen har Einar Svarstad rekruttert et knippe nefrologer, som bidrar med gode temaartikler. Alle skal ha en stor takk for sin innsats.

Et viktig mål er å beholde bladets profil og å utvikle det videre som bindeledd. Vi tror det er viktig for foreningen, og vi tror det er viktig for oss som faggruppe. Svært mye binder oss innen det indremedisinske fagområdet sammen. Vi kjenner på mange felles utfordringer. Med Indremedisineren har vi et felles organ, med de beste muligheter å løfte frem viktige ting som opptar oss. Vi står overfor mange temaer i tiden fremover som vil sette premisser for fagets framtid. Jeg mener for eksempel at atskillig flere stemmer bør nå lenger enn til kantinebordet og enkelte avdelingsmøter.

Framtidens spesialitetsstruktur er et av temaene som har vært til debatt særlig det siste året etter Helsedirektoratets forslag. Temaet har dels vært tatt opp i Indremedisineren. På Legeforeningens landsstyremøte ble det på forsommeren 2013 vedtatt at det skulle arbeides videre med å søke konsensus i de indremedisinske fagmiljøene om fremtidig spesialiststruktur. På den ene siden vil en oppsplitting av fagområdene begrense innsikt i forhold til de andre fagområdene. På den andre siden kreves tid og muligheter å utvikle gode kunnskaper og ferdigheter innen fagområdene.

Helsedirektoratet foreslår en ny spesialitet i mottaks- og indremedisin. Pasientstrømmen som krever en relativt rask indremedisinsk avklaring og behandling, utgjør en relativt stor andel i de medisinske akuttmottakene. Modellen i Helsedirektoratets forslag likner den vi i England finner organisert under spesialiteten "acute medicine". Til forskjell fra "emergency medicine", innebærer "acute medicine" en større grad av oppfølgingsansvar og indremedisinsk vurdering. Uansett modell, må akuttmedisin i norske sykehus bestå av et samarbeid på tvers av spesialitetene.

På vegne av redaksjonen.

Med vennlig hilsen
Stephen Hewitt
Redaktør

Vinterhilsen fra Telemark

Dagene blir gradvis lengre, her i Telemark har det vært mer mildvær og regn enn vanlig vinterstid, men også masse sne i fjellet! Påsken er senere enn vanlig, skiføret har nok reist de fleste steder. Men fridagene kan også brukes ved fjorden, i storbyer eller på jobb? Norske indremedisinere er på vakt alle dager hele året!

Det siste året har mange store prosesser involvert indremedisin som fag, som kollegium og som bærere av akuttfunksjon landet over. Den nye regjeringen har fulgt opp legeforeningens ønske, og vil lage en politisk forpliktende nasjonal sykehusplan. Hva må et sykehus inneholde for å kalles et sykehus? Hvordan sortere "køen" av nødvendige utbygginger? Hvordan sikre bemanning og kompetansebehov i tiden framover? Planen er bebudet i 2015, men slike planer er ikke alltid i rute, og ikke alltid så konkrete?

Helsedirektoratet har lenge arbeidet med spesialitetsutdanningen, og har nå ute et høringsnotat om framtidas spesialistutdanning og –struktur. Der er det mye spennende og delvis utfordrende lesing! Blant foreslåtte endringer er bl.a. følgende:

- Alle grenspesialiteter i kirurgi og indremedisin gjøres om til hovedspesialiteter
- Alle spesialiseringsløp innen spesialisthelsetjenesten skal følge en tredelt "mal"
  - Del 1 er turnustjeneste – 12 mnd sykehus (kirurgi, indremedisin, psykiatri) + 6 mnd i allmennpraksis. Minimum 3 mnd medisin og 3 mnd kirurgi, resten kan fordeles.
  - Del 2 er en "felles kompetanseplattform" eller common trunk som i indremedisin skal være ca 3 år. Læringsmål skal erstatte tidskrav, og i løpet av del 2 skal indremedisinere være vaktkompetente i generell indremedisin og kunne gå vakt på sykehus uten bakvakt/tertiærvakt eller supervisjon av godkjent spesialist.
  - Del 3 er spissing mot hovedspesialitet. En ny hovedspesialitet i generell indremedisin og mottaksmedisin skisseres sammen med de kjente grenspesialitetene, som omgjøres til hovedspesialiteter. Under hele "spissingen" skal man også opprettholde den generelle vaktkompetansen i indremedisin.
- Gruppeføring forsvinner og erstattes av læringsmål. Noen av disse kan bare oppnås på regionsykehusene og spesialiserte sykehus.
- Alle utdanninger har parallelle læringsmål innen kommunikasjon, organisering, kvalitetsarbeid, etikk, metode, fagutvikling etc.
- Sideutdanning og alternative tjenester begrenses sterkt.
- Forskning som tellende tjeneste foreslås fjernet, evt redusert til 6 mnd.

Som den våkne indremedisiner ser, er det mye å engasjere seg i! Tanken om at man etter 3 års indremedisinsk tjeneste ikke lenger trenger supervisjon, veiledning eller bakvakt av en godkjent spesialist, er etter min mening en dramatisk kvalitetssenkning av vaktteamene. I møter med departement/direktorat har Norsk indremedisinsk forening problematisert dette. Kan vi kalle oss en spesialisthelsetjeneste når vakthavende ikke er spesialist, og heller ikke har en spesialist tilgjengelig for rådføring? Kan vi kalle det utdanning i vaktsituasjoner, hvis du går alene uten bakvakt?? Svarene er for meg diffuse, men direktoratet står foreløpig på sitt.

Den nye hovedspesialiteten "indremedisin og mottaksmedisin" kan bli en spennende og faglig utfordrende ny vei for norske indremedisinere. Flere pasienter har mer enn én kronisk sykdom, de blir eldre, og går inn i lange pasientforløp. Over 90% av alle indremedisinske innleggelser er fortsatt akutte. Også innen kirurgiske fag, nevrologi og ortopedi kan en dyktig mottakslege med breddekunnskap i generell indremedisin bidra til pasientens beste. Indremedisinsk kompetanse er viktig ved polyfarmasi, organsvikt (nyre, hjerte, lunge m.m.) og ved infeksjoner. De gamle grensene i mottak og på sengeposter mellom medisinske og kirurgiske pasienter er kanskje ikke like nyttige i 2014? Noen sier til og med at indremedisinere bør delta mye mer aktivt på kirurgiske og ortopediske sengeposter? Kanskje de nye mottakene og fremtidens sengeposter ledes og hører inn under den nye spesialiteten "indremedisin og mottaksmedisin" – eller kanskje lederen for Norsk Indremedisinsk forening har fått et anfall av stormannsgalskap?? En begrunnelse for å endre spesialitetsstrukturen har vært dårlig progresjon i utdanning av spesialister. En tredeling med målsetning om vaktkompetanse innen 3 år krever store endringer. I tillegg til relevant klinisk tjeneste må akuttmedisinen inn i kurs, kompetansemål, trening i akuttsituasjoner og triage/vurdering. Dette er et tema som spesialitetskomiteen i indremedisin sannsynligvis må følge opp når strukturen er avklart. Akuttkurset er allerede et av de mest populære kursene, selv om det ikke er obligatorisk. Så kjære medlemmer – delta i debattene!

Hilsen Hanne Thürmer, leder NIF

MULTAQ®
dronedaron

Klinisk erfaring hos 1,2 millioner pasienter [3]

– Godt dokumentert antiarytmikum [1,2]

MULTAQ® - eneste AAD* som har dokumentert både antiarytmisk effekt og effekt på harde endepunkt [2,4]

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

NO.DRO.14.01.02

1. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S et al: Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide and propafenone, for the management of atrial fibrillation. Europace, 2011;13(3):329-45.
2. Hohnloser SH, Crijns H, Eickels M et al. Effect of Dronedarone on Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009;360:668-78. 3. IMS desember 2013. 4. Singh BN, Stuart, Connolly J, Crijns H et al. Dronedarone for Maintenance of Sinus Rhythm in Atrial Fibrillation or Flutter. N Engl J Med 2007;357:987-99.* AAD = Antiarytmikum.

SANOFI

Omtale av fagartiklene

I dette nummeret av Indremedisineren er temaartiklene fra nefrologien. Det vises til Einar Svarstads omtale av disse artiklene lenger ut i dette nummer. I tillegg til temaartiklene, er det i dette nummeret fire spennende fagartikler. Det er her mye viktig, flere ”must”-artikler som anbefales lest av alle.

Smittevernoverlege Jon Birger Haug går i sin artikkel gjennom viktigheten av fortsatt oppslutning om bruk av aminoglykosider ved behandling av sepsis i Norge for å bevare vår unike situasjon med hensyn til antibiotikaresistens i verden. I denne artikkelen skisseres bakgrunnen for at Helsedirektoratets nye ”nasjonale faglige retningslinjer for bruk av antibiotika i sykehus” fortsatt anbefaler bruk av aminoglykosider ved sepsis.

I løpet av kort tid, har introduksjonen av direkte orale antikoagulantia (DOAK), blitt en viktig del av den forebyggende behandlingen mot embolier og venøse tromboser. Det er imidlertid viktig å ta høyde for flere forhold når disse forskrives, og Indremedisineren har vært så heldig at overlege/førsteamanuensis Waleed Ghanima og forskningsleder/professor Per Morten Sandset har skrevet en artikkel som gjennomgår disse forholdene.

Den tredje artikkelen er skrevet av professor Knud Landmark, og den omtaler inntak av rødt kjøtt og risiko for hjerte-karsykdom. Innlegget er egnet til både debatt og innsikt.

Et annet viktig tema er pasienter som innlegges med akutt funksjonssvikt – en vanlig og sentral problemstilling i alle landets medisinske akutt-mottak. Dette temaet gjennomgås oversiktlig av professor Anette Hylen Ranhoff. Det er viktig å forstå at tradisjonell somatikk ofte ligger bak diagnoser som funksjonssvikt. Artikkelen bør leses av alle som håndterer akuttpasienter.

God lesning ønskes alle leserne.

Med vennlig hilsen redaksjonen
ved Ole Kristian H. Furulund

Ole Kristian H. Furulund

C Multaq «sanofi-aventis»
Antiarytmikum. ATC-nr.: C01B D0
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. **Spesielle pasientgrupper: 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. **Barn og ungdom <18 år:** Ikke anbefalt. **Eldre:** Dosejustering er ikke nødvendig. **Administrering:** Tas fortrinnsvis til frokost og kveldsmat. Grapefruktjuice skal unngås. Skal svelges hele. Må ikke knuses eller deles. **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). Samtidig bruk av dabigatran. **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. AF-pasienter har økt insidens av hjertesvikt med stuvning (CHF), og den høye bivirkningsfrekvensen bør sees på bakgrunn av dette. I fem placebokontrollerte studier var frekvensen av CHF 11,2% i Multaqgruppen, og 10,9% i placebogruppen. Pasienten bør vurderes grundig mht. symptomer på CHF, 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 økt blodureanitrogen er rapportert. Dronedaron bør seponeres i slike tilfeller. Regelmessig kontroll av nyrefunksjon anbefales. 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 takrolimus, sirolimus, everolimus og ciklosporin, 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. **Graviditet, amming og fertilitet: Graviditet:** Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Ikke anbefalt under graviditet. Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon. **Amming:** Dronedaron og metabolitter utskilles i melk hos dyr. Fordelen barnet har av ammingen og fordelen kvinnen har av behandling skal veies opp mot hverandre. **Fertilitet:** Dyrestudier har ikke vist påvirkning av fertilitet. **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):** Hjerte/kar: Vaskulitt, inkl. leukocytoklastisk vaskulitt. Immunsystemet: Anafylaktiske reaksjoner inkl. angioødem. 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.1 (blister) 332,10. 100 stk.1 (endose) 1504,70. **Sist endret:** 30.12.2013

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

SANOFI

OLYMPUS

Your Vision, Our Future

OLYMPUS – KVALITET I ALLE LEDD

Komplett leverandør for endoskopisk diagnostikk og behandling.

- NY Endokapsel EC-10. Forbedret bildekvalitet, nytt enkelt antennebelte, lang batteritid og en rekke nye funksjoner.
- ETD-4 med ny "Flowcontrol" utgjør forskjellen sammen med våre tørkeskap EDC.
- Nye unike metall gallestenter uten forkortning, X-SUIT NIR®.
- Komplett program for Endoskopisk Ultralyd, EUS og EBUS.

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

Ny EndoKapsel-EC-10

Ny Endoskopisk Vask- og desinfeksjonsmaskin ETD4

X-SUIT NIR® dekket og udekket gallestent

Endoskopisk Ultralyd, EUS og EBUS

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

Aminoglykosider og norske anbefalinger for behandling av sepsis

Denne oversikten redegjør for at Norge er i den gunstige situasjon at aminoglykosider fortsatt kan anbefales for empirisk behandling av sepsis. Effekten av aminoglykosider er størst ved alvorlig sepsis (1). Toksisitet krever aktsomhet ved bruk. Med dette menes begrenset behandlingsvarighet, dosering én gang i døgnet og hyppige, korrekt utførte serumkonsentrasjonsmålinger.

Smittevernoverlege Jon Birger Haug, Seksjon for smittevern, Sykehuset Østfold. Redaktør for "Nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i sykehus" (2013).

Jon Birger Haug

Bakgrunn

På 1990-tallet ble forekomsten av sepsis i USA anslått til ca tre tilfeller per 1000 innbyggere (2, 3), mens en norsk studie i 1999 fant 1,5 sepsistilfeller per 1000 (4). Antall tilfeller har økt i USA de siste 10 år (5), og trolig også i vårt land som følge av mer avansert behandling og flere eldre, immunsvekkede pasienter. Et forsiktig estimat kan derfor være at det i Norge nå oppstår rundt 10 000 sepsistilfeller årlig.

Dette høye antallet sepsispasienter behandles i Norge ved samtlige somatiske sykehus av et stort antall leger med ulik bakgrunn. Det er derfor viktig at man forholder seg til gode og oppdaterte retningslinjer, og for de alvorligste tilfellene gjelder dette fremfor alt den organunderstøttende behandlingen. Men tidligst mulig administrasjon av et adekvat antibiotikaregime, gitt i høye nok intravenøse doser, har også stor betydning for å redusere mortaliteten (6, 7).

I Norge har standard empirisk behandling av sepsis med ukjent utgangspunkt i mange år vært kombinasjonen av benzylpenicillin og et aminoglykosid, for tiden gentamicin og i et mindre omfang tobramycin. Faren for pasientskade som følge av feil bruk av aminoglykosider er vel kjent i norske sykehus og gode rutiner for medikamentmonitorering er på plass. Likevel hevdes fra toneangivende intensivmedisinsk miljø at å anbefale empirisk bruk av aminoglykosider ved sepsis er uforsvarlig og medfører et stort antall nyreskader (8). Nye prinsipper for behandling, detaljert redegjort for i nye norske antibiotikaretningslinjer (Figur 1), gjør imidlertid at faren for nyreskade er liten selv ved alvorlig sepsis med akutt organsvikt. Et bredt sammensatt panel av leger fra ulike spesialiteter, inkludert intensivmedisin, har stått bak de norske anbefalingene.

Nyreaffeksjon ved sepsis

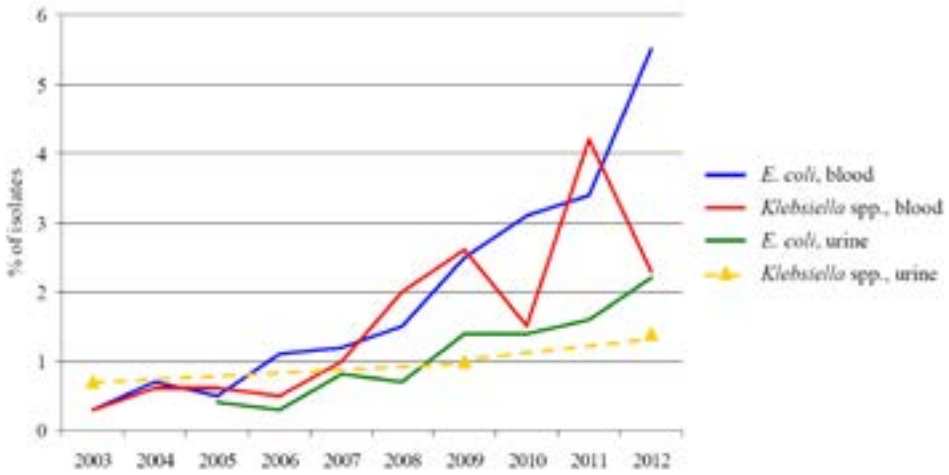
Sepsis defineres som alvorlig når et eller flere vitale organ svikter (annet enn ett som er antatt utgangspunkt for infeksjonen). Septisk sjokk er definert som sepsis med vedvarende hypotensjon og hypoperfusjon av organer tross adekvat væsketerapi (9). Risikoen for å påføre nyreskade ved bruk av aminoglykosider er reell, og rundt 10–25% av behandlede pasienter antas å bli affisert (10). Det er dog store variasjoner i slike angivelser, blant annet fordi kriterier for hva som regnes som nyreaffeksjon angis ganske forskjellig i ulike oversikter. Det er viktig å huske på at nyreaffeksjon ved bruk av aminoglykosider som oftest er reversibel i motsetning til en mer sjelden, men irreversibel ototoksisitet som trolig bør vies større oppmerksomhet (11).

Faren for nyreskade etter én høy initial dose ved sepsis er meget liten. Aminoglykosider forårsaker celledød i proksimale tubuli. Denne effekten er konsentrasjonsavhengig, men i nyrenes tubulusceller nås et metningspunkt for opptak av aminoglykosider. Dette gjør at skaden som oppstår ved en høy dose én gang i døgnet er mindre enn ved flerdoseregimer (12). For inntil fem døgns behandling med aminoglykosider antas risikoen for varig nyreskade å være minimal ved riktig bruk (13). Man skal avstå fra bruk ved kronisk nyresvikt og ved etablert, fulminant flerorgansvikt og unngå samtidig bruk av andre nyretoksiske midler. Det forutsettes også at korrekt måling og tolkning av serumkonsentrasjon blir utført.

Aminoglykosider ved alvorlig sepsis

Ved alvorlig sepsis er en akutt oppstått organsvikt i hovedsak knyttet til selve infeksjonen. I denne situasjonen er bruk av maksimalt effektive antibiotika et vesentlig virkemiddel for å oppheve en livstruende

Figur 1. Finnes ny nasjonal retningslinje for antibiotikabruk tilgjengelig på ditt sykehus?



Figur 2. Aminoglykosid gentamicinresistens hos Escherichia coli og Klebsiella spp. i blodkulturer og urinprøver i Norge, 2003- 2012.

tilstand. Aminoglykosider har hurtig innsettende baktericid effekt som er konsentrasjonsavhengig. Ved høye endose-regimer som er anbefalt i dag, er vevspenetrasjonen rask og pålitelig, og man oppnår dessuten en mye lengre postantibiotisk effekt enn ved tidligere flerdoseregimer (14).

Et vesentlig patofysiologisk forhold ved alvorlig sepsis er at pasientens distribusjonsvolum ofte er større enn normalt. En risiko for å underdosere aminoglykosider foreligger derfor i den viktige initiale behandlingen – spesielt dersom forskrivende lege er engstelig for nyretoksisitet (15). Den første dosen må alltid være høy, og skal gis uavhengig av GFR eller kreatininverdier som ikke gir pålitelig informasjon i akuttfasen hos disse pasientene. Det er svært viktig å måle serumkonsentrasjonen allerede etter første dose ved alvorlig sepsis. Betydningen av daglige serumkonsentrasjonsmålinger med nitid oppfølging av resultatene hos disse pasientene, presiseres på flere steder i de nye antibiotikaretningslinjene. Ved dosering av aminoglykosider én gang i døgnet gjelder ellers at måling av bunnkonsentrasjon ("trough"-verdi) er en følsom indikator på akkumulasjon og fare for nyreskade (16). Serumkonsentrasjon målt etter 8 timer er vanligvis ikke nødvendig, annet enn for å kontrollere – i gitte situasjoner – at dosen som gis er tilstrekkelig høy for aminoglykosidet å ha effekt. Verdien bør være 8-10 ganger høyere enn minimal inhiberende konsentrasjon (MIC) for den aktuelle mikroben.

Figur 3. Johns Hopkins guideline for antibiotikabruk (2013) – angir aminoglykosider som aktuell behandling ved alvorlig sepsis. Lignende formuleringer finner man i Danmark, Sverige UK, Tyskland, Australia.

Antibiotikaresistens i Norge

Det som for alvor gir grunn til bekymring i forhold til behandling av norske sepsispasienter er ikke deres nyrer, men den generelle resistensutviklingen i Norge i et makroperspektiv slik det er rapportert i Norsk overvåkningssystem for antibiotikaresistens NORM (17). For *Escherichia coli* i blodkulturer er det påvist en økning i gentamicin resistens fra 1,6 % i 2002 til 5,9 % i 2012 (Figur 2). Dette kan etter hvert bli problematisk hvis man skal stole på et aminoglykosid som eneste virkningsfulle medikament ved en alvorlig sepsis. Ekstendert spektrum betalaktamase (ESBL)-produserende gramnegative bakterier viser en foruroligende økning i norske sykehus. Det har vært en 10 ganger relativ økning av disse multiresistente stammene fra 2002 til 2012. ESBL-produksjon finnes nå hos 5,5 % av alle *E. coli* og 2,3 % av *Klebsiella*-isolater i et representativt utvalg blodkulturer fra norske laboratorier (17).

Det som også gir grunn til uro i Norge som i andre land, er økningen i kinolonresistens. For Norge har økningen i cipofloksacinresistens for *E. coli* i blodkulturer vært fra 4,5 % i 2002 til 10,7 % i 2012. Sammenhengen mellom en økning i resistens og økt bruk av dette medikamentet, i og utenfor sykehus, er overbevisende. Norske mikrobiologer advarer generelt mot at økt forbruk av bredspektrede antibiotika kan true den fremtidige nytteverdien også av aminoglykosidene – sitat:

"Aminoglykosidbruken har de siste ti år vært stabil og lav, mens resistensen har økt. Det er derfor nærliggende å tenke seg at utviklingen kan skyldes ko-seleksjon som følge av økt bruk av kinoloner (ciprofloksacin) og tredjegenerasjons kefalosporiner" (18).

Alle lærebøker, retningslinjer og oversiktsartikler sier at empirisk antibiotikavalg ved sepsis og andre alvorlige infeksjoner skal foretas på grunnlag av lokale resistensforhold. Norske mikrobiologiske laboratorier bør derfor prioritere å kartlegge den lokale resistenssituasjonen på en regelmessig basis, slik at det kan vurderes om overordnede retningslinjer for initiale antibiotikavalg må tilpasses.

Kunnskapsgrunnlaget

Tillegg av aminoglykosider ved empirisk behandling av alvorlig sepsis og septisk sjokk anbefales nå i et flertall utenlandske guidelines (11, 15, 19). En autorativ referanse er den såkalte Surviving Sepsis Campaign (6) som i 2013-utgaven støtter seg på nyere litteratur. Se også figur 3 som er et eksempel fra en kjent amerikansk håndbok. Håndboken er en del i bruk blant norske leger, hvilket generelt må betraktes som uheldig fordi anbefalinger gis med bakgrunn i helt andre resistensforhold enn de vi har i Norge. En stor metaanalyse/metaregresjon fra 2010 viser gunstigere effekt av kombinasjonsbehandling ved sepsis mht overlevelse for de aller sykeste pasientene (20).

En hyppig sitert Cochrane metaanalyse fra 2006 viste manglende effekt av monoterapi med betalaktam-antibiotika versus en kombinasjon med aminoglykosider ved sepsis. Analysen kom i et nytt opplag i 2009, og ble oppdatert med seks studier i 2014 (21). I en subanalyse som undersøkte nyretoksisitet fant man høy grad av nyreaffeksjon ved bruk av kombinasjonsregimenet. Det samme utvalg av studier ble brukt i alle tre utgivelsene.

Det er en rekke forhold som gjør at retningslinjepanelet ikke har funnet å kunne legge avgjørende vekt på denne metaanalysen:

- Analysen består av eldre studier hvor aminoglykosider hovedsakelig ble gitt som flerdose-regimer og over lang tid.
- Et flertall studier gir ingen opplysninger om serumspeil ble utført, eller resultater av målingene.
- Svært få pasienter med septisk sjokk var inkludert.

Det er også slik at overførbarheten av Cochrane-analysen til våre norske forhold er dårlig. Dette er fordi bredspektrede betalaktamantibiotika har vært benyttet i studiene og ikke smalspektret benzylpenicillin som inngår i det "norske" sepsisregimet. Internasjonalt er det, i tillegg til den hurtige baktericide effekten, dessuten en begrunnelse for å bruke aminoglykosider at det er et supplement til for eksempel 3. generasjon kefalosporiner og karbapenemer. Da må det ikke glemmes at i Norge har aminoglykosider ivaretatt hoveddekningen mot gramnegative bakterier – og gjør det fortsatt. Slik har man inntil nå unngått å måtte ta i bruk svært bredspektrede antibiotika i et unødig omfang. I en autorativ oversiktsartikkel om aminoglykosider i klinisk bruk sier Leibovici (en av medforfatterne til Cochrane-analysen) at man « - *i land med moderate resistensproblemer … kan vurdere å gi anbefalinger om utstrakt bruk av aminoglykosider som erstatning for bredspektrede betalaktamantibiotika og fluorokinoloner*». (22).

Behov for norske studier

Aminoglykosider brukt sammen med bredspektrede betalaktamantibiotika er vist å gi mer pålitelig empirisk dekning ved antatt *Pseudomonas* etiologi og hos pasienter med nøytropen feber (23). Den synergieffekt som antas å foreligge ved kombinasjonen – eller ønsket om å motvirke ytterligere resistensutvikling – tillegges en mindre betydning (24), men er viktige tilleggsargumenter i norsk behandlingstradisjon.

En randomisert, kontrollert studie av vårt sepsisregime satt opp mot bredspektrede regimer som anbefales i resten av verden er aldri gjennomført og bør prioriteres. Problemstillingen kan raskt bli uaktuell dersom norsk antibiotikaresistens øker til over et visst nivå etter unødig overforbruk av bredspektrede antibiotika (25). En dansk observasjonsstudie fant den samme mortalitet ved sepsisregimer med og uten aminoglykosider, og med kun moderat risiko for kreatininøkning (26). En oversiktsartikkel som beskriver gode erfaringer med penicillin og aminoglykosid brukt ved febril nøytropeni er nylig publisert (27).

Sammenfatning

I Norge forblir aminoglykosider en hjørnesten i empirisk behandling av sepsis. Vi kan derved fortsatt unngå å bruke svært resistensdrivende antibiotika til et stort flertall av våre pasienter. Aminoglykosider har hurtig baktericid virkning, er fortsatt effektive mot aktuelle norske bakteriestammer, og har lav grad av nyretoksisitet ved endose-regimer og bruk i et begrenset tidsrom. Alternative regimer med bredspektrede antibiotika som kinoloner, kefalosporiner og karbapenemer vil gi en raskere resistensutvikling.

Spesialavdelinger som får henvist særlig kompliserte pasienter fra andre sykehus, må i stor utstrekning velge bort aminoglykosider til fordel for mer bredspektrede midler. Dette er på grunn av en hyppigere forekomst av allerede etablert nyreskade og fordi resistensforholdene ofte vil være mer ugunstige i slike sentra. Det frarådes sterkt å ekstrapolere "ryggen-mot-veggen" behandling av et lite mindretall langvarig og kritisk syke pasienter til empirisk og initial sepsisbehandling i en generell sykehuspopulasjon.

Når en septisk pasient uten kronisk nyresvikt (og ikke overført fra utenlandsk sykehus) innlegges i et norsk sykehus med "normale" resistensforhold, kan vi fortsatt stole på vårt anbefalte sepsisregime. En viktig forutsetning for bruk av aminoglykosider er at gode rutiner for serumkonsentrasjonsbestemmelser er etablert.

Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige retningslinjer for antibiotikabehandling i sykehus. Sepsisbehandling 2013 [updated Juli 2013]. Internett (sist aksessert 17.02.2014): http://helsedirektoratet.no/sites/antibiotikabruk-i-sykehus/terapikapitler/sepsis/sepsis-behandling/Sider/default.aspx.
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001;29(7):1303-10.
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003;348(16):1546-54.
4. Flaatten H. Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. Crit Care 2004;8(4):R180-4.
5. Elixhauser A, Friedman B, Stranges E. Septicemia in U.S. Hospitals, 2009. HCUP Statistical Briefs #122 October 2011 Agency for Healthcare Research, Rockville, MD: Internett (sist aksessert 17.02.2014): http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb122.pdf.
6. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013;41(2):580-637.
7. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006;34(6):1589-96.
8. Laake JH, Nordøy I. Uforsvarlige retningslinjer for antibiotikabruk i sykehus. Tidsskr Nor Legeforen 2013;133(10):1056.
9. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992;101(6):1644-55.
10. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L et al New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. Kidney Int 2011;79(1):33-45.
11. Hanberger H, Edlund C, Furebring M et al. Rational use of aminoglycosides--review and recommendations by the Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA). Scand J Inf Dis 2013;45(3):161-75.
12. Craig WA. Gentamicin: Toxicity. In: Lindsay Grayson M, editor. Kucers The use of antibiotics. 6th ed: Edward Arnold Ltd; 2010. p. 682-5.
13. Spanggaard MH, Honge BL, Schønheyder HC et al. Short-term gentamicin therapy and risk of renal toxicity in patients with bacteraemia. Scand J Infect Dis 2011;43(11-12):953-6.
14. Gilbert DN, Legget JE. Chapter 26: Aminoglycosides. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. Principles and Practices of Infectious Diseases. Vol. 1. 7th Edition ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010.
15. Brink M, Cronqvist J, Furebring M et al. Vårdprogram. Svår sepsis och septisk chock - tidlig identifiering och initial handlägging 2012. Internett (sist aksessert 17.02.2014): http://www.infektion.net/kunder/infektion/kunder/infektion/sites/default/files/6/Vardprogram_svarsepsis__2012.pdf.
16. Bartal C, Danon A, Schlaeffer F et al. Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: a controlled trial. The Am J Med 2003;114(3):194-8.
17. NORM/NORM-VET 2012. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial resistance in Norway. NORM/NORM-VET. 2013;Tromsø / Oslo 2013.
18. Lindemann PC, Haldorsen BC, Smith et al. Aminoglykosider bør fortsatt brukes i empirisk sepsisbehandling. Tidsskr Nor Legeforen 2013;133(10):1054-5.
19. Dansk Selskap for Infektionsmedicin: Rekommandationer for initial behandling af svær sepsis og septisk shock 2012 [20.05.2013]. Internett (sist aksessert 17.02.2014): http://www.infmed.dk/site/tools/download.php?UID=70326046a390bb256c76a2514c97975de285421c.
20. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S et al. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. Crit Care Med 2010;38(8):1651-64.
21. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. Cochrane Database of Syst Reviews 2014;1:CD003344.
22. Leibovici L, Vidal L, Paul M. Aminoglycoside drugs in clinical practice: an evidence-based approach. J Antimicrob Chemother. 2009;63(2):246-51.
23. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, Calandra T. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. [Review] [202 refs]. Crit Care Med 2004;32(11 Suppl):S495-S512.
24. Hu Y, Li L, Li W, Xu H, He P, Yan X, et al. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for Pseudomonas aeruginosa bacteraemia: A meta-analysis of retrospective and prospective studies. Internat J Antimicrob Ag 2013;42(6):492-6.
25. Haug JB, Beril D, Walberg M, Reikvam Å. Increased antibiotic use in Norwegian hospitals despite a low antibiotic resistance rate. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 2643-6.
26. Freundlich M, Thomsen RW, Pedersen L, West H, Sch›nheyder HC, Freundlich M, et al. Aminoglycoside treatment and mortality after bacteraemia in patients given appropriate empirical therapy: A Danish hospital-based cohort study. J Antimicrob Chemother 2007;60(5):1115-23.
27. Torfoss D, Hoiby EA, Holte H, Kvaloy S. The Norwegian experience with penicillin G plus an aminoglycoside as initial empiric therapy in febrile neutropenia; a review. Acta Oncol 2012;51(4):433-40.

8 råd for å sikre riktig bruk av Direkte virkende perOrale AntiKoagulantia (DOAK)

Siden de tre direkte perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran (Pradaxa®), rivaroksaban (Xarelto®) og apiksaban (Eliquis®) fikk markedsføringstillatelse i Norge i 2012, har bruken av disse medikamentene økt raskt. Gjennom denne artikkelen ønsker vi å bidra med nødvendig basiskunnskap og gi gode råd for å sikre forsvarlig behandling.

Waleed Ghanima, forskningssjef og overlege, Sykehuset Østfold og førsteamanuensis, Universitet i Oslo
Per Morten Sandset, forskningsleder, Kreft, kirurgi og transplantasjonsklinikken, Oslo Universitetssykehus og professor, Universitetet i Oslo

Waleed Ghanima

I henhold til reseptregisteret fikk 25% av pasientene med behov for peroral antikoagulasjon p.g.a. atrieflimmer i perioden januar-juni 2013 resept på enten rivaroksaban eller dabigatran, resten fikk warfarin. Ved Sykehuset Østfold (SØ) fikk 75% av pasientene med akutt dyp venetrombose (DVT) rivaroksaban i 3. kvartal av 2013, bare et halvt år etter godkjenning av rivaroksaban for refusjon på blå resept.

Alle tre direktevirkende perorale antikoagulantia (DOAK) har fått markedsføringstillatelse til forebygging av slag og systemiske embolier hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer og til forebygging av venøs trombose (VT) ved hofte- og kneprotesekirurgi (1). Rivaroksaban er fremdeles det eneste medikamentet som er godkjent for akutt behandling ved VT, og langvarig forebygging av tilbakefall etter gjennomgått VT. Det samme gjelder behandling av akutt koronarsyndrom (1). Det forventes at apiksaban og dabigatran i løpet av 2014 blir godkjent til behandling av VT.

DOAK har mange fordeler framfor warfarin (Marevan®). Blant disse er rask innsettende effekt, forutsigbar farmakokinetikk, få interaksjoner og fast daglig dosering uten behov for monitorering av antikoagulasjonseffekt (2). Svakheter inkluderer mangel på effektiv antidot og lett anvendbare tester for måling av antikoagulasjonseffekt.

Til tross for omfattende dokumentasjon fra utviklingsprogrammene for DOAK, mangler det fortsatt nok kunnskap om interaksjoner og farmakokinetikk, samt erfaringer om bruk av DOAK i den kliniske hverdagen. Dessuten har en stor andel av helsepersonell ennå ikke kjennskap til eller tilstrekkelig erfaring med bruk av disse medikamentene. Den raske økningen i bruk av DOAK kombinert med ovennevnte begrensninger kan potensielt få alvorlige konsekvenser.

Formålet med denne artikkelen er å gi generelle råd og basalkunnskap om DOAK. Dette for å sikre forsvarlig bruk av DOAK, og å redusere risikoen for uønskede hendelser. Vi har følgende 8 praktiske råd vedrørende DOAK-behandling:

1-Antikoagulasjonsbehandlingen må individualiseres og stadig evalueres

Antikoagulasjonsbehandling innebærer økt risiko for blødninger, og risiko for blodpropp ved manglende effekt. Dette er et generelt prinsipp som gjelder for alle antikoagulantia. Fase 3 studiene viste at DOAK ikke var dårligere («non-inferior») eller var bedre («superior») enn nåværende behandling (warfarin eller lavmolekylært heparin) både med hensyn til effekt og sikkerhet (1). Alle tre medikamenter er forbundet med lavere insidens av intrakranielle blødninger (3-5). En meta-analyse basert på fase 3 studier av dabigatran viste at blødningsrelatert dødelighet var signifikant lavere med dabigatran enn med warfarin (6). Av dem som fikk alvorlige blødninger var det flere som sto på kombinasjonsbehandling med acetylsalisylsyre (ASA) og dabigatran enn med ASA og warfarin, og GFR var noe lavere hos de med alvorlige blødninger i dabigtran-armen. Metaanalysen viste ingen forskjell i forekomsten av alvorlige blødninger mellom rivaroksaban og warfarin (7).

Felles for kliniske studier er pasientseleksjon med hensyn til komorbiditet, alder, og motivasjon, samt tett oppfølgning av pasienter. Dermed kan resultatene ikke generaliseres til den generelle populasjonen i klinisk praksis. Vi mangler fortsatt erfaring og kunnskap om DOAK fra klinisk praksis. For å reprodusere de resultatene som fase 3 studiene viste, er det viktig å utøve forsiktighet i bruk av DOAK og begrense bruken til samme pasientpopulasjon som studiene omfattet.

Gevinsten med antikoagulasjon, og dermed indikasjonen for antikoagulasjonsbehandling, kan endres over tid dersom risikoen for blødning økes. På den andre siden kan seponering av antikoagulasjon p.g.a. blødninger, kirurgi eller dårlig compliance føre til trombose. Det mangler et evidensbasert redskap for vurdering av blødningsrisiko ved bruk av DOAK. Tilgjengelige skåringsystemer, som HAS-BLED, er laget for warfarin. Generelt er faktorer som tidligere alvorlig blødning, alkoholisme, nedsatt nyre- og leverfunksjon, og bruk av platehemmere/NSAIDs gjeldende også ved bruk av DOAK.

For å maksimere gevinst/risiko forholdet må behandlingen med antiko-

Tabell 1. Indikasjoner og kontraindikasjoner for DOAK

GODKJENTE INDIKASJONER	FORELØPIG IKKE-ANBEFALTE INDIKASJONER	IKKE ANBEFALT BRUK AV DOAK	KONTRAINDIKASJONER
Dabigatran • Ikke valvulær atrieflimmer • Tromboseprofylakse i.f.m. kne-/hofteprotese operasjoner **Rivaroksaban** • Ikke valvulær atrieflimmer • Tromboseprofylakse i.f.m. kne/hofteprotese operasjoner • Akutt behandling og forbygging av residiv etter DVT og lungeemboli • Akutt koronar syndrom **Apiksaban** • Ikke valvulær atrieflimmer • Tromboseprofylakse i.f.m. kne-/hofteprotese operasjoner	• Ikke-registrerte indikasjoner for eksempel DVT/LE for dabigtran og apiksaban • DV T og LE hos cancer pasienter • Venøs trombose ved andre lokalisasjoner • Tromboseprofylakse ved annen kirurgi eller ved flyreiser • Valvulær atrieflimmer • Tromboseprofylakse for akutt indremedisinske pasienter	• Forventet dårlig compliance • Moderat nedsatt nyrefunksjon hos komorbide/eldre pasienter der nyrefunksjon kan rask forverres • Ved moderat-sterk medikamentinteraksjon	• Mekaniske ventiler • Svangerskap/Amming • Nyresvikt (GFR < 30 ml/min for dabigatran og < 15 ml/min ved apiksaban og rivaroxaban • Aktiv blødning

agulasjon individualiseres. Indikasjon, dosering, behov for kombinasjonsbehandling (platehemmere, NSAID) og behandlingsvarighet skal vurderes ut fra evidens og klinisk skjønn. Denne vurderingen skal ikke gjøres bare i startfasen, men også under pågående behandling, se punkt 6.

2-DOAK skal kun gis på godkjente indikasjoner

DOAK skal kun brukes på godkjente indikasjoner, se tabell 1. Tidlig bruk av DOAK ved mekaniske ventiler førte til alvorlige hendelser. RE-ALIGN-studien viste at dabigatran for pasienter med nylig eller tidligere innsatt mekanisk aorta- eller mitralventil hadde dårligere effekt enn warfarin og førte til økt antall hjerneslag og blødninger (8). Dette illustrerer hvorfor DOAK ikke skal brukes på andre indikasjoner enn der effekten er dokumentert i kliniske studier. Begrensning av bruken til godkjente indikasjoner er et viktig tiltak for å minske uønskede hendelser.

DOAK er kontraindisert ved mekaniske hjerteventiler, i svangerskap og ved amming, og ved aktiv blødning (1). Dabigatran er kontraindisert ved GFR <30ml/min, og apiksaban og rivaroksaban ved GFR <15 ml/min (9). Her må det utvises forsiktighet selv ved lettere nedsatt nyrefunksjon enn akseptert grense for GFR, da nyrefunksjon raskt kan forverres hos pasienter med kronisk nyresvikt ved infeksjoner, dehydrering eller oppstart av nye medikamenter. Warfarin kan være et godt alternativ til pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

3-Ta hensyn til farmakokinetikken ved forskrivning av DAOK

Tabell 2 oppsummerer de viktigste farmakokinetiske egenskapene til DOAK. Halveringstiden er ca. 8-12 timer. Halveringstiden øker ved nedsatt nyrefunksjon - dette gjelder spesielt for dabigatran, da 80 % av medikamentet skylles ut via nyrene (9). Slike forhold må det tas særskilt høyde for ved forskrivning av DOAK og ved komplikasjoner. DOAK dosen skal reduseres ved nedsatt nyrefunksjon, se preparatomtalene.

4-Viktig med nøye vurdering og god informasjon til pasienten

Legen må sette seg nøye inn i preparatomtalen før bruk av DOAK. Doseringen varierer ut i fra indikasjon. Ved noen preparater skal dosen justeres på bakgrunn av nyrefunksjonen og alder (9). DOAK bør unngås hos pasienter med forventet dårlig compliance.

Pasienten må utstyres med medikamentkort og må gjøres oppmerksom på viktigheten av compliance, om håndtering av glemt tablett (skal ikke tas dobbeldose, men isteden fortsette med samme dose) og håndtering av blødning. Pasient må også ha en aktiv rolle når det gjelder sikkerhetsaspektet ved å opplyse helsepersonell om bruk av DOAK ved innleggelser, forut for invasive inngrep, og før oppstart av nye medikamenter.

> Pasientene bør følges opp regelmessig for å avdekke tilstander som kan føre til endringer i forventet effekt eller sikkerhet.

5-Interaksjoner er viktig ved forskrivning av DOAK

Vi anbefaler at medikamentinteraksjoner sjekkes for eksempel på http://legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Interaksjoner.aspx. Generelt kan det oppstå interaksjoner med følgende medikamentgrupper: antiarytmika (verapamil og amiodarone), antibiotika (klaritromysin og erytromysin), soppmidler (vorikonazol) og HIV-medikamenter (proteasehemmere) gir økt blødningsfare, mens antiepileptika (fenytoin, karbamazepin) og Johannesurt (Hypericum perforatum) gir redusert effekt (10). Her bør det utøves forsiktighet ved mulige interaksjoner. Warfarin kan brukes som alternativ, særskilt ved moderat sannsynlighet for interaksjon. Fordelen med warfarin er at dosen, og dermed effekten, kan justeres ut i fra INR.

Risikoen for blødning økes ved kombinasjon av DOAK med ASA (6, 11). Det er viktig å vurdere om det

Tabell 2. Viktigste farmakokinetiske egenskaper av DOAK

MEDIKAMENT	DABIGATRAN (PRADAXA®)	APIKSABAN (ELIQUIS®)	RIVAROKSABAN (XARELTO®)
Virkning	Hemmer F-II	Hemmer F-Xa	
Proteinbinding	35 %	85 %	95 %
Dosering	x2	x2	x1
Tid til Cmax	1-2 t	3-4 t	2-4 t
Halveringstid	14 t	12 t	8 t
Utskillelse i urinen	85 %	27 %	33 %

foreligger indikasjon for å kombinere antikoagulasjon med ASA. I DOAK-studiene sto 30–40 % av atrieflimmerpasientene på ASA. I en sub-analyse av RELY-studien viste ASA ingen tilleggseffekt utover dabigatran alene (12). Dersom indikasjonen for ASA er atrieflimmer eller VT, kan ASA seponeres og pasientene kan stå på DOAK alene. En nypublisert studie viste at ASA + warfarin ikke ga noe tilleggseffekt utover antikoagulasjon alene ved stabilt koronarsyndrom og ved atrieflimmer (13). Ved noen tilfeller, som tidligere hjerneslag og akutt VT, kan det være aktuelt med kombinasjonsbehandling. Det er uvisst om det er sikrere å kombinere ASA med warfarin enn DOAK, men det kan tenkes, siden effekten av warfarin kan måles og intensiteten av behandlingen kan justeres (justere INR nærmere 2).

6-Jevnlig oppfølging av pasienten ved komorbiditet

Pasienter som behandles med DOAK, må følges opp jevnlig for komorbiditet, særlig nyrefunksjon, blødninger, og compliance. Hyppigheten av oppfølgingen avhenger av alder og eksisterende komorbiditet. Eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon og annen komorbiditet trenger hyppigere oppfølging enn yngre pasienter uten komorbiditet.

7-Tiltak ved blødning og kirurgi

Foreløpig finnes det ingen direkte antidot mot DOAK, men antidot mot dabigatran og faktor Xa hemmere er under klinisk utprøving. De generelle reglene for håndtering av blødninger, som lokal hemostase og stabilisering av blodtrykk, gjelder selvsagt også her. Siden DOAK har relativt kort halveringstid, vil effekten være betydelig redusert etter en halveringstid. Etter tre halveringstider vil effekten være nærmest borte. Selv om det foreligger dårlig dokumentasjon på effekten av protrombin kompleks konsentrater (PCC), anbefales det å gi 50-80 IE aktivert PCC (Feiba®) eller ikke-aktivert PCC (Prothromplex,® Octaplex®, ConfidexR). Det anbefales å anvende FEIBA ved (livstruende) blødninger forårsaket av dabigatran, og ikke-aktivert konsentrat ved blødninger forårsaket av apiksaban eller rivaroksaban.

Ved behov for akutt kirurgi kan operasjoner med forventet lite blødning utføres 24 timer etter siste dose, og store operasjoner med forventet stor blødningsrisiko utføres etter 48 timer. Øyeblikkelig hjelp operasjoner kan utføres 8 timer fra siste tablettinntak (9).

8-Vurdering av koagulasjonseffekten

INR og APTT (aktivert partiell tromboplastintid) kan påvirkes av DOAK. Imidlertid viser ingen av disse en lineær sammenheng med medikamentkonsentrasjonen, og kan dermed ikke benyttes til måling av antikoagulasjonseffekten. APTT-varigheten forlenges av dabigatran, og verdier på 70–90 sekunder tyder på optimal antikoagulasjonseffekt.

Situasjoner hvor det kan oppstå behov for måling av effekten er ved ø.hj. kirurgi, nyresvikt eller ekstrem over-/undervekt. Med økende bruk av DOAK vil det snart være behov for analysemuligheter ved alle sykehus.

Oppsummering:

Det er rask økning i bruk av de tre DOAK preparatene i Norge. Tre nye antikoagulasjonsmedikamenter har nylig fått markedsføringstillatelse i Norge. Både effekt og sikkerhet er godt dokumentert i kliniske studier for de vanligste indikasjonene.

Det er viktig å begrense bruken av disse medikamentene til godkjente indikasjoner og til pasienter med god etterlevelse. Å unngå bruken av DOAK til pasienter med nyresvikt, forventet dårlig pasientmedvirkning («compliance»), mulige medikamentinteraksjoner eller til pasienter som trenger kombinasjonsbehandling med ASA (særlig i fravær av tester for måling av effekt og antidot) kan minske risikoen for blødning og vippe balansen i favør av DOAK. Selv om det ikke er behov for monitorering av koagulasjonseffekten, bør pasientene fortsatt følges opp regelmessig for å avdekke tilstander som kan føre til endringer i forventet effekt eller sikkerhet. Warfarin er fortsatt et godt valg for tilstander der DOAK-effekten ikke er dokumentert, ved medikamentinteraksjoner, eller ved behov for monitorering av effekt – det er for tidlig å si ”morna Marevan!”.

Referanser

1. Ghanima W, Atar D, Sandset PM. New oral anticoagulants--a review. Tidsskr Nor Laegeforen. 2013 Oct 1;133(18):1940-5.
2. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. Blood. 2010 Jan 7;115(1):15-20.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 8;365(10):883-91.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1139-51.
6. Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Wallentin L, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. Circulation. 2013 Nov 19;128(21):2325-32.
7. Wasserlauf G, Grandi SM, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of rivaroxaban and bleeding risk. Am J Cardiol. 2013 Aug 1;112(3):454-60.
8. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 2013 Sep 26;369(13):1206-14.
9. Sandset PMG, W Dalbak, L. Aamodt, A.H. Johansen, P.W. Lundereng, K. Stavelin, A.V. Kristoffersen, A.H. Semb, V.B. Westli, P. Madsen, S. Melien, Ø. . Informasjon om de nye perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apiksaban: Helsedirektoratet; 2013.
10. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. Eur Heart J. 2013 Jul;34(27):2094-106.
11. Majeed A, Meijer K, Larrazabal R, Arnberg F, Luijckx GJ, Roberts RS, et al. Mortality in vitamin K antagonist-related intracerebral bleeding treated with plasma or 4-factor prothrombin complex concentrate. Thromb Haemost. 2014 Jan 29;111(2):233-9.
12. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. Circulation. 2013 Feb 5;127(5):634-40.
13. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, Lassen JF, Bjerring Olesen J, Mikkelsen AP, et al. Antiplatelet Therapy for Stable Coronary Artery Disease in Atrial Fibrillation Patients on Oral Anticoagulant: A Nationwide Cohort Study. Circulation. 2014 Jan 27.

Rødt kjøtt og kardiovaskulære sykdommer

Inntak av store mengder rødt kjøtt er vist å øke risikoen for kardiovaskulære sykdommer. Rødt kjøtt blir ofte tilberedt ved steking i smør eller i umettede fettsyrer. Ved stekingen dannes oksidasjonsprodukter eller delvis hydrogenerte oljer, *trans-fettsyrer*. Dette kan muligens forklare økt helserisiko ved stort inntak av rødt kjøtt.

Knud Landmark, professor emeritus dr. med, Institutt for klinisk medisin/Farmakologisk institutt, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

Innledning

Flere større epidemiologiske studier/metaanalyser har vist at inntak av kjøtt, særlig rødt kjøtt, kan øke risikoen for kardiovaskulære sykdommer (1, 2). I 1984 ble det for første gang publisert en studie som viste et dose-responsforhold mellom inntak av kjøtt og død av iskemisk hjertesykdom (3). Det var flere tilfeller hos menn enn hos kvinner, og særlig gjaldt dette yngre menn. Resultatene fra 2 prospektive kohortstudier, som omfattet 37 698 menn og 83 644 kvinner fulgt i inntil 22 år, viste også at det var usunt å spise rødt kjøtt daglig (4). For hvert daglig inntak av bearbeidet rødt kjøtt (farse, bacon, "hot dogs", salami, pølser) og ubearbeidet rødt kjøtt (biff, koteletter, svinekjøtt, fårekjøtt) økte kardiovaskulær dødelighet statistisk signifikant med henholdsvis 21 % og 18 %. Å erstatte rødt kjøtt med fisk, fjærfe, nøtter, belgplanter, lavfett produkter og korn reduserte risikoen (4). Også totaldød og kreftdød økte statistisk signifikant ved inntak av rødt kjøtt (4).

Patogenetiske faktorer

Hva er årsaken til disse funnene? Flere teorier er blitt lansert. Høyt inntak av heme-jern, salt, nitritt samt av mettet fett og kolesterol fra rødt kjøtt er blitt foreslått som årsaksfaktorer (2, 4, 5). Etter justering for flere kliniske variabler og for inntak av andre fødemidler, er det blitt påvist en positiv korrelasjon mellom inntak av kjøtt og et forhøyet blodtrykk (6).

Kan et høyt inntak av trans-fettsyrer også være én årsak? Flere studier har vist at et høyt inntak av trans-fettsyrer kan øke forekomsten av kardiovaskulære sykdommer (7-13). Hos kvinner førte et høyere inntak av mettet fett og trans-fettsyrer til økt risiko for koronarsykdom, mens inntak av monoumettet og polyumetted fett hadde motsatt effekt (14). Trans-fettsyrer har uheldige effekter på lipidnivået. Studier har vist at de øker VLDL-kolesterol, LDL-kolesterol, ratio total-/HDL-kolesterol og lipoprotein(a) samtidig som HDL-kolesterol og apolipoprotein A-1 reduseres (15-17).

Innholdet av trans-fettsyrer i rødt kjøtt er ikke spesielt høyt (10, 11). Kan tilberedningen av kjøttet være én vesentlig årsak til økt hyppighet av kardiovaskulære sykdommer? I noen primærprofylaktiske studier ble det funnet at inntak av kokt eller ovnsbakt fisk reduserte risikoen for hjertesvikt med inntil 30 % (18, 19). I de samme studiene ble det imidlertid påvist en 35 % til 48 % økt risiko for utvikling av hjertesvikt hos individer som inntok stekt fisk (18, 19). Fiskekjøtt inneholder ikke trans-fettsyrer (10), men ferdigkjøpt fritert fisk kan inneholde slike syrer, og steking i blant annet mye smør eller i umettede fettsyrer fra planteoljer kan føre til dannelse av oksidasjonsprodukter og til delvis hydrogenerte oljer, *trans-fettsyrer* (10, 11, 20-22). Rødt kjøtt blir i hovedsak tilberedt ved steking, og det er derfor mulig at dette kan være én av årsakene til de ugunstige effektene av slikt kjøttinntak. Gjenbruk av de nevnte oljene kan også føre til dannelse av transfettsyrer (22, 23).

Konklusjon

I observasjonsstudier kan man ikke justere for alle variabler, og skjulte konfunderende faktorer kan være tilstede. Konklusjonen må likevel bli at et stort og regelmessig inntak av rødt kjøtt kan øke forekomsten av kardiovaskulære sykdommer. Dette kan skyldes tilberedningen av kjøttet ved steking i smør og umettede fettsyrer, noe som kan føre til dannelse av oksidasjonsprodukter og transfettsyrer. Likevel, en saftig biff i ny og ne må man vel kunne unne seg.

Knud Landmark

Litteratur

1. Sinha R, Cross AJ, Graubard BI et al. Meat intake and mortality: a prospective study of over half a million people Arch Intern Med 2009; 169: 562-71.
2. Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus. A systematic review and meta-analysis. Circulation 2010; 121: 2271-83.
3. Snowdon DA, Phillips RL, Fraser GE. Meat consumption and fatal ischemic heart disease. Prev Med 1984; 13: 490-500.
4. Pan A, Sun Qi, Bernstein AM et al. Red meat consumption and mortality. Results from 2 prospective cohort studies. Arch Intern Med 2012; 172: 555-63.
5. Ascherio A, Willett WC, Rimm EB et al. Dietary iron intake and risk of coronary disease among men. Circulation 1994; 89: 969-74.
6. Steffen LM, Kroenke CH, Yu X et al. Associations of plant food, dairy products, and meat intakes with 15-y incidence of elevated blood pressure in young blacks and white adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. Am J Clin Nutr 2005; 82: 1169-77.
7. Pedersen JI, Ringstad J, Almendingen K et al. Adipose tissue fatty acids and risk of myocardial infarction – a case-control study. Eur J Clin Nutr 2000; 54: 618-25.
8. Haug A, Müller H. Transfett, mettet fett og risiko for hjerte- og karsykdommer. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 3094.
9. Stender S, Dyerberg J. Influence of trans fatty acids on health. Ann Nutr Metab 2004; 48: 61-6.
10. Johansson L, Borgejordet Å, Pedersen JI. Transfettsyrer i norsk kosthold. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 760-3.
11. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A et al. Trans fatty acids and cardiovascular disease. N Eng J Med 2006; 354: 1601-13.
12. Bendsen NT, Christensen R, Bartels EM et al. Consumption of industrial and ruminant trans fatty acids and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Eur J Clin Nutr 2011; 65: 773-83.
13. Molin M, Odden N, Ha L et al. Transfett kan være en skjult helserisiko. Tidsskr Nor Legeforen 2013; 133: 1844-6.
14. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med 1997; 337: 1491-9.
15. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. N Engl J Med 1990; 323: 439-45.
16. Almendingen K, Jordal O, Kierulf P et al. Effects of partially hydrogenated fish oil, partially hydrogenated soybean oil, and butter on serum lipoproteins and Lp[a] in men. J Lipid Res 1995; 36: 1370-84.
17. Mensink RP, Zock PI, Kester ADM et al. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. Am J Clin Nutr 2003; 77: 1146-55.
18. Mozaffarian D, Bryson CL, Lemaitre RN et al. Fish intake and risk of incident heart failure. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 2015-21.
19. Belin RJ, Greenland P, Martin L et al. Fish intake and the risk of incident heart failure: The Women´s Health Initiative. Circ Heart Fail 2011; 4: 404-13.
20. Thurner K, Razzazi-Fazeli E, Wagner K-H et al. Determination of cholesterol oxidation products in raw and processed beef and pork preparations. Eur Food Res Technol 2006; 234: 797-800.
21. Al-Saghir S, Thurner K, Wagner K-H et al. Effects of different cooking procedures on lipid quality and cholesterol oxidation of farmed salmon fish (Salmo salar). J Agric Food Chem 2004; 52: 5290-6,
22. Ammu K, Raghunath MR, Sankar TV et al. Repeated use of oil for frying fish. Effects of feeding the fried fish to rats. Nahrung 2000; 44: 368-72.
23. Aladedunye FP. Degradation and nutrional quality changes of oil during frying. J Am Oil Chem Soc 2009; 86: 169-56.

Akutt funksjonssvikt - et vanlig klinisk problem hos eldre pasienter

Akutt funksjonssvikt er en vanlig presentasjonsform av akutt, og ofte alvorlig, sykdom hos eldre personer, som bør føre til grundig klinisk undersøkelse for å finne årsaken(e). Som regel er bred og til dels avansert diagnostikk ledet av erfarne leger med spesialistkompetanse nødvendig. Akutt funksjonssvikt er også en viktig prognostisk faktor - som predikerer økende funksjonstap og død. Det gir best resultat hvis slike pasienter behandles i en akuttgeriatrisk enhet med systematisk forebygging av komplikasjoner, tverrfaglig utredning og tidlig rehabilitering.

Anette Hylen Ranhoff, Medisinsk avdeling Diakonhjemmet sykehus og Klinisk Medisin 2, Universitetet i Bergen.

Anette Hylen Ranhoff

Hva er akutt funksjonssvikt?

To pasienthistorier:

Pasient 1: *En 85 år gammel mann som var selvhjulpen og mentalt velfungerende, ble i løpet av et par uker forandret. Han hadde kjent prostatakreft og atrieflimmer, og til vanlig noe nedsatt gangfunksjon og brukte stokk. Han brukte warfarin, metoprolol og fikk hormoninjeksjoner mot prostatakreften. Så ble han økende ustø til bens, og falt flere ganger. De siste dagene før innleggelse ble han også desorientert og forvirret. Pasientens fastlege la han inn på grunn av akutt funksjonssvikt.*

I sykehusets akuttmottak fikk han hjertestans. Han hadde alvorlig nyresvikt med hyperkalemi, forårsaket av urinretensjon som følge av prostatakreften. Det ble gjort vellykket hjertelungeredning. Han fikk blærekateter og intensivbehandling. Etter et døgn hadde kalium normalisert seg og nyrefunksjonen var i bedring. Han kunne tas av respirator. Etter ti dager kunne han utskrives til eget hjem, og var fortsatt selvhjulpen.

Pasient 2: *En kvinne på 82 år bodde alene hjemme med hjemmesykepleie daglig til hjelp med medisiner og bading. Hun hadde hypertensjon, koronar hjertesykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom og osteoporose med kompresjonsbrudd i ryggsøylen. Hun var glemsk, men hadde ikke demensdiagnose.*

I løpet av noen dager ble hun desorientert og slapp. Hjemmesykepleien kontaktet legevakt og hun ble innlagt.

I akuttmottaket var hun desorientert, hadde temperatur 37.5, puls 78 regelmessig, normalt blodtrykk og det var ikke spesielle auskultasjonsfunn over hjertet og lungene. EKG var uendret fra tidligere. Rutineblodprøver ble tatt og viste CRP 470, røntgen thoraks viste lobær pneumoni på høyre side. Hun hadde trolig manglende feber på grunn av bruk av paracetamol 1g x 3 mot ryggsmerter. Kompresjonsbruddene i ryggen gjorde at hun var kyfotisk og sammensunket, hun pustet overflatisk og auskultasjonen var vanskelig. Til tross for en alvorlig pneumoni var hun ikke takykard fordi hun brukte betablokker på grunn av sin koronarsykdom.

Svikt i dagliglivets funksjoner er en vanlig sykdomspresentasjon hos eldre, og særlig sårbare pasienter. Symptomene er ofte diffuse og generelle. Smerter kan være lite fremtredende, og feber kan mangle ved infeksjoner. Aldersforandringer, andre sykdommer og medisiner kan kamuflere symptomer.

Akutt funksjonssvikt defineres som svikt i evnen til å utføre dagliglivets funksjoner som utvikler seg over kort tid - inntil 2 uker. Dette blir som regel presentert som at den eldre personen blir mer hjelpetrengende. Svikt i gangfunksjon er det mest vanlige og er ofte ledsaget av økt falltendens. Det typiske er at en funksjon som er lett svekket fra før, rammes mest. Dette kan for eksempel være at en som er glemsk fra før, får akutt forvirring (delirium), en som er ustø, faller, en som spiser og drikker lite, får dehydrering og ernæringssvikt, og at inkontinens oppstår hos en som er litt "lekk" fra før.

Ofte blir akutt funksjonssvikt presentert som at det er en eldre person som ikke greier seg hjemme lenger og dermed må innlegges for å få pleie og omsorg. Dette kan lett føre til at symptombildet ikke tas alvorlig nok, og at det ikke bevisst letes etter årsaker til den akutte funksjonssvikten.

Akutt funksjonssvikt er ikke bare brukt som en innleggelsesdiagnose, men er et svært vanlig klinisk problem hos eldre som innlegges akutt på sykehus, uavhengig av innleggelsesdiagnose. En undersøkelse som ble utført i akuttmottaket på Ullevål sykehus i 1998 viste at nær halvparten av alle pasienter som var 75 år og eldre og ble henvist for akutt innleggelse i medisinske avdelinger hadde hatt et funksjonstap de siste to ukene før innleggelsen (1). Erfaringer fra akuttmottaket på Diakonhjemmet sykehus i 2006 viste at funksjonssvikt var den vanligste innleggelsesårsak hos eldre mellom 80 og 90 år (2).

Akutt funksjonssvikt er en viktig presentasjonsform når eldre blir akutt syke

De to pasienthistoriene beskriver akutt funksjonssvikt som presentasjonsform ved alvorlige og potensielt livstruende tilstander hos eldre.

Akutt funksjonssvikt er alltid en indikator på akutt sykdom, skade eller legemiddelbivirkning. Basert på egne og andres kliniske erfaringer, og upubliserte registreringer av årsak til akutt funksjonssvikt ved flere sykehus, vet vi at de fleste vanlige akutte indremedisinske sykdommer kan presentere seg som akutt funksjonssvikt. Den vanligste årsak er trolig infeksjoner, og da særlig pneumonier og urinveisinfeksjoner. Men sepsis hos eldre har svært ofte akutt funksjonssvikt som det dominerende symptombilde. Som regel finnes andre symptomer og tegn også, men disse må letes etter.

De vanligste årsaker til akutt funksjonssvikt er:

- Infeksjoner (urinveier, luftveier, sepsis)
- Cerebrovaskulære årsaker (atypiske hjerneslag, særlig i bakre skallegrop som ikke gir hemiparese, men balanseproblemer)
- Kardiovaskulære årsaker (hjerteinfarkt uten bryst-smerter, arytmier, hjertesvikt)
- Lungeemboli ("uforklarlig" hypoksi eller pusteproblemer)
- Nyresvikt
- Anemier og metabolske forstyrrelser (dehydrering, blodsukker, elektrolytter, syre-base)
- Skader (innkilt lårhalsbrudd, subduralt hematom)
- Alkoholrelaterte problemer (alkoholeffekt og alkoholabstinens)

Akutt funksjonssvikt som prognostisk faktor

Akutt funksjonssvikt manifesterer seg der det oppstår en svikt av organfunksjon eller sammensatte fysiologiske systemer. Reduserte organreserver og homeostase vil derfor disponere for akutt funksjonssvikt. Et eksempel på dette er at eldre med aldersrelatert muskelsvinn (sarkopeni), vil være disponert for sviktende gangfunksjon og fall når de blir syke (3). Eldre med reduserte kognitive reserver, og særlig ved demens, er spesielt disponert for delirium (akutt forvirring) ved akutt sykdom og skade (4).

Akutt funksjonssvikt vil av denne grunn være et tegn på reduserte organreserver. Dette har prognostisk betydning, og er vist å gi redusert 6-måneders overlevelse etter sykehusinnleggelse (5).

Figur 1. Figuren viser hvordan aldring, tidligere sykdom og skade og aktuelle sykdommer ofte kan overlappe ved funksjonssvikt. Akutt funksjonssvikt ses ofte når akutte sykdommer kommer i tillegg til tilgrunnliggende alderssvekkelse og andre sen-følger av sykdom og skade."

Måling av reduserte organreserver hos eldre er ikke alltid enkelt, men påvisning av skrøpelighet (frailty) er blitt stadig viktigere innen klinisk forskning. Dette kan måles ved hjelp av sammensatte mål som typisk inneholder måling av vekttap, evne til å reise seg fra en stol uten å bruke armene og redusert følelse av energi (6), eller ved å summere negative faktorer i en såkalt "Frailty Index" (7). En enklere måte er å bruke en skrøpelighetsindikator, for eksempel ganghastighet, som angir risiko for videre funksjonstap og død (8).

Håndtering av akutt funksjonssvikt hos eldre som innlegges i sykehus

Eldre med akutt funksjonssvikt skal som hovedregel innlegges i sykehus. Kommunale akutte døgnenheter har som regel ikke det diagnostiske apparat og den kompetanse som er nødvendig for å gi optimal diagnostikk og behandling til disse pasientene.

Vanlig triagering kan brukes til å bedømme alvorlighetsgrad og dermed brukes ved prioritering av pasientene i akuttmottaket, men dette bør gjentas ofte da tilstanden kan endre seg raskt i negativ retning (2). Bred medisinsk diagnostikk, systematisk forebygging av komplikasjoner, tidlig mobilisering og planlagt utskrivning er det viktigste for å sikre best funksjon og overlevelse. Dette gjøres best i en akuttgeriatrisk enhet (9). Vi har gode erfaringer med en definert behandlingslinje for eldre med akutt funksjonssvikt på Diakonhjemmet sykehus.

Referanser

1. Ranhoff AH. Akutt syke gamle i indremedisinske avdelinger. I: Krüger RME: Evige Utfordringer. Forlaget Aldring og helse 2006, s 213-5.
2. Rashidi F, Mowinckel P, Ranhoff AH. Severity of disease in patients admitted for acute care to a general hospital: Age and gender differences. Aging Clin Exp Res. 2009 Nov 25. [Epub ahead of print]
3. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing 2010; 39: 412-23.
4. Neerland BE, Watne LO, Wyller TB. (2013). Delirium hos eldre pasienter. Tidsskr. Nor Legeforen 2013;133:1596- 600.
5. Rozzini R, Sabatini T, Cassinadri A, Boffelli S, Ferri M, Barbisoni P, Frisoni GB, Trabucchi M. Relationship between functional loss before hospital admission and mortality in elderly persons with medical illness. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2005 Sep;60(9):1180-3.
6. Ensrud, K.E., et al., Frailty and Risk of Falls, Fracture, and Mortality in Older Women: The Study of Osteoporotic Fractures. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 2007. 62(7): p. 744-751.
7. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. J Am Geriatr Soc. 2010: 58(4):681-7.
8. Dumurgier J, Elbaz A, Ducimetière P, Tavernier B, Alpèrovitch A, Tzourio C. Slow walking speed and cardiovascular death in well functioning older adults: prospective cohort study. BMJ. 2009;339:b4460.
9. Fox MT, Persaud M, Maimets I, O'Brien K, Brooks D, Tregunno D, Schraa E. Effectiveness of acute geriatric unit care using acute care for elders components: a systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc. 2012 Dec;60(12):2237-45.

KLEXANE®
enoxaparin

C Klexane «sanofi-aventis»

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

T **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.
T **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, respira-sjonssvikt 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: ***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 tromboembolske 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 (INR 2-3). Pasienter med stor risiko for blødning, lever- eller nyre-svikt kan kreve laboratoriemessig overvåkning 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 (STEMI):*** 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 s.c. doser, deretter 1 mg/kg s.c. for de gjenværende doser). Flerdosehetteglass brukes for i.v. administrering, se Tilberedning. Ved samtidig administrering med trombolytika (fibrin eller ikke-fibrinspesifikk) bør enoksaparin gis 15 minutter før og 30 minutter etter at fibrinolytisk terapi 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. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ved CICR <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
Akutt STEMI hos pasienter <75 år:	
I.v. bolus 30 mg med tillegg av 1 mg/kg s.c., etterfulgt av 1 mg/kg s.c. 2 ganger daglig (maks. 100 mg for hver av de 2 første s.c. dosene)	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 (maks. 75 mg for hver av de 2 første s.c. dosene)	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 overvåkning tilrådes. Barn: Sikkerhet og effekt hos barn er ikke klarlagt. Eldre: Det er ikke nødvendig med dosejustering hos eldre ved andre indikasjoner enn STEMI, med mindre nyrefunksjonen er svekket. Nøye klinisk overvåkning er imidlertid anbefalt, særlig for de som er ≥80 år. 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. ***Tilberedning***: *Ferdigfylt sprøyte:* Klar til bruk til s.c. injeksjon. Må ikke blandes med andre legemidler. *Flerdosehetteglass:* Til i.v. (bolus) injeksjon (kun for indikasjonen akutt STEMI). Brukes for i.v. administrering og administreres da via en i.v. tilgang. Enoksaparin kan administreres sammen med fysiologisk saltvann (0,9%) eller med 5% glukoseoppløsning. Skal ikke blandes eller administreres sammen med andre legemidler. For å unngå mulig blanding med andre legemidler skal den i.v. tilgangen som er valgt skylles med en tilstrekkelig mengde fysiologisk saltvann (0,9%) eller 5% glukoseoppløsning før og etter i.v. bolus administrering. Ved s.c. injeksjon må injeksjonsvolumet måles nøyaktig med en gradert sprøyte med en egnet nål for s.c. injeksjon. ***Administrering:*** Enoksaparin administreres vanligvis s.c. Pga. høy biotilgjengelighet, er det generelt ikke nødvendig å gi preparatet i.v. Må ikke gis i.m. *Ferdigfylt sprøyte:* S.c. injeksjon bør fortrinnsvis gjøres når når pasienten ligger eller er i en halvt sittende stilling. Administreres ved dyp s.c. injeksjon. Se for øvrig SPC/pakningsvedlegg for nærmere bruksanvisning. *Hetteglass:* I.v. (bolus) injeksjon (kun for indikasjonen akutt STEMI): Initieres med en i.v. bolus injeksjon, straks etterfulgt av en s.c. injeksjon. *Arteriell del av dialyseenhet:* Ved hemodialyse administreres enoksaparin via den arterielle delen av dialyseenheten for å forhindre trombedannelse i enheten.

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. Forsiktighet utvises ved tilstander som øker blødningsfaren, som f.eks. ved 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, og ved terapeutiske doser hos eldre >80 år. 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. 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-/epiduralanestesi som resulterte i langtids eller permanent paralyse. Risikoen antas å være høyere ved bruk av daglige doser >40 mg, 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, ved spinalkirurgi i anamnesen eller spinalmisdannelser. Beslutter man å gi antikoagulasjon sammen med epidural-/spinalanestesi, må det utvises ekstrem årvåkenhet og det må foretas hyppige kontroller for å oppdage eventuelle symptomer på nevrologisk svikt. Mistenkes spinalt hematom, kreves rask diagnose og behandling inkl. spinal dekompresjon som må igangsettes omgående. Brukes med forsiktighet som profylakse hos pasienter med kunstige hjerteklaffer. Ved kronisk hemodialyse trengs normalt bare noen få dosejusteringer og undersøkelser av anti-Xa-nivå. Det terapeutiske doseområdet ved akutt hemodialyse er smalere og omfattende overvåkning av anti-Xa-nivå bør utføres. Sikkerhet og effekt av profylaktiske doser hos pasienter med fedme (BMI >30 kg/m^2) er ikke klarlagt. Det finnes ingen konsensus for dosejustering. Disse pasientene bør overvåkes nøye. Hetteglassene inneholder benzylalkohol som konserveringsmiddel, og skal ikke benyttes hos nyfødte eller for tidlig fødte barn pga. fare for «gasping syndrome».

Interaksjoner: Det anbefales at behandling med midler som påvirker hemostasen om mulig avsluttes før enoksaparin-behandling startes. Slike substanser er: Systemiske salisylater, ASA, NSAIDs, dekstran 40, tiklopidin, klopidogrel, systemiske glukokortikosteroider, orale antikoagulantia, trombolytika, andre platehemmere inkl. glykoprotein IIb/IIIa-antagonister. Dersom den kliniske indikasjonen er så sterk at man ønsker å gjennomføre kombinasjonsbehandling, må pasienten følges nøye med klinisk monitorering og laboratoriemålinger.

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Ingen humane data foreligger. Dyrestudier indikerer ikke reproduksjonstoksiske effekter. Preparatet bør kun brukes hvis fordelen for moren oppveier en mulig risiko for fosteret. Anbefales ikke til gravide med kunstige hjerteklaffer. *Amming:* Amming frarådes.

Bivirkninger: Se SPC for detaljer vedrørende ulik bivirkningsfrekvens innenfor ulike indikasjoner i kliniske studier. *Svært vanlige (≥1/10):* Blod/lymfe: Trombocytose (blodplater >400 G/L). Hjerte/kar: Blødning (hematom, ekkymose utenom injeksjonsstedet, sårhematom, hematuri, epistaksis og gastrointestinal blødning). Lever/galle: Forhøyede leverenzymer (i hovedsak transaminaser; >3 × ULN). *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Trombocytopeni. Hud: Urticaria, pruritus, erytem. Immunsystemet: Allergiske reaksjoner. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet: Hematom, smerter, eller annen reaksjon som lokalt ødem, blødning, hypersensitivitet, inflammasjon, infiltrater. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hjerte/kar: Intrakranial blødning, retroperitoneal blødning. Hud: Bulløs dermatitt. Øvrige: Lokal irritasjon, hudnekrose ved injekssjonsstedet. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Immunsystemet: Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner. Undersøkelser: Hyperkalemi. *Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent:* Blod/lymfe: Hemoragisk anemi, immunoallergisk trombocytopeni med trombose, i enkelte tilfeller ytterligere komplisert av organinfarkt eller iskemi i ekstremitetene, eosinofili. Hjerte/kar: Immunoallergisk trombocytopeni, intraspinal eller nevraksial hematom ved bruk ved spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunktering. Hud: Kutan vaskulitt, hudnekrose som vanligvis oppstår ved injeksjonsstedet (forut for slike reaksjoner opptrer ofte purpura eller infiltrerende og smertefulle erytematøse utslett), inflammatoriske infiltrater ved injeksjonsstedet (ikke cyster med enoksaparin), alopesi. Immunsystemet: Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner inkl. sjokk. Lever/galle: Hepatocellulær leverskade, kolestatisk leverskade. Muskel-skjelettsystemet: Osteoporose etter langtidsbruk. Nevrologiske: Hodepine.

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 for Heparin B01A B01 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.

Pakninger og priser: ***100 mg/ml:*** 10 × 0,2 ml^1 (ferdigfylt sprøyte, 20 mg) kr 223,00. 50 × 0,2 ml^1 (ferdigfylt sprøyte, 20 mg) kr 964,10. 10 × 0,4 ml^1 (ferdigfylt sprøyte, 40 mg) kr 367,40. 50 × 0,4 ml^1 (ferdigfylt sprøyte, 40 mg) kr 1671,90. 10 × 0,6 ml^1 (ferdigfylt sprøyte, 60 mg) kr 479,00. 10 × 0,8 ml^1 (ferdigfylt sprøyte, 80 mg) kr 529,90. 10 × 1 ml^1 (ferdigfylt sprøyte, 100 mg) 374603. ***100 mg/ml med konserveringsmiddel:*** 3 ml^1 (hettegl., 300 mg) kr 589,80. ***150 mg/ml:*** 10 × 0,8 ml^1 (ferdigfylt sprøyte, 120 mg) kr 930,30. 10 × 1 ml^1 (ferdigfylt sprøyte, 150 mg) kr 1022,00.

Refusjon: 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. Refusjonsberettiget bruk: se forsiden.

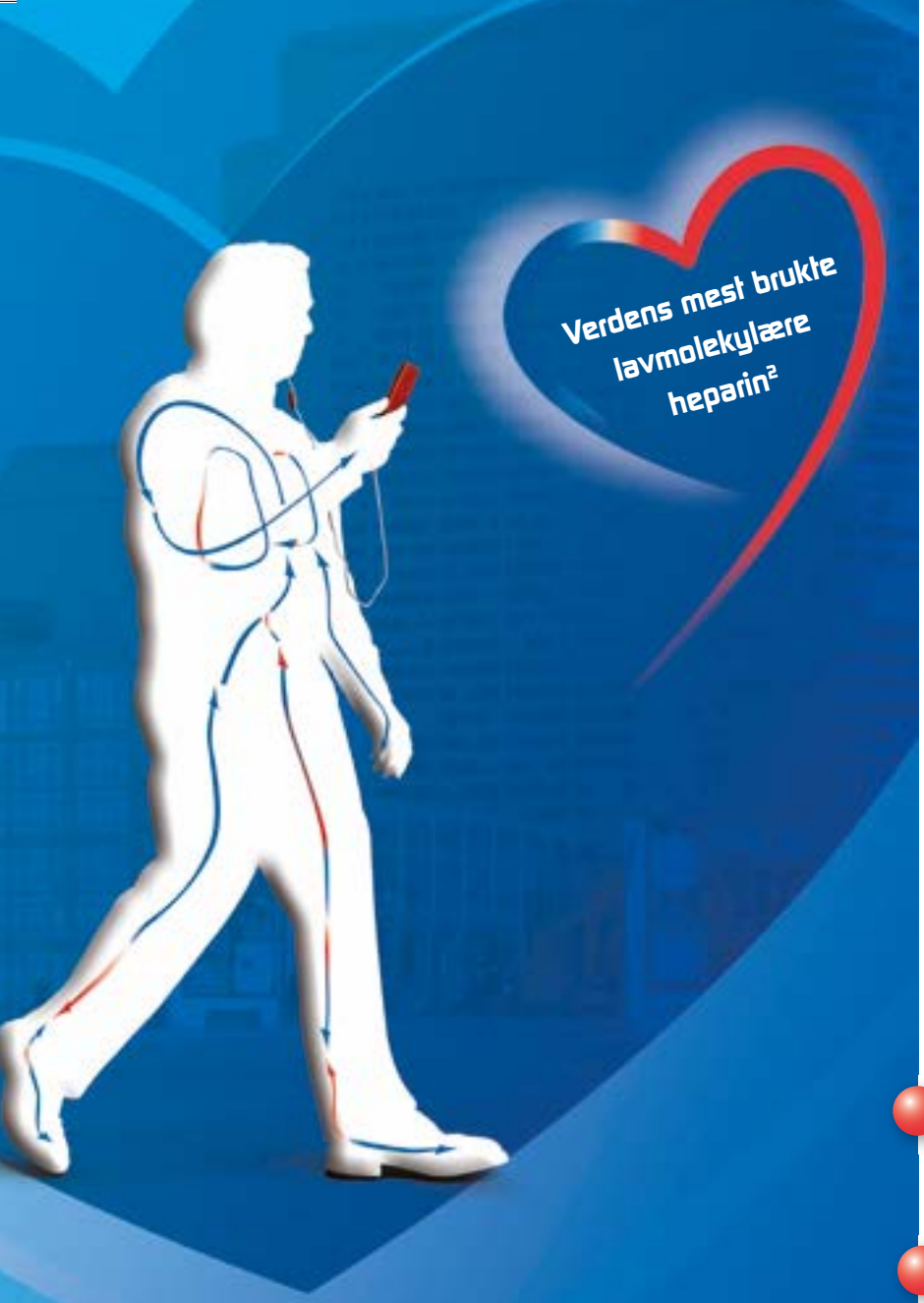
ICD-koder: -20 Tromboseprofylakse ved kirurgi(vilkår 136), -90 Palliativ behandling i livets sluttfase (vilkår 136), D68.8 Andre spesifiserte koagulasjonsforstyrrelser, D68.9 Uspesifisert koagulasjonsforstyrrelse (vilkår 136), I20.0 Ustabil angina, I21 akutt hjerteinfarkt, I22 Påfølgende hjerteinfarkt, I26 Lungeemboli, I80 Flebitt og tromboflebitt, I82 Annen emboli og trombose i vener, Z94 Status etter transplantert organ og vev (vilkår 136), Z99.2 Avhengighet av nyredialyse. Vilkår 136: Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder.

Sist endret: 17.01.2014

NO-ENO-14-02-06

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. Klexane SPC 20.12.2013. 2. IMS 2013.

NO-ENO-14-02-06

Introduksjon til temaartikler om nyresykdommer

Flere sentrale aspekter av kronisk nyresykdom belyses ved hjelp av 5 artikler i dette temanummeret. Diagnostikk, forebygging og behandling av progredierende nyresvikt er selvsagt sentralt. Samlet gir temaene også viktig innsikt i et perspektiv som omfatter mange «nye» nyresykdommer og i særlig grad erkjennelsen av at nyresykdom er en markør for annen sykdom.

Einar Svarstad, professor og seksjonsoverlege, Universitetet i Bergen og medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus

Einar Svarstad

Omtale av de enkelte artiklene

De senere årene har flere epidemiologiske studier slått fast at ca. 10 % av den voksne befolkning i den vestlige verden - også i Norge - har redusert nyrefunksjon, mens kanskje bare 0,1 % har endestadium nyresvikt (ESRD) med estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) < 15 ml/min/1.73m^2 (1). Betydningen av nedsatt nyrefunksjon peker således i to hovedretninger; den ene er diagnostikk og behandling av nyresykdommen i seg selv, den andre er nyrefunksjonsnedsettelsens generelle betydning som risikofaktor for en rekke andre sykdommer og komplikasjoner. Således har pasientene våre - gjennom alle stadier av kronisk nyresykdom (CKD) - en langt større risiko for alvorlig kardiovaskulær sykdom og død enn for å ende opp med ESRD. Sagt på en annen måte; de pasientene vi følger opp med erkjent hjerte-karsykdom, hypertensjon eller diabetes og samtidig redusert nyrefunksjon, tilhører en risikogruppe som bør ha tettere oppfølging enn pasienter med normal nyrefunksjon. Dersom pasientene i tillegg har albuminuri/proteinuri, øker denne risikoen ytterligere. En meget lesverdig ny oversiktsartikkel om betydning av albuminuri for en slik risikostratifisering anbefales på det varmeste (2).

Stein Hallan har i flere år gitt viktige bidrag til internasjonal litteratur og forståelse av epidemiologi ved CKD. Studier fra Nord-Trøndelagsundersøkelsen (HUNT) har hatt stor betydning for denne kunnskapen (3). I dette nummeret av Indremedisineren gir han en meget informativ og praktisk viktig oppdatering av definisjoner, risikobeskrivelser og screeningstrategier ved CKD, samt veiledning for god henvisningspraksis. Slike retningslinjer er etterlengtet i Norge dersom vi skal kunne etterleve intensjonene i «Handlingsplan for forebygging og behandling av kronisk nyresykdom (2011-2015)», utgitt av Helsedirektoratet i 2011 (4). Særlig England har i så måte vært et foregangsland.

I den andre artikkelen ved Hallvard Holdaas illustreres nettopp sammenhengen mellom nyre- og hjertesykdommer ved omtale av et av de mest omdiskuterte emnene i nefrologisk praksis: hvordan behandle hyperlipidemi hos pasienter med kronisk nyresvikt? Lenge var kunnskapen om statinbehandling hos nyresyke basert på ekstrapolerte data fra studier hos nyrefriske, og først ganske nylig har man fått mer solid datagrunnlag som bl.a. tilsier at indikasjonen for statinbehandling svekkes når nyresviktpasienter begynner i dialyse (5), en sammenheng som også beskrives som «kolesterol paradokset». Dette henger sammen med at økt kardiovaskulær dødelighet hos dialysepasienter er langt sterkere assosiert med underernæring og generelt økt inflammasjon. Holdaas har særlige forutsetninger for å belyse dette temaet. Han ledet ALERT-studien som er en av de største og viktigste studiene som er gjort på lipidsenkende behandling hos nyresyke (nyretransplanterte) pasienter (6), og er en av forfatterne av de nye internasjonale retningslinjene for lipidsenkende behandling av nyresyke fra KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) (7).

Bjørn Egil Vikse skriver i den tredje artikkelen om definisjoner og risikofaktorer for nyresykdom ved preeklampsi, og om sammenhengene mellom nyre- og hjertesykdom ved denne tilstanden som opptrer i 2-8 % av svangerskapene (8). I mange tidligere studier er ikke preeklampsi definert entydig. Vikse diskuterer sykdomsmekanismer og nyere diagnostiske markører som vil kunne medføre tidligere diagnostikk og bedre oppfølging og behandling av pasientene. Han betoner betydningen av senere oppfølging for å oppdage senkomplikasjoner i form av kronisk nyresykdom. Klinisk kan man forveksle preeklampsi, primær nyresykdom og hypertensjon i svangerskap og differensialdiagnostikken gjennomgås. Preeklampsi-studiene med kobling av data fra Nyrebiopsiregisteret i Bergen og Fødselsregisteret har vakt betydelig internasjonal oppmerksomhet. Vikse var inntil nylig leder av Nyrebiopsiregisteret, og har ledet den internasjonalt anerkjente registerforskningen som har kommet fra nyreforskningsgruppen i Bergen de senere årene.

I den fjerde artikkelen presenterer Rune Bjørneklett, som nå leder Nyrebiopsiregisteret, nye evidensbaserte verktøy for risikostratifisering av IgA-nefritter, den vanligst forekommende glomerulofritt globalt, basert på et stort norsk materiale. Data fra Nyrebiopsiregisteret har vært koblet med pasientforløpsdata fra Norsk nefrologiregister (dialysepasienter og nyretransplanterte) og Dødsårsaksregisteret, igjen et eksempel på den unike muligheten vi har i Norge for å systematisere pasientdata over lange pasientforløp, og som

vekker stor internasjonal oppmerksomhet. Det har lenge vært velkjent at IgA-nefritt har mange presentasjonsmåter, fra fredelig forløpende persisterende hematuri uten nyresvikt til mer subakutte former med progresjon til ESRD over få år. De patofysiologiske mekanismer som ligger til grunn for disse forskjellene, er ikke avklart, men det antas at man i løpet av få år vil kunne ha flere anvendelige diagnostiske og prognostiske biomarkører til hjelp (9). Inntil videre må man basere oppfølging og behandling på viktig evidensbasert klinisk risikostratifisering, slik som Bjørneklett her har gitt et viktig bidrag til. Monitorering av endring av kreatinin og proteinuri og god blodtrykksbehandling er hjørnesteinene i denne strategien, og fortsatt er steroidbehandling forbeholdt en subgruppe med høy risiko for progressiv sykdom.

Det har lenge vært kjent at mange nyresykdommer synes å opptre med økt familiær forekomst, lite har vært kjent om dette når det gjelder sykdommer uten kjent arvegang. Igjen med basis i norsk nefrologisk registerforskning, har Rannveig Skrunes i den siste artikkelen for første gang fremskaffet norske data som sier noe om problemets størrelse. Et nokså overraskende funn for mange vil være at selv når alle kjente arvelige nyresykdommer ekskluderes, gjenstår fortsatt en betydelig øket risiko for å utvikle ESRD dersom en førstegrads slektning har eller har hatt dette. For eksempel gjelder dette også for tilstander som har vært klassifisert som hypertensiv nyreskade. Det kan således være gode grunner til å kartlegge nyrefunksjonen dersom nære slektninger har nyresykdom, slik at tidlige profylaktiske tiltak eller behandling kan iverksettes. Moderne genetiske verktøy vil de nærmeste årene i betydelig grad øke vår kunnskap om nye mutasjoner og risikogener, to eksempler på «nye» nyresykdommer med et spekter av kjente og ukjente fenotyper belyser dette.

Jeg ønsker dere en god lesning, og er sikker på at de aktuelle artiklene vil gi mange nyttige «aha-opplevelser»

Referanser

1. Hallan SI, Vikse BE. Relationship between chronic kidney disease prevalence and end-stage renal disease risk. Current opinion in Nephrology and Hypertension 2008;17:286-91
2. Stephen R, Jolly SE, Nally JV, Navaneethan SD. Albuminuria: When urine predicts kidney and cardiovascular disease. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2014; 81(1): p. 41-50
3. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. J Am Soc Nephrol 2009 May;20(5):1069-77
4. http://www.google.no/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=2&ved=0CC0QFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.nephro.no%2Fforeningsnytt%2FHandlingsplan_forebygging_behandling_kronisk_nyresykdom.pdf&ei=GcTuUsGiE-er4ATmkYD4Bg&usg=AFQjCNGEm6yc0HnwGN2d01vP5t-dTe8XAw&bvm=bv.60444564,d.bGE
5. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE et al. for the AURORA study group. Rosuvastin and Cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2009;360:1395-407
6. Holdaas H et al. (Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators). Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2003 Jun 14;361(9374):2024-31
7. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. Summary of recommendation statements. Kidney International Suppl (2013); 263-265
8. Vikse BE. Pre-eclampsia and the risk of kidney disease. Lancet. 2013 Jul 13;382(9887):104-6
9. Canetta PA, Kiryluk K, Appel GB. Glomerular diseases: Emerging tests and therapies for IgA nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2013 Sep 26. [Epub ahead of print]

MonoFer®
iron isomaltoside 1000

High dose iron – in just one visit

Optimised convenience[1] | Designed for safety | Improved cost effectiveness[2,3]

Monofer® (jernisomaltosid 1000) forkortet preparatomtale
Note: Se vennligst den komplette preparatomtale før produktet utskrives. **Legemiddelform:** Jernisomaltosid 1000 oppløsning til injeksjon/infusjon.100 mg/ml tilgjengelig som hetteglass av 100 mg/ml, 200 mg/2ml, 500 mg/5ml og 1000 mg/10ml. **Indikasjoner:** Monofer® anvendes til behandling av jernmangelanemi hos pasienter ≥18 år, når orale jernpreparater ikke kan anvendes, f.eks enten ved manglende effekt eller ved klinisk behov for raskt tilførsel av jern. Diagnose jernmangelanemi bør baseres på relevante laboratorieundersøkelser. **Dosering:** Jerndose og doseringsplan for Monofer® beregnes individuelt for den enkelte pasient. Det optimale målnivået for hemoglobin og jerndepotene (ønsket hemoglobinnivå) kan variere hos ulike pasienter og pasientgrupper. Vennligst konsulter lokale retningslinjer. Monofer®-dosen uttrykkes som mg elementært jern. Den kumulative jerndosen kan beregnes enten ved hjelp av Ganzoni-formelen eller bestemmes ved hjelp av en doseringstabell. Hemoglobin forkortes som HB. Det anbefales å bruke Ganzoni-formelen for pasienter som sannsynligvis vil komme til å ha behov for individuelt tilpasset dosering, eksempelvis pasienter med anoreksi, kakeksi, kraftig overvekt, graviditet eller anemi forårsaket av blødning. **Administrasjon:** Dosering av Monofer® gis som mg jern IV. Monofer® kan gis som en bolusinjeksjon i doser opp til 500 mg, under hemodialyse som direkte injeksjon i blodslangen på venesiden av dialyseapparatet, eller som engangsinfusjon opp til 20 mg jern/kg kroppsvekt. Når Monofer® gis som infusjon, må Monofer® maksimalt oppløses i 500 ml steril 0.9% natriumklorid. Monofer bør ikke gis samtidig med oral jernbehandling da absorpsjonen av oralt jern kan bli redusert. Kontraindikasjoner: Anemi, som ikke skyldes jernmangel. For høyt jernnivå eller forstyrrelser i kroppens utnyttelse av jern. Overfølsomhet ovenfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene. Pasienter med kjent astma, allergisk eksem eller annen atopisk allergi. Dekompensert leverchirrose og hepatitt. Rhematoid artritt med symptomer eller tegn på aktiv inflammasjon. **Advarsler og forsiktighetsregler vedrørende bruken:** Parenteral ingift av jern kan medføre alvorlige og potensielt dødlige overfølsomhetsreaksjoner. Nødvendige medikamenter og personell som behersker diagnostikk og behandling av anafylaktoide reaksjoner må være tilgjengelig. Risikoen er økt for pasienter med kjente allergier (overfor legemidler) og for pasienter med andre immunologiske eller inflammatoriske tilstander. Parenteralt jern bør brukes med forsiktighet til pasienter med akutt eller kronisk infeksjon. Monofer® bør ikke gis til pasienter med aktiv bakteriemi. Overfølsomhetsreaksjoner kan oppstå, hvis IV injeksjonen gis for hurtig. **Graviditet:** Monofer® bør ikke anvendes ved graviditet med mindre det er strengt nødvendig. Behandlingen bør begrenses til andre og tredje trimester. **Bivirkninger:** Ikke meget vanlige (≥10%) eller vanlige (1%-10%) bivirkninger er angitt. Mindre vanlige (0.1%-1%): Synsforstyrrelser, følelsesløshet, dyspnè, dysfoni, kvalme, brekning, abdominale smerter, forstoppelse, rødme, kløe, hudutslett, kramper, anafylaktoide reaksjoner, varmefølelse, feber, sårhet, betennelse nær injeksjonsstedet, lokal flebitt. Se vennligst det komplette preparatomtale for opplysninger om sjeldne og meget sjeldne bivirkninger. **Dato preparatomtale:** 20.08.2013. **Innehaver av markedsføringstilatelsen:** Pharmacosmos A/S, Rørvangvej 30, DK- 4300 Holbæk, Danmark. Reseptgruppe C. Rx. Utleveringsgruppe B. ATC: B03AC. Pakninger 23.09.2013: 5 x 1 ml (hettegl.) 089801; 5 x 5 ml (hettegl.) 089913; 2 x 10 ml (hettegl.) 089936. Tid gjeldende pris kan finnes i Felleskatalogen. 25.01.2014 (PH1401v03NO)

Referanser: 1. Kalra PA et al., Port J Nephro Hypert 2012;26(1):13-24 **2.** Jahn MR et al., Eur J Pharm and Biopharm, 2011;78:480–91 **3.** Bhandari S, Therap and Clin Risk Mgt, 2011;7:501-9

www.monofer.com

Kronisk nyresykdom, risiko og henvisningspraksis

Kronisk nyresykdom har tradisjonelt vært sett på som en sjelden, sykehus-basert sykdom der legene konsentrerte seg om å gi livsforlengende behandling i form av dialyse og transplantasjon. Typisk behandlet man unge til middelaldrende pasienter med glomerulonefritt, men utover på 1970-tallet fikk også pasienter med diabetes type 1 med nyresvikt tilbud om behandling. Fra 1980 har antall pasienter økt kraftig (ca. 10 % økning hvert år de siste 30 år). Dette skyldes i all hovedsak at man har utvidet indikasjonsområdet for dialysebehandling ved å ta flere eldre pasienter i behandling og at antallet nyrepasienter har økt pga. livsstilsrelaterte nyresykdommer slik som diabetes type 2, hypertensjon og generell hjerte-kar sykdom. I denne artikkelen omtales viktige definisjoner og anbefalinger for håndtering av pasienter med kronisk nyresykdom.

Stein Hallan. Overlege/professor, Avd. nyresykdommer, St. Olavs hospital/Det medisinske fakultet, NTNU

Stein Hallan

Definisjon av kronisk nyresykdom (CKD)

De fleste nyrediagnoser er basert på histopatologiske klassifikasjoner. Disse har til dels vært kompliserte med overlappende kliniske symptomer. Dette har hemmet nyremedisinsk forskning og samarbeid med ikke-nefrologer. Selv om det er mange ulike utløsende årsaker, så har de fleste nyresykdommer mange felles patofysiologiske mekanismer for videre progresjon (1). Tilgjengelige behandlingstilbud er også overraskende like for de ulike nyresykdommer. I 2002 ble det derfor foreslått en felles bred definisjon som omfavner alle kroniske nyresykdommer (Chronic Kidney Disease, CKD) (2), dvs. alle pasienter som i en periode på mer enn 3 måneder har moderat til alvorlig redusert nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min) og/eller tegn til pågående nyreskade. I praksis måles GFR som estimert GFR (eGFR). Tegn på nyreskade kan være proteinuri, målt som albumin kreatinin ratio >3 mg/mmol, hematuri, histologiske funn, radiologiske funn etc.

Konseptet kronisk nyresykdom favner altså mye bredere enn den tidligere fokuseringen på terminal dialysekrevende nyresvikt. Man ønsker nå å fokusere mer på de tidlige stadier av sykdommen i håp om å kunne forebygge og i alle fall utsette progresjon til CKD stadium 5 (endestadium nyresvikt). Likedan vektlegges nå også andre komplikasjoner enn dialysebehov i mye større grad. Årsaken er at dialysebehandling er en svært kostbar behandling med lav livskvalitet og dårlige leveutsikter for pasienten.

Basert på den nye definisjonen finner man at forekomsten av CKD blant voksne er meget høy i de fleste land (10-14 %) (3-5). Når man samtidig vet at antall nye pasienter som starter dialyse tross alt er meget lavt (100-200 per million per år) (6), er det ikke til å forundres over at den nye definisjonen skapte stor debatt både blant nefrologer og andre leger (7). Er dette

Tabell 1: Prosentvis fordeling av årsaker til kronisk nyresykdom i ulike pasientgrupper.

TYPE NYRESYKDOM	ESRD	NYREBIOPSI	CKD I BEFOLKNING*
Glomerulær	16	47	8
Diabetisk	17	4	7
Hypertensiv / vaskulær	30	9§	10
Interstitiell	8	9	6
Cyste	13	0	1
Annet	16	15	6
Usikker	-	16	30§§
Kun lav GFR/mikroalbuminuri	-	-	32

ESRD: data fra Norsk Nefrologiregister (alle med dialysekrevende nyresvikt / transplantasjon, se http://www.nephro.no/nnr/AARSM2012.pdf)

Nyrebiopsi: data fra Norsk Nyrebiopsiregister (en betydelig andel av alle som biopseres i Norge, se http://www.nephro.no/nbr/rapport_nbr_2010.pdf)

*Data fra INCIPE studien (8)

§ Ytterligere 30 % har histologiske tegn til hypertensiv nyreskade men altså en annen primær nyresykdom

§§ Oppfylte ikke kravene til sikker primær nyresykdom men hadde tydelig patologi ved ultralydundersøkelse, mest sannsynlig har flertallet hypertensiv nyreskade.

en god definisjon av en reell sykdom med klinisk relevans, eller er det kun et teoretisk begrep skapt av ivrige epidemiologer? Fra klinisk praksis vet vi at glomerulonefritt, diabetisk nyresykdom, hypertensiv / vaskulær nyresykdom og cystenyresykdom er blant de vanligste årsakene til symptomatisk nyresykdom. Tabell 1 viser årsaker til dialysekrevende nyresvikt og biopsi-verifisert nyresykdom i Norge. Fordelingen av sykdomsårsaker i disse to registrene er naturligvis svært forskjellig, da biopsi oftest gjennomføres når man er usikker på diagnosen og dette kan ha innvirkning på behandlingen. Det er derfor langt fra sikkert at disse tallene er relevante for kronisk nyresykdom diagnostisert med de nye KDIGO kriteriene i en generell befolkning. Dette er til nå lite undersøkt. I INCIPE-studien undersøkte man uselekterte CKD pasienter fra en italiensk generell populasjon (8). Hos 38 % kunne man sette en klar nyrespesifikk diagnose etter strenge predefinerte kriterier. Hos 30 % fant man sikker nyrepatologi ved ultralyd, slik som redusert nyrestørrelse, økt vevsekkogenisitet og økt vaskulær motstandsindex, men pasienten lot seg ikke sikkert klassifisere til en nyrespesifikk diagnose uten biopsi. Det interessante er at det da kun gjenstår 12 % av CKD pasientene der man ikke finner annen patologi enn redusert eGFR og 20 % som bare har mikroalbuminuri (u-ACR 3-30 mg/mmol). Dette viser at mange av CKD pasientene har meget relevante nyrediagnoser.

Tabell 2. Kronisk nyresykdom gradert med tre ulike akser

ÅRSAK	GFR NIVÅ (G1-5) (ml/min/1.73m²)	ALBUMINURI NIVÅ (A1-3) (mg/mmol)
Diabetes	≥90	<3,0 (normoalbuminuri)
Hypertensjon	60-89	
Glomerulær sykdom	45-59	3,0-29,9 (mikroalbuminuri)
Andre nyresykdommer	30-44	
Transplantert	15-29	≥ 30 (makroalbuminuri)
Ukjent	<15	

* I henhold til KDIGO 2012 klassifiseringen.[9]

Risiko-klassifisering av CKD pasienter

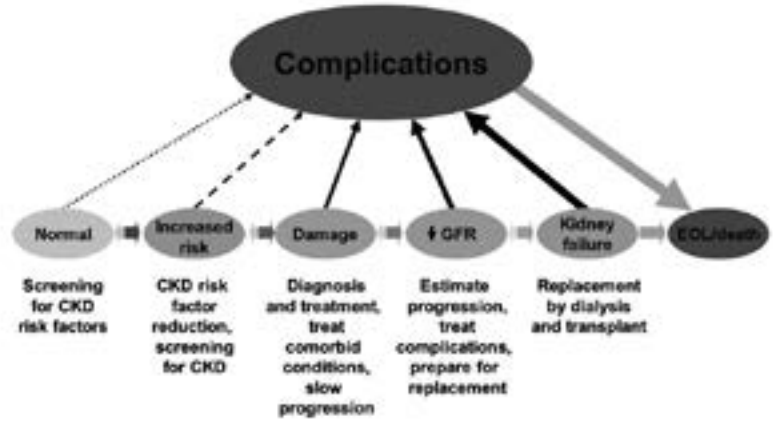
Det er imidlertid meget stor variasjon i hvilken risiko ulike CKD pasienter har med tanke på progresjon til nyresvikt og dialyse eller risiko for komplikasjoner som akutt nyreskade, kardiovaskulær sykdom eller død. Dette har vært et viktig fokus for de reviderte diagnose- og klassifikasjonsretningslinjene for kronisk nyresykdom som ble fremlagt i 2013 (KDIGO) (9). Nå deles CKD-stadium 3 (GFR 30-60 ml/min) opp i to grupper for å synliggjøre den betydelige forskjellen i risiko som ligger innen dette området. Grad av albuminuri er vårt beste mål på progresjonshastighet, og derfor skal nå alle CKD pasienter klassifiseres ved hjelp av grad av albuminuri uansett nyrefunksjonsnivå. I tillegg skal alle pasienter beskrives med sannsynlig årsak til nyresykdommen. Tabell 2 viser hvordan CKD kan defineres langs tre akser. Et eksempel kan være en middelaldrende pasient med «diabetisk nyresykdom stadium G2-A3» (se også Figur 1 for definisjon av G-A), hvilket indikerer at pasienten har en mild-moderat reduksjon av nyrefunksjon per i dag, men med ganske høy risiko for videre progresjon. Et annet eksempel kan være en eldre pasient med «hypertensiv nyresykdom stadium G4-A1», hvilket indikerer at pasienten har tapt mye nyrefunksjon, men sannsynligvis ikke vil progrediere noe særlig videre.

Det moderne konsept for kronisk nyresykdom har altså fokus på tidlige stadier samt på typer komplikasjoner som disse pasientene opplever (9). Figur 2 illustrerer utvikling av kronisk nyresykdom som et kontinuum fra situasjonen med økte risikofaktorer via en periode med redusert nyrefunksjon som fører frem til endestadium nyresvikt med behov for dialyse. På alle stadier er det en betydelig risiko for komplikasjoner, spesielt i form av kardiovaskulære hendelser. Det er også en moderat økt risiko for infeksjoner samt noe økt risiko for kreftsykdommer. I CKD stadium 1-3 er det hjerte-karsykdommer som dominerer, mens pasienter i stadium 4-5 også har en betydelig risiko for å havne i dialysekrevende nyresvikt. I tillegg har pasienter med kronisk nyresykdom en betydelig økt risiko for akutt nyreskade.

GFR og albuminuri er sterke uavhengige risikofaktorer for total død, hjerte-kardød, akutt nyreskade og dialysekrevende nyresvikt. KDIGO anbefaler å vurdere risiko for alle disse utfallene ved hjelp av en felles 6x3 matrise ettersom det viser seg at relativ risiko endrer seg ganske likt for alle utfallene, se figur 1. Grønn farge indikerer svært lav risiko eller at

GFR categories (ml/min/ 1.73 m²) Description and range				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
	G1	Normal or high	≥90		Monitor	Refer*
	G2	Mildly decreased	60–89		Monitor	Refer*
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	Monitor	Monitor	Refer
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	Monitor	Monitor	Refer
	G4	Severely decreased	15–29	Refer*	Refer*	Refer
	G5	Kidney failure	<15	Refer	Refer	Refer

Figur 1: KDIGO-klassifikasjon av kronisk nyresykdom med tanke på risikonivå og hvem som bør henvises til spesialist (grønn=ikke-CKD eller lav risiko; gul=moderat risiko; oransje=høy risiko; rød=svært høy risiko for komplikasjoner som dialysekrevende nyresvikt, akutt nyreskade, hjertekar-død og total død).[9]



Figur 2: Moderne konsept for kronisk nyresykdom strekker seg fra personer med risikofaktorer, via ulike CKD-stadier til nyresvikt og død, der risikoen for kardiovaskulære komplikasjoner er sterkt tilstede hele veien.[9]

pasienten ikke har kronisk nyresykdom, gul farge indikerer en moderat økt risiko, oransje farge indikerer høy risiko, og rød farge indikerer sterkt økt risiko. Dette er altså et enkelt og oversiktlig hjelpemiddel for å vurdere risiko hos pasienter med kronisk nyresykdom generelt. Erfarne nefrologer kan til en viss grad opparbeide en slik erfaring gjennom lang klinisk tjeneste. Vi ser at pasienter med mye proteinuri har økt risiko for de ulike utfall, og tilsvarende at mange eldre med moderat redusert nyrefunksjon uten proteinuri har en lav risiko for å havne i dialyse. Denne matrisen fra KDIGO basert på 2 millioner personer og titusenvis av utfall, kan hjelpe allmennpraktikere og indremedisinere til å oppnå samme erfaring.

Henvisning av CKD pasienter

Før man kan henvise nyrepasienter må de naturlig nok diagnostiseres. Dette bringer opp spørsmålet om det skal utføres screening med tanke på kronisk nyresykdom, ettersom dette er en asymptomatisk sykdom helt inn til stadium 4 og 5. Helsedirektoratets handlingsplan for forebygging og behandling av kronisk nyresykdom fra 2011 sier følgende (10):

«Aktuelle personer som bør tilbys testing for kronisk nyresykdom vil for eksempel være personer med diabetes, hypertensjon, kardiovaskulær sykdom, kronisk hjertesvikt, perifer karsykdom og cerebrovaskulær sykdom. Ved strukturelle forandringer i urinveiene, nyresten, prostatahypertrofj, systemsykdom med potensiell involvering av nyrene, for eksempel lupus erythematosus, vil undersøkelse av nyre være en naturlig del av utredningen.»

Pasienter med kjent diabetes eller hypertensjon skal helt klart screenes med tanke på nyresykdom, dette har vært fastlagt i internasjonale retningslinjer i flere ti-år. Utover dette blir det til en viss grad å bruke klinisk skjønn med tanke på de andre risikogruppene som er nevnt ovenfor. Man må også huske at CKD øker sterkt med økende alder. Amerikanske retningslinjer har derfor anbefalt screening av alle over 60 år (2), men dette er ikke tatt med som et selvstendig kriterium i den norske handlingsplanen.

KDIGO-klassifikasjonen kan så brukes som et hjelpemiddel til å vurdere hvilke CKD pasienter som bør henvises til spesialist i indremedisin eller nyremedisin (9). Gitt det svært høye antall CKD pasienter, så sier det seg selv at håndteringen av disse pasientene må bli et samarbeid mellom primær- og spesialisthelsetjenesten. Generelt kan man si at de som har lav eller middels risiko (grønn eller gul i figur 1), bør vurderes og behandles av allmenpraktikere. Like klart er det at alle med GFR <15 ml/min samt pasienter med GFR 15-60 ml/min og svært økt albuminuri (makroalbuminuri, urin ACR ≥30, urinstix positiv), skal henvises til spesialist. KDIGO anbefaler også at pasienter med G4-A1/2 og G1/2-A3 henvises pga. høy risiko for komplikasjoner, men her kan man eventuelt vurdere om det er tilstrekkelig å konferere med nyremedisiner. Dette betyr altså at man stort sett henviser alle med makroalbuminuri eller eGFR <30 ml/min. Det store stridstemaet har vært hvordan man skal håndtere den store gruppen av pasienter med CKD stadium 3 uten makro-albuminuri. KDIGO anbefaler at disse kan følges i allmennpraksis. Her må man imidlertid gjøre kliniske vurderinger ut fra alder, komorbiditet og hvordan nyresykdommen har utviklet seg over tid. Spesielt for en del pasienter med stadium G3b-A2 vil det være naturlig å konferere med nefrolog.

I tillegg til de generelle henvisningsvurderingene som er gitt ovenfor vil det alltid være en del spesielle tilfeller som må vurderes individuelt. Yngre og middelaldrende pasienter med mistanke om glomerulonefritt på grunnlag av mikroskopisk hematuri og mikroalbuminuri, men med bevart eller lett redusert nyrefunksjonen, bør naturligvis fortsatt henvises spesialist (selv om de per definisjon er stadium G2-A2). Likedan bør pasienter som utvikler diabetes nefropati eller pasienter med mistanke om polycystisk nyresykdom, henvises på et tidlig stadium. Forekomsten av CKD er som nevnt svært høy hos eldre pasienter (mer enn 40 % hos personer over 70 år) (11), og dette har vært både et faglig og kapasitetsmessig spørsmål.

Enkelte har hevdet at redusert nyrefunksjon hos eldre er en naturlig prosess uten større klinisk relevans.

Argumenter for dette har vært at forekomsten med den nye KDIGO-definisjon er så høy at dette "umulig kan være korrekt". Likedan har det ved biopsi, vært funnet betydelig innslag av nefrosklerose hos eldre nyredonorer, dvs hos en «super-frisk» gruppe (12). På den annen side finnes det studier som viser at det er svært få friske eldre (ingen hypertensjon, ingen diabetes, ingen kjent hjerte-karsykdom, ikke fedme, etc) som har GFR <60 ml/min (13). Data fra de store CKD-Prognosis Consortium studiene viste at også eldre har økt risiko for alvorlige kliniske utfall ved redusert nyrefunksjon og/eller økt albuminuri (14). Dette gjelder for både dialysekrevende nyresvikt, akutt nyreskade, hjerte-kar-død og total-død. Den relative risikoen er riktignok mindre enn hos yngre personer, og spesielt gjelder dette sammenhengen med redusert GFR, mens sammenhengen med økt albuminuri ikke er så forskjellig mellom ulike aldersgrupper. Eldre pasienter har imidlertid i utgangspunktet en generelt økt risiko for disse utfallene, og det betyr at den absolutte risikoen er minst like mye økt hos eldre CKD pasienter som hos yngre. Man har derfor konkludert med at en felles CKD-definisjon for alle aldersgrupper er hensiktsmessig. Diagnostikk og behandlingsindikasjon er imidlertid to forskjellige ting. Eldre pasienter har naturlig nok en kortere gjenværende levetid, hvilket er av betydning når man vurderer forebyggende behandling. Likedan er også effekten av behandlingen dårligere dokumentert hos eldre pasienter. Imidlertid vil behovet for å forberede nyreerstattende behandling, som dialyse eller transplantasjon, i god tid være det samme uavhengig av alder.

Fremtiden

Helsedirektoratets handlingsplan beskriver en lang rekke overordnede strategier og tiltak for forebygging, tidlig intervensjon og behandling av etablert kronisk nyresykdom. Mye av dette kommer også inn under *«Nasjonalt handlingsprogram mot livsstils-sykdommer»* generelt, men det er også en rekke nyrespesifikke tiltak som er foreslått. Lite av dette er imidlertid gjennomført foreløpig. Dette gjelder ikke bare i Norge, men også i de fleste andre europeiske land, dog med unntak av England. Her har man over de siste 8 år implementert et omfattende men relativt enkelt program for kronisk nyresykdom (15). Det er innført et system med kvalitetsindikatorer der en betydelig del av den offentlige refusjon til primærlegen avhenger av måloppnåelse. Man skal diagnostisere og føre liste over alle pasienter med kronisk nyresykdom; disse skal evalueres med blodtrykksmåling, estimert GFR og grad av proteinuri; hvis mulig skal man behandle med ACE-hemmer; og behandlingsmålet er et blodtrykk under 140/90 mmHg. I tillegg finnes en rekke lokale initiativ for å bedre samhandlingen mellom ulike behandlingsnivåer i helsetjenesten, slik som felles elektronisk pasientjournal for allmennpraksis og sykehus, slik at man sammen kan vurdere pasienter. Man har også automatisk påminnelse/forslag til behandling ut ifra prøvesvar og registrert pågående behandling, med mere. Effekten av dette har vært en stabilisering av antall nye dialyse-pasienter, og man har sett en kraftig nedgang i andelen sent henviste pasienter. Helsedirektoratets «Handlingsplan for forebygging og behandling av kronisk nyresykdom (2011-2015)» gir et overordnet grunnlag for hvordan man kan forbedre håndteringen av CKD-pasientene. Planen følges opp i Helsedirektoratet som også arbeider med kvalitetsindikatorer, medisinske kvalitetsregistre og elektronisk pasientjournal. Bedre samhandling mellom første- og annenlinjetjenesten og internt mellom ulike spesialister i sykehusene er også viktig. På det praktisk faglige plan må arbeidet med nyremedisinsk kompetanseheving blant allmennpraktikere og indremedisinere styrkes gjennom kurs, møter, lokalt forankrede veiledere for henvisning og behandling, samt bedre tilrettelegging for effektiv diskusjon av enkelt pasienter via moderne kommunikasjonsløsninger.

Kunnskap om den nye KDIGO klassifiseringen med GFR x albuminuri, trygg bruk av ACE-hemmere, økt fokus på CKD screening av risikogruppene, bedre blodtrykkskontroll, reduksjon av proteinuri, forebyggelse av akutt nyresvikt, tidlig fosfatrestriksjon og korrigering av metabolsk acidose er viktige tema. På folkehelseplan må arbeidet med å motvirke overvekt, hypertensjon, saltforbruk, røyking, og inaktivitet intensiveres med tanke på generell hjerte-karhelse. Nevnte tiltak vil også ha klare positive effekter på forekomst og utvikling av kronisk nyresykdom.

Referanser

1. Taal MW, Brenner BM. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: Developing renal risk scores. Kidney Int 2006; 70(10): 1694-705.
2. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. AmJKidney Dis 2002; 39(2 Suppl 2): S1-246.
3. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA : the journal of the American Medical Association 2007; 298(17): 2038-47.
4. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. J Am Soc Nephrol 2006; 17(8): 2275-84.
5. Zhang L, Zhang P, Wang F, et al. Prevalence and factors associated with CKD: a population study from Beijing. Am J Kidney Dis 2008; 51(3): 373-84.
6. U.S. Renal Data System. USRDS Annual Data Reports (2000-2009): Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health. (Accessed March 22, 2010, at http://wwwusrdsorg/adrhtm) 2010.
7. Moynihan R, Glassock R, Doust J. Chronic kidney disease controversy: how expanding definitions are unnecessarily labelling many people as diseased. BMJ 2013; 347: f4298.
8. Gambaro G, Bonfante L, Abaterusso C, et al. High chronic nephropathy detection yield in CKD subjects identified by the combination of albuminuria and estimated GFR. Nephrol Dial Transplant 2012; 27(2): 746-51.
9. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements 2013; 1(2): 1-150.
10. Helsedirektoratet. Handlingsplan for forebygging og behandling av kronisk nyresykdom (2011-2015). 2011. (Accessed 10. november 2013 at http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/handlingsplan-for-forebygging-og-behandling-av-kronisk-nyresykdom-2011-2015/Sider/default.aspx).
11. Coresh J Selvin E Stevens L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the united states. JAMA : the journal of the American Medical Association 2007; 298(17): 2038-47.
12. Rule AD, Amer H, Cornell LD, et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. Ann Intern Med 2010; 152(9): 561-7.
13. Hallan S, Astor BC, Lydersen S. Estimating glomerular filtration rate in the general population: the second Health Survey of Nord Trondelag (HUNT II). Nephrology Dialysis Transplantation 2006; 21 (6): 1525-33.
14. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. JAMA : the journal of the American Medical Association 2012; 308(22): 2349-60.
15. Stevens PE, de Lusignan S, Farmer CK, Tomson CR. Engaging primary care in CKD initiatives: the UK experience. Nephrol Dial Transplant 2012; 27 Suppl 3: iii5-11.

Lipidsenkende behandling hos personer med nedsatt nyrefunksjon

I desembernummeret av Kidney International, 2013, har KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) publisert nye retningslinjer for behandling av dyslipidemi hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. KDIGO er en uavhengig internasjonal komite som arbeider med utvikling og implementering av globale kliniske behandlingsretningslinjer hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (1). Nytt i retningslinjene er at alle pasienter over 50 år med kronisk nyresykdom i stadiene 1-5 (med unntak av etablerte dialysepasienter) og pasienter mellom 18 og 49 år med tilleggsrisiko, skal tilbys behandling med statiner eller kombinasjonen statin/ezetimibe, uavhengig av målt LDL-kolesterol.

Hallvard Holdaas, overlege dr. med., Nyreseksjonen, Avdeling for Transplantasjonsmedisin, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet.

Hallvard Holdaas

Forekomst av kronisk nyresykdom

Kronisk nyresykdom kan påvises i mindre eller større grad hos ca. 10 % av befolkingen i Norge (2), med andre ord ca 500 000 personer. Graden av nedsatt nyrefunksjon baserer seg på estimert glomerulær filtrasjon, eGFR, en internasjonal konsensus for stadieinndeling av nyresvikt. Se tabell 1. De fleste laboratorier i Norge oppgir eGFR som tillegginformasjon når man rekvirerer kreatinin. I tillegg til kreatinin baserer formelen seg på rase, alder og kjønn. Tabellen inkluderer hele spektret av pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon og proteinuri, til de som har nådd endestadiet av nyresvikt, dvs. pasienter i dialyse eller som er nyretransplanterte. I Norge er det ca 3000 pasienter som lever med en transplantert nyre, og ca. 1000 pasienter får dialysebehandling, enten som hemodialyse eller peritoneal dialyse. Pasientene med helt manglende nyrefunksjon utgjør derfor en veldig liten del av hele populasjonen med nedsatt nyrefunksjon i Norge. Det vil si at de aller fleste av pasientene med kronisk nyresykdom blir tatt hånd om av fastlegene.

Vi vet at pasienter med nedsatt nyrefunksjon har en betydelig økt risiko for prematur hjerte-karsykdom og hjerte-kardød (3-5). Det er et problem at grunnlaget for behandlingsstrategi hos denne populasjon har vært noe svakt. I alle de store randomiserte studiene var pasienter med nedsatt nyrefunksjon systematisk ekskludert, men det har etter hvert kommet flere posthoc analyser fra de store studiene hvor man har identifisert pasienter som ble "feil-inkludert", dvs. med forhøyet kreatinin. I posthoc analysene hadde statin behandling enten like god, eller delvis bedre effekt på hjerte-karendepunkter sammenlignet med de som ikke hadde nedsatt nyrefunksjon. I tillegg har man i løpet av de siste 10 år fått data fra fire randomisert kontrollerte studier hvor nedsatt nyrefunksjon var et inklusjonskriterium; ALERT, 4D, AURORA og SHARP (6-10). ALERT var en dobbeltblindet randomisert studie med fluvastatin hos 2052 nyretransplanterte pasienter. I 4D ga man atorvastatin i behandlingsarmen til 1255 dialysepasienter med diabetes. AURORA undersøkte effekten av rosuvastatin hos pasienter i hemodialyse, ikke bare pasienter med diabetes. ALERT viste at armen med fluvastatin ga 35 % reduksjon av ikke-dødelig eller dødelig hjerteinfarkt (9) mens både 4D og AURORA var negative med hensyn til primære endepunkt. Tre av disse studiene er jo hos litt spesielle pasient populasjoner som har mest interesse for nefrologer, men SHARP studien har mer allmenn interesse. I SHARP inkluderte vi 9270 pasienter med nedsatt nyrefunksjon, av disse var 6247 ikke i dialyse. For å bli inkludert måtte kreatinin være høyere enn 130 umol/L hos kvinner og høyere enn 150 umol/L hos menn. Behandlingsarmen fikk kombinasjonsbehandling med ezetimibe og simvastatin. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, men ikke i dialyse, ga aktiv behandling en reduksjon på 22 % av aterosklerotiske hendelser (ikke-dødelig og dødelig hjerteinfarkt, ikke-hemorrhagisk slag, og revaskulariseringer). Disse studiene og også posthoc analysene, dannet mye av grunnlaget for å komme med anbefalingene for behandling av dyslipidemi hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Behandling

Det er vanlig å anbefale livsstilsforandring og endring i kosthold for å redusere kolesterolnivået. Men selv om dette er klinisk tiltalende, er effekten på kolesterolreduksjonen liten, og det har heller ikke vært vist at det har noe klinisk effekt på hjertekar endepunkter. Det er bakgrunnen for anbefalingen om farmakologisk behandling av forhøyet kolesterol. Det primære rasjonale for å bruke medikamenter for å senke kolesterol er å redusere ateroskleroserelatert sykelighet og død. Selv om flere medikamentgrupper kan bidra til å senke LDL-kolesterol, er det bare behandling med statin eller kombinasjonen statin og ezetimibe som har vist reduksjon av kardiovaskulære hendelser hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Retningslinjene fokuserer derfor på bruk av disse medikamentene hos denne pasientpopulasjonen

I den generelle befolkning (som ikke har nedsatt nyrefunksjon) er LDL-kolesterol en meget sterk risikofaktor for aterosklerotiske hendelser. Den relative risikoreduksjonen ved statinbruk gir en relativt konstant gunstig effekt over et bredt område av LDL-kolesterol. Imidlertid er den absolutte

gevinsten ved statin behandling mer relatert til den totale hjertekarrisiko enn isolert forhøyet LDL-kolesterol. Retningslinjene for kolesterolsenkning hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon fokuserer derfor mer på dette enn på LDL-nivået. De nye amerikanske retningslinjene fra American Heart Association og American College of Cardiology har også valgt denne tilnærmingen (11).

LDL-kolesterol som risikofaktor for hjerte-karsykdommer hos dialysepasienter er noe problematisk. Pasienter med de høyeste *og* laveste kolesterol verdier er de som er mest utsatt for å få hjerte-karsykdom. At dialysepasienter med lavt kolesterol har høy risiko henger sammen med underernæring og en generell inflammasjon hos mange i denne populasjonen. Hos "friske" dialyse pasienter uten inflammasjon har man den vanlige relasjon mellom forhøyet kolesterol og hjerte-karrisiko.

Hos pasienter med mer moderat nedsatt nyrefunksjon (stadiene 2-4) er det tydelig at når nyrefunksjonen blir redusert, vil forhøyet kolesterol spille en mindre rolle som risikofaktor for hjerte-karsykdommer. For LDL-kolesterol over 4.9 mmol/L er den relative risiko for akutt hjerteinfarkt ca. 3 for pasienter som har eGFR over 90 ml/min/m^2, men denne relative risikoen reduseres til omlag 2 for pasienter som har en eGFR under 60 ml/min.

Retningslinjene legger derfor mer vekt på en samlet risiko for hjerte-karsykdom enn bare forhøyet LDL-kolesterol.

Retningslinjene anbefaler at alle pasienter som har kronisk nyresykdom bør få målt lipid profil (total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglycerider). Imidlertid sier vi at det ikke er nødvendig med rutinekontroller av lipidverdiene når pasienter er satt på kolesterolsenkende medisin.

Tabell 1. Kronisk nyresykdom i Norge

STADIUM	GFR (ml/min/1,73 m^2)	FOREKOMST (% og antall)
1	>90	2.7% (135 000)
2	60 - 89	3.2% (160 000)
3	30 - 59	4.2% (220 000)
4	15 - 20	0.2% (10 000)
5	<15, eller i dialyse	0.1% (4 000)

GFR = glomerulær filtrasjonsrate
Adaptert fra Hallan (2) et al. og Norsk Nefrologiregister (14)

Hos pasienter over 50 år med nedsatt nyrefunksjon i stadiene 3–5 (eGFR <60 ml/min/1.73 m^2), som ikke er i dialyse, er det en klar anbefaling at alle skal settes på statin eller kombinasjonen statin/ezetimibe *uavhengig* av LDL-kolesterol nivå.
Rasjonalet for dette baserer seg vesentlig på SHARP studien, men også på posthoc analyser av de store lipidstudiene. Generelt kan det sies at den relative risikoreduksjonen for hjerte-karsykdom ved bruk av statin er lik hos pasienter med og uten nedsatt nyrefunksjon, men den absolutte risikoreduksjonen er større pga den større risiko i utgangspunktet. Disse retningslinjene får en sterk anbefaling.

Hos pasienter over 50 år med nyresykdom i stadium 1 og 2 (eGFR>60 ml/min/m^2) anbefales det behandling med et statin uavhengig av LDL-kolesterol nivå.
De fleste pasienter i stadium 1-2 har proteinuri med normal eller lett nedsatt nyrefunksjon. Risikoen for en fremtidig koronar hendelse hos disse pasientene er vesentlig større enn for samme aldersgruppe som ikke har kronisk nyresykdom. Hjertedød eller ikke-dødelig infarkt er mer enn 10 per 1000 pasientår, en betydelig risiko. Et annet poeng er at den gunstige effekt av statin er tilstede selv uten proteinuri

Nyretransplanterte pasienter skal behandles med et statin uavhengig av målt LDL-kolesterol.
Nyretransplanterte som var i placebo-armen i ALERT hadde en særdeles høy risiko for hjerte-kardød eller ikke dødelig hjerteinfarkt, 21.5 per 1000 pasient år. ALERT var en randomisert kontrollert statin studie på 2052 nyretransplanterte pasienter. Behandling med statin reduserte risikoen for hjertedød og ikke-dødelig hjerteinfarkt med 35%.

Pasienter i alderen 18–49 år med nyresykdom i stadiene 1–5, men ikke i dialyse, bør behandles med statin hvis en eller flere av disse risikofaktorene er tilstede:

- tidligere hjerteinfarkt eller koronar revaskularisering
- Diabetes mellitus
- tidligere ischemisk hjerneinfarkt
- estimert 10 års risiko for koronar død eller ikke-dødelig hjerteinfarkt over 10 %.

Risiko for koronar hendelse er også aldersrelatert hos nyresviktpasienter. For pasienter under 50 år og som har en eller flere av risikofaktorene som er listet over, er risikoen hjertedød eller ikke-dødelig hjerteinfarkt ca. 10 per 1000 pasientår.

Som nevnt er det 3 store studier som har sett på effekten av statin eller statin/ezetimibe hos dialysepasienter: 4D, AURORA og SHARP. 4D inkluderte bare hemodialysepa-

sienter som var diabetikere, mens AURORA inkluderte en bredere gruppe av hemodialysepasienter. Begge studiene var negative med hensyn til primært endepunkt som i begge studier var et sammensatt kardiovaskulært endepunkt. I post-hoc analyser fra begge studier er bildet noe mer sammensatt. Pasienter med forhøyet LDL-kolesterol (øverste kvartil) i 4D hadde god effekt av atorvastatin (12), og diabetes pasienter i AURORA hadde god effekt av rosuvastatin på hjerteendepunkter (13). I SHARP var effekten av simvastatin/ezetimibe hos dialysepasienter omstridt. Hos de ca 3000 dialysepasientene var det ingen sikker reduksjon i hendelser. Forfatterne av studiene er av den motsatte oppfatning; de mener at det ikke er noe statistisk forskjell på pasientene som var i dialyse og pasienter med mer moderat nedsatt nyrefunksjon. I anbefalingen kommer komiteen med noe som ligner ett "kompromiss". *Hos pasienter i dialyse som allerede behandles med statiner eller statin/ezetimibe bør behandlingen fortsette også etter dialysestart, men man bør ikke initiere kolesterolsenkende behandling hos dialysepasienter.*

Konklusjon

Det som er nytt i retningslinjene, er at alle pasienter over 50 år med kronisk nyresykdom i stadiene 1-5 (med unntak av etablerte dialysepasienter) og pasienter mellom 18 og 49 år med tilleggsrisiko skal tilbys behandling med statiner eller kombinasjonen statin/ezetimibe uavhengig av målt LDL-kolesterol. Retningslinjene foreslår også at man ikke skal kontrollere LDL-kolesterolnivået etter at man har startet opp med lipidsenkende behandling. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon foreslår man ikke å behandle til bestemte LDL-nivåer. Dette kan virke noe fjernt for kardiologer og andre som driver med lipidbehandling som er ganske fokusert på å behandle LDL-kolesterol til bestemt målverdier, "treat to target".

Den foreslåtte tilnærming fra KDIGO forenkler problemstillingen omkring dyslipidemi for storparten av de ca. 500 000 personer som har kronisk nyresykdom i Norge.

Referanser

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2013; 3: 259 – 305.
2. Hallan SI, Coresh J, Astor BC et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 2275-2284
3. Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. Lancet 2011; 378: 1419-1427
4. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD et al. Benefits and Harms of Statin Therapy for Persons With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med 2012; 157: 263-275
5. Upadhyay A, Earley A, Lamont JL et al. Lipid-Lowering Therapy in Persons With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med 2012; 157: 251-262
6. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011; 377: 2181-2192
7. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2009; 360: 1395-1407
8. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2003; 361: 2024-2031
9. Holdaas H, Fellstrom B, Cole E et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. Am J Transplant 2005; 5: 2929-2936
10. Wanner C, Krane V, Marz W et al. Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D study): demographic and baseline characteristics. Kidney Blood Press Res 2004; 27: 259-266
11. Stone NJU, Robinson J, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesetol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk adults: a report og the Ameridan Colleg of Cardioly/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013; published online Nov. 13.
12. Marz W, Genser B, Drechsler C et al. Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 1316-1325
13. Holdaas H, Holme I, Schmieder RE et al. Rosuvastatin in diabetic hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2011; 22: 1335-1341
14. http://www.nephro.no/nbr/rapport_nbr_2010.pdf

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

KAPSLER, harde *75 mg, 110 mg og 150 mg:* *Hver kapsel inneh.:* Dabigatraneteksilat (som mesilat) 75 mg, resp. 110 mg og 150 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Indigokarmin (E 132), jernoksid (E 172), paraoransje (E 110), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** ***110 mg og 150 mg:*** Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, som tidligere slag eller TIA, alder ≥75 år, hjertesvikt NYHA klasse ≥ II, diabetes, hypertensjon, ***75 mg og 110 mg:*** Primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi. **Dosering:** Før dabigatraneteksilatbehandling startes, må nyrefunksjonen undersøkes for alle pasienter ved å beregne Cl_{CR} for å utelukke alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} <30 ml/minutt). ***Forebygging av slag og sysatemisk embolisme hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer:*** *Voksne:* Anbefalt dose er 1 kapsel à 150 mg 2 ganger daglig. *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. *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, f.eks. warfarin):* Cl_{CR} ≥50 ml/minutt, VKA startes 3 dager før seponering av dabigatraneteksilat. Cl_{CR} ≥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 (f.eks. warfarin):* VKA bør seponeres og dabigatraneteksilat kan tas når INR er <2. *Konvertering av atrieflimmer:* Pasienten kan behandles med dabigatraneteksilat i forbindelse med elektrisk eller medikamentell konvertering. ***Forebygging av VTE etter gjennomgått elektiv hofteprotesekirurgi:*** *Voksne:* Anbefalt dose er 220 mg (2 kapsler à 110 mg) 1 gang daglig. Behandlingen bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med 1 enkelt kapsel og fortsette med 2 kapsler 1 gang daglig i totalt 28-35 dager. ***Forebygging av VTE etter gjennomgått elektiv kneprotesekirurgi:*** *Voksne:* Anbefalt dose er 220 mg (2 kapsler à 110 mg) 1 gang daglig. Behandlingen bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med 1 enkelt kapsel og fortsette med 2 kapsler 1 gang daglig i totalt 10 dager. 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. *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 (Cl_{CR} 30-50 ml/minutt) og ved samtidig bruk av amiodaron, kinidin eller verapamil (Pradaxa tas samtidig med disse legemidlene). Ved moderat nedsatt nyrefunksjon og samtidig bruk av verapamil, bør det vurderes å redusere doseringen av dabigatraneteksilat til 75 mg daglig. *Overgang til parenteralt antikoagulantium:* Det anbefales å vente 24 timer fra siste dose før bytte fra dabigatraneteksilat til parenteralt antikoagulantium. *Overgang fra parenteralt antikoagulantium:* 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). ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt nyrefunksjon (alle indikasjoner):* Begrenset klinisk erfaring ved moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør utvises. Under behandling må nyrefunksjonen følges der det er mistanke om nedsatt eller forverret nyrefunksjon (f.eks. hypovolemi, dehydrering og bruk av legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen); ved mild til moderat nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter >75 år, minst 1 gang årlig, eller hyppigere ved behov. Se for øvrig Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales (ovenfor). *Barn og ungdom <18 år (alle indikasjoner):* Anbefales ikke pga. manglende sikkerhets- og effektdata. *Eldre >75 år (alle indikasjoner):* Begrenset klinisk erfaring. Forsiktighet bør utvises. Nyrefunksjonen bør følges minst 1 gang årlig, eller hyppigere ved behov. Se for øvrig Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales (ovenfor). ***Administrering:*** Tas med eller uten mat. Svelges hele med et glass vann. Kapslene skal ikke åpnes da inntak av kapselinnholdet alene kan gi økt blødningsrisiko. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} <30 ml/minutt). Aktiv klinisk signifikant blødning. Skade eller tilstander som vurderes å utgjøre en vesentlig risiko for større blødninger. Dette kan inkludere pågående eller nylig oppstått gastrointestinalsår, maligne svulster med høy blødningsrisiko, nylig oppstått hjerne- eller spinalskade, nylig utført kirurgisk inngrep i hjerne, spinalkanal eller øyne, nylig oppstått intrakraniell blødning, kjent eller mistanke om øsofageale varicer, arteriovenøse malformasjoner, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære anormale tilstander. Samtidig behandling med andre antikoagulantia som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin, osv.), heparinderivater (fondaparinuks osv.), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, 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 følgende sterke P-gp-hemmere: Systemisk ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol og dronedaron. Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling. **Forsiktighetsregler:** Anbefales ikke ved forhøyede leverenzymer >2 × øvre normalverdi. Svært begrenset klinisk erfaring med anbefalt dosering hos pasienter <50 kg eller >110 kg. Dosejustering er ikke nødvendig, men nøye klinisk overvåkning anbefales. *Blødningsrisiko:* Hos eldre ≥75 år er dabigatran forbundet med høyere forekomst av større gastrointestinale blødninger ved dosering 150 mg 2 ganger daglig. Nøye klinisk observasjon (tegn på blødning eller anemi) anbefales i hele behandlingsperioden, særlig ved sykdommer som medfødte eller ervervede koagulasjonsforstyrrelser, trombocytopeni eller funksjonelle blodplatedefekter, nylig biopsi eller større traumer, bakterielt endokarditt, øsofagitt, gastritt eller gastrointestinal reflux. 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 svake til moderate P-gp-hemmere (f.eks. verapamil, amiodaron, posakonazol, kinidin og ticagrelor), nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} 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 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. 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 arterikateter. 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 P-gp-hemmere (amiodaron, posakonazol, verapamil, kinidin, ketokonazol, dronedaron, klaritromycin og ticagrelor) 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, ciklosporin og dronedaron er kontraindisert. Samtidig behandling med takrolimus anbefales ikke. Lang halveringstid for amiodaron gir mulighet for vedvarende interaksjon i uker etter amiodaronseponering. Samtidig bruk av P-gp-induktorer som rifampicin, johannesurt (prikkperikum), karbamazepin eller fenytoin reduserer dabigatrankonsentrasjonen og bør unngås. Proteasehemmere inkl. ritonavir (som påvirker P-gp), er ikke undersøkt og samtidig behandling anbefales ikke. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Det er begrenset mengde 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. *Amming:* Det foreligger ikke kliniske data på effekten av dabigatran på barn som ammes. Amming bør avbrytes under behandling. *Fertilitet:* Ingen tilgjengelige humane data. **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: Redusert hemoglobin. Lever/galle: Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Anemi, redusert hematokrit. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, diaré, kvalme, rektal blødning, blødning fra hemoroider, oppkast. Hjerte/kar: Hematom, blødning fra sår. Hud: Hudblødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet. Lever/galle: Forhøyet ALAT/ASAT, økte leverenzymer, hyperbilirubinemi. Luftveier: Epistakse. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Nyre/urinveier: Urogenital blødning, inkl. hematuri. Øvrige: Blødning ved sår, postoperativt hematom, postoperativ blødning, postoperativ væsking, sårsekresjon. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Blod/lymfe: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Abdominalsmerte, dyspepsi, gastrointestinalsår, inkl. øsofageal sår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal reflukssykdom, dysfagi. Hjerte/kar: Blødning. Immunsystemet: Utslett, pruritus, anafylaktisk reaksjon, angioødem, urticaria. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. Øvrige: Blødning ved injeksjonsstedet, blødning ved innstikk av kateter, blodig væsking, blødning ved innsnittstedet, anemi postoperativt, sårdrenering, postoperativ drenering. *Ukjent:* Immunsystemet: Bronkospasme. ***Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer:*** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, abdominalsmerte, diaré, dyspepsi, kvalme. Hud: Hudblødning. Luftveier: Epistakse. Nyre/urinveier: Urogenital blødning, inkl. hematuri. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Redusert hemoglobin, trombocytopeni. Gastrointestinale: Rektal blødning, blødning fra hemoroider, gastrointestinalsår, inkl. øsofageal sår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal reflukssykdom, oppkast, dysfagi. Hjerte/kar: Hematom, blødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet, utslett, pruritus. Lever/galle: Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester, forhøyet ALAT/ASAT. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Blod/lymfe: Redusert hematokrit. Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon, angioødem, urticaria. Lever/galle: Økte leverenzymer, hyperbilirubinemi. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Øvrige: Blødning ved injeksjonsstedet, blødning ved innstikk av kateter, blødning ved sår, blødning ved innsnittstedet. *Ukjent:* 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. Se Giftinformasjonens anbefalinger B01A E07 side d. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Kompetitiv, reversibel, direkte trombinhemmer. *Virkningsmekanisme:* Dabigataneteksilat 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 150,90. 60 stk. (endose) kr 705,20. 110 mg: 10 stk. (endose) kr 150,90. 60 stk. (endose) kr 705,20. 150 mg: 60 stk. (endose) kr 705,20. **Refusjonsberettiget bruk:** Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer med en eller flere av følgende risikofaktorer: tidligere slag, TIA (transient ischemic attack) eller systemisk emboli (SEE), venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon < 40 %, symptomatisk hjertesvikt ≥ NYHA klasse 2, alder ≥ 75 år, alder ≥ 65 år og en av følgende risikofaktorer: diabetes, koronarsykdom eller hypertensjon. ***Refusjonskoder:*** ICPC K78, ICD I48. Vilkår: Ingen spesielle vilkår. 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: 29.01.2014

Referanser

1. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. Stroke 1996; 27: 1760-64. **2.** Marini C, De Santis F, Sacco S et al. Stroke 2005; 36: 1115-1119. **3.** Lamassa M, Dicarlo A, Pracucci G et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). Stroke 2001; 32: 392-98. **4.** Hannon N, Sheehan O, Kelly L et al. Stroke associated with atrial fibrillation - incidence and early outcomes in the North Dublin Population Stroke Study. Cerebrovasc Dis 2010;29:43-49. **5.** Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361:1139–1151. **6.** Pradaxa preparatomtale (SPC) 18.12.2013. **7.** Ezekowitz M, Jefferson APK, Pogue J et al. RE-LY and RELY-ABLE: Long-term Follow-up of Patients With Non-valvular Atriel Fibrillation Receiving Dabigatran Etexilate for up to 6.7 Years. Abstract number 10684. American Heart Association's November 2013, Dallas, USA.

* Hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer. Dosering 150 mg x 2 dgl.

HJERNEINFARKT VED ATRIEFLIMMER FØRER OFTE TIL INVALIDITET OG DØD[1,2,3 *]

9 av 10 atrieflimmer-relaterte slag er hjerneinfarkt[4]

Eneste NOAK som signifikant reduserer risiko for hjerneinfarkt vs warfarin[5,6 *]

Ytterligere 74 % risikoreduksjon i hjerne-blødning vs warfarin[5,6 *]

Eneste NOAK med langtidsoppfølging på atrieflimmerpasienter i 6,7 år[7]

Pra140130

(14081) artell.no

Pradaxa®
dabigatran etexilate

*Effektiv bekjempelse av hjerneinfarkt vs warfarin ved atrieflimmer [5,6 *]*

pradaxa.no

Boehringer Ingelheim
Boehringer Ingelheim Norway KS | Postboks 405, 1373 Asker | Tlf. 66 76 13 00 | Faks 66 90 25 33

Hypertensjon og nyresykdom hos gravide

Hypertensjon i svangerskapet er en vanlig tilstand som oftest håndteres av fastleger og/eller gynekologer. Men når det er tvil om tilstanden kan skyldes kronisk hypertensjon eller nyresykdom, vil vi som indremedisinere ofte bli bedt om å bidra. Det er viktig å kjenne til de viktigste differensialdiagnosene for å kunne gi korrekt oppfølgning og behandling både under og etter svangerskapet. Artikkelen diskuterer de ulike hypertensive tilstandene i svangerskapet og beskriver deretter prognose etter svangerskapet for kvinner som har hatt preeklampsi.

Bjørn Egil Vikse, overlege, Medisinsk Klinikk, Haugesund sykehus og professor ved Universitetet i Bergen.

Bjørn Egil Vikse

Innledning

Gravide kvinner følges tett i svangerskapsomsorgen med tanke på utvikling av høyt blodtrykk eller proteinuri. Som indremedisinere må vi regelmessig ta stilling til kompliserte problemstillinger rundt dette, for eksempel når kvinner med kronisk hypertensjon eller nyresykdom ønsker å bli gravide, når gynekologene ønsker hjelp til vurdering av om det foreligger preeklampsi eller kronisk nyresykdom eller når kvinner som har hatt svangerskapsrelatert hypertensjon, har persisterende hypertensjon eller tegn på nyresykdom i etterkant av svangerskapet. Det er dessverre få store studier på området, og de ulike retningslinjer for hvordan pasientene skal behandles varierer betydelig. Jeg vil i denne artikkelen presentere de viktigste hypertensive tilstandene i graviditeten. Jeg vil også diskutere prognose etter preeklampsi.

Preeklampsi

Preeklampsi forekommer totalt i ca. 3 % av alle svangerskap i Norge, men er hyppigst i første svangerskap hvor det forekommer i ca. 5 %. HELLP-syndrom (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets) og eklampsi er vesentlig sjeldnere med forekomst på ca. 0,1 % og 0,04 % av alle svangerskap i Norge (statistikk fra Medisinsk fødselsregister). Preeklampsi er en tilstand som karakteriseres av utbredt endotel dysfunksjon hos den gravide kvinnen. For ca 10 år siden påviste man at sFlt-1 (soluble Fms-like tyrosinkinase-1) og en rekke andre markører og mediatorer for endotel dysfunksjon var forhøyet ved preeklampsi og bidro til syndromet.

Preeklampsi er definert som hypertensjon (blodtrykk over 140/90) og proteinuri (≥0,3 gram/24 timer eller ≥1+ på u-stix) som oppstår etter uke 20 i svangerskapet og som er målt ved to anledninger med minst 4-6 timers intervall. Mange kvinner har samtidig økende ødemer, men det er ikke lenger et diagnostisk kriterium. Som ledd i vurderingen er det viktig med kvantitering av proteinuri, og man bør da være klar over at protein/kreatinin ratio (PKR) i spot-urinprøve har vist seg å være noe upresis hos gravide kvinner. PKR vil allikevel være det som oftest brukes, da med cut-off på 30 mg/mmol. Ved vurdering av kvinner med preeklampsi hører det med å ta prøver med tanke på nyre- og leverfunksjon og hemolyse, og å vurdere fosterets vekst og trivsel samt livmorens sirkulasjon med ultralyd doppler. Tilstanden graderes i *vanlig* og *alvorlig* preeklampsi. Alvorlig preeklampsi er karakterisert ved blodtrykk over 160/110 mmHg, proteinuri over 3 gram/døgn, oliguri, stigende s-kreatinin, fallende trombocytter, epigastriesmerter, kvalme eller oppkast, hodepine, andre cerebrale/synsforstyrrelser, lungeødem eller cyanose (1). Preeklampsi er en ustabil tilstand som brått kan forverre tilstanden både for mor og barn med potensiell dødelig utgang for begge.

Svangerskapshypertensjon

Svangerskapshypertensjon diagnostiseres ved debut av hypertensjon etter uke 20 i svangerskapet, men uten samtidig proteinuri. Svangerskapshypertensjon kan utvikle seg videre til preeklampsi, men er en egen entitet med vesentlig bedre prognose for mor enn preeklampsi. Data fra Medisinsk fødselsregister viser en insidens på ca. 2 % av alle fødsler i Norge i 2011.

Kronisk hypertensjon

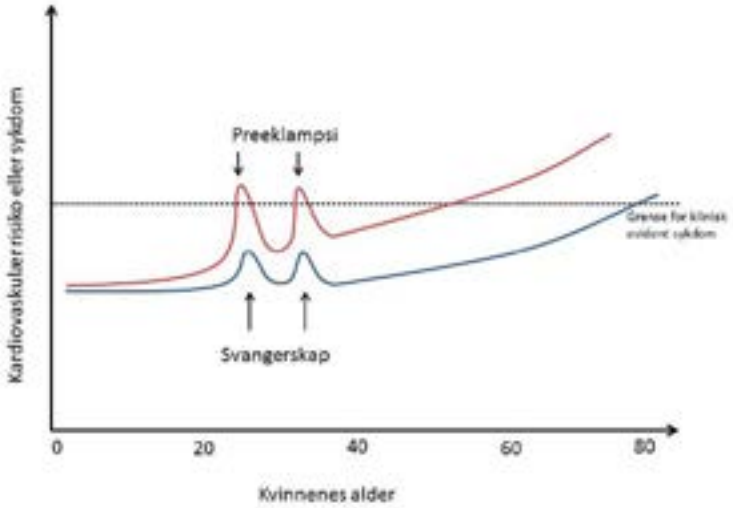
Kronisk hypertensjon er hypertensjon som er diagnostisert før graviditeten. Ofte faller blodtrykket i første og andre trimester for igjen å stige mot slutten av svangerskapet. Ettersom mange kvinner ikke har målt blodtrykk før de ble gravide, kan det være vanskelig å vite om kvinnene egentlig har kronisk hypertensjon eller om det dreier seg om svangerskapshypertensjon. Et klart indisium er høyt eller grensehøyt blodtrykk tidlig i svangerskapet. Kvinner som ikke får normalt blodtrykk i løpet av 3-6 måneder etter graviditeten, har også sannsynligvis kronisk hypertensjon. I Medisinsk fødselsregister er kronisk hypertensjon registrert hos 0,6 % av alle gravide. Kronisk hypertensjon kan være både primær og sekundær. Om den ikke er utredet før graviditeten, kan den utredes tidlig i graviditeten. Senere i graviditeten vil man oftest vente med eventuell utredning til etter forløsning. Det er imidlertid viktig å diagnostisere kronisk nyresykdom eller akselerert hypertensjon. Ettersom kronisk hypertensjon er en viktig risikofaktor for preeklampsi, må kvinnene observeres tett med tanke på forverring av blodtrykket og utvikling av proteinuri.

Kronisk nyresykdom

Kronisk nyresykdom som er kjent før svangerskapet, er i denne aldersgruppen oftest glomerulonefritter, men diabetesnefropati, misdannelser, nyrearr etter tidligere pyelonefritter og hypertensiv nefrosklerose er også aktuelle diagnoser. Som oftest er slike diagnoser allerede kjent, eventuelt vil de kunne diagnostiseres før uke 20 i svangerskapet ved påvisning av redusert nyrefunksjon eller proteinuri. På grunn av fysiologiske forandringer i svangerskapet vil imidlertid proteinuri normalt reduseres betydelig i første og andre trimester. Glomerulær filtrasjonsrate vil stige i denne perioden. Normalt sees et fall i s-kreatinin på ca. 30 mikromol/l. Tilstedeværelsen av redusert nyrefunksjon eller proteinuri før uke 20 er derfor et sikkert patologisk funn, men kvinner med kronisk nyresykdom kan ha normalisering i første del av svangerskapet. Dette kan gi diagnostiske problemer.

Spesielt viktig er det å utelukke lupus nefritt. Systemisk lupus erythematosus er en sykdom som ofte forverres i svangerskapet og kan få et alvorlig forløp. Tilstanden krever derfor ekstra tett oppfølging av pasienten. Ved sterk tvil om diagnosen kan det være aktuelt å gjennomføre nyrebiopsi før uke 20 i svangerskapet, men oftest kan nøyaktig diagnose avventes til etter svangerskapet. Enkelte glomerulære sykdommer kan imidlertid kreve aktiv immunosuppressiv behandling. Det blir en nefrologisk vurdering om diagnostikken kan vente eller bør gjøres under svangerskapet før en eventuell behandling. Studier har vist at kvinner med kronisk hypertensjon har betydelig økt risiko for preeklampsi, preterm fødsel, lav fødselsvekt hos barnet og behov for at barnet blir behandlet på nyfødt-intensiv avdeling (2). Kvinner med kronisk nyresykdom må derfor følges tett i svangerskapet.

Et viktig element i rådgivningen av kvinner med kronisk nyresykdom er at svangerskap kan gi irreversibel forverring av nyresvikt. Dette er vanligst ved s-kreatinin over 130 mikromol/l eller proteinuri over 1 gram/døgn før svangerskapet. Risikoen øker ved ytterligere redusert nyrefunksjon eller økt proteinuri (3). Svangerskapsavbrudd kan derfor være beste behandling hos enkelte kvinner hvor risikoen for irreversibel alvorlig nyresvikt er betydelig. Her foreligger det imidlertid få studier og det må brukes stor grad av skjønn i de enkelte tilfeller.



Figur 1. «Stress-test hypotesen». Hypotetisk kardiovaskulær risiko og sykdom gjennom livsløpet hos kvinner som henholdsvis tidlig (rød linje) og sent (blå linje) utvikler kardiovaskulær sykdom. En viss grad av endotel dysfunksjon er vanlig i svangerskapet og derfor gjør kurven et hopp i svangerskapet for begge kategorier kvinner, hoppet er imidlertid vesentlig mer uttalt hos de kvinnene som får preeklampsi som sin første kliniske manifestasjon på kardiovaskulær sykdom. Kliniske data antyder at kvinner med preeklampsi og prematur kardiovaskulær sykdom, i hele livsløpet har høyere kardiovaskulær risiko enn kvinner som sent får kardiovaskulær sykdom.

Hvordan kan preeklampsi skilles fra kronisk nyresykdom?

Det kan ofte være vanskelig å med sikkerhet skille kvinner med svangerskapsforgiftning fra kvinner med kronisk nyresykdom når nyrefunksjonen er normal og proteinurien har vært minimal i første del av svangerskapet. Det er imidlertid viktig å skille tilstandene så godt som mulig, da tidlig forløsning er god behandling kun for pasienter med preeklampsi. Måling av nyrefunksjon og blodtrykk, kvantitering av proteinuri, ultralydundersøkelse av nyrene, urinmikroskopi og immunologiske prøver er nyttige undersøkelser i vurderingen. Et viktig moment er at proteinuri og blodtrykk oftest stiger mot slutten av svangerskapet også hos kvinner med kronisk nyresykdom, uten at de nødvendigvis er i ferd med å utvikle preeklampsi. Generelt kan det sies at enhver blodtrykksstigning vil gi økning i proteinuri om det foreligger kronisk nyresykdom med glomerulær skade. Det er da viktig å vurdere de andre systemiske manifestasjonene av preeklampsi, men spesielt påvisning av tegn til dårlig placentafunksjon med redusert fostervekst og endret placentasirkulasjon. Det er sannsynlig at det vil bli utviklet nye markører for preeklampsi. Spesielt måling av ratio mellom sFlt-1 og PlGF (Placental Growth Factor) er lovende (4). Analysene er ikke innført i klinisk praksis ennå, men de kan bli svært viktige i fremtidig diagnostikk av preeklampsi. Generelt vil man søke å forlenge svangerskapet så mye som mulig om det er uttalt prematuritet. Det er en obstetrisk oppgave å vurdere om sannsynligheten for preeklampsi er så høy at forløsning må finne sted.

Generelt om behandling av høyt blodtrykk i svangerskapet

Kvinner med kronisk hypertensjon eller kronisk nyresykdom før svangerskapet vil oftest være i behandling med antihypertensiv medikasjon før de blir gravide. Studier har vist at hypertensjon og/eller behandling med antihypertensiva er assosiert med økt risiko for misdannelser hos barnet. Medikasjonen må derfor justeres som et ledd i planleggingen av graviditeten eller når kvinnene oppdager at de er gravide. Som beskrevet over, vil blodtrykket normalt falle i første del av svangerskapet og ofte kan antihypertensiva da seponeres. Hos ellers friske kvinner med blodtrykk under 160/110 mm Hg er det ikke påvist gunstige effekter av blodtrykksbehandling verken på mors prognose

eller barnets vekst (5) . Ulike retningslinjer bruker ulike intervensjonsgrenser og ulike behandlingsmål for behandling med antihypertensiva. I norske retningslinjer brukes blodtrykk over 160/110 mmHg som indikasjon for oppstart av antihypertensiv behandling for å unngå maternelle komplikasjoner som hjerneblødning, hypertensiv encefalopati og kramper. Målet for behandlingen skal være systolisk blodtrykk under 160 og diastolisk blodtrykk 90-100 (1,6). Internasjonalt er det imidlertid flere som anbefaler strengere blodtrykkskontroll, både hos friske kvinner og spesielt hos kvinner med kronisk nyresykdom. Dette er vist å være en rimelig trygg behandling som også i betydelig grad reduserer proteinuri og insidens av svangerskapskomplikasjoner som for tidlig fødsel (7). Det er også grunn til å tro at hypertensjon tidlig i svangerskapet skal ha lavere intervensjonsgrenser enn sent i svangerskapet.

Det foreligger begrenset erfaring med ulike antihypertensiva i svangerskapet og det har vært usikkerhet rundt risikoen for misdannelser. De antihypertensiva som er mest brukt og som regnes som trygge, er labetalol (Trandate), nifedipin (Adalat) og metyldopa. Det er ikke vist vesentlig forskjell mellom disse, men labetalol og metyldopa har best dokumentasjon. Det er anbefalt å unngå bruk av hemmere av renin-angiotensin-aldosteron systemet under graviditeten på grunn av økt risiko for medfødte misdannelser, spesielt ved bruk i andre og tredje trimester. Det er ikke påvist sikker økt risiko for misdannelser ved bruk tidlig i svangerskapet. Spesielt hos pasienter med kronisk nyresykdom kan bruk av disse midlene frem til svangerskapet er påvist (med påfølgende rask seponering) redusere risikoen for progressiv nyresykdom uten økt risiko for misdannelser (8).

Acetylsalisylsyre er anbefalt som profylakse mot utvikling av preeklampsi hos høyrisikopasienter med kronisk hypertensjon eller nyresykdom. Dette er basert på en større Cochrane review som viste en lett beskyttende effekt uten større bivirkninger (9).

Prognose og oppfølgning av kvinner som har hatt preeklampsi

I en rekke studier de siste årene har vi ved å koble data fra Medisinsk fødselsregister, Norsk Nyrebiopsiregister og Norsk Nefrologiregister vist at kvinner som har hatt preeklampsi, har økt risiko for utvikling av nyresykdom og endestadie nyresvikt (10,11). Mekanismene for dette er omdiskutert og i en større oppfølgningsstudie av kvinner i Bergensområdet som hadde hatt preeklampsi 10 år tidligere, fant vi at kvinnene skilte seg lite fra kvinner som ikke hadde hatt preeklampsi med tanke på endotel dysfunksjon, intima-media tykkelse, mikroalbuminuri og andre risikofaktorer for hjerte-karsykdom (12,13). Det er også grunn til å minne om at det finnes flere kliniske eksempler på kvinner som har hatt preeklampsi som sin første manifestasjon av nyresykdom, og som ville profittert betydelig på en tidlig diagnose etter svangerskapet. Noen av disse kvinnene har utviklet alvorlig irreversibel nyresvikt før de kom inn i et korrekt utrednings- og behandlingsløp.

Flere studier har også vist en betydelig økt insidens av hjerte-karsykdom og hjerte-kardød hos kvinner med tidligere preeklampsi. I en studie av norske kvinner ble det påvist blant annet 8 ganger økt risiko for hjerte-kardød hos kvinner med preeklampsi og fødsel før uke 37 (14). En rekke studier har vist at kvinner som har hatt preeklampsi oftere er overvektige, har høyt blodtrykk, insulinresistens og flere andre kardiovaskulære risikofaktorer. En norsk studie viste at disse kardiovaskulære risikofaktorene oftest var tilstede også før kvinnene ble gravide (15). En annen norsk studie viste at preeklampsi stort sett kun er assosiert med senere hjerte-kardød hos kvinner med kun ett svangerskap. Hos kvinner som føder flere barn har preeklampsi vesentlig mindre prognostisk betydning (16). Det er formulert flere hypoteser for å forklare disse assosiasjonene. Den mest attraktive hypotese er illustrert i figur 1 som oppsummerer at kvinner med økt risiko for hjerte-karsykdom i hele livsløpet synes å ha høyere risiko for dette og at svangerskapet kan fungere som en «stress-test» som avdekker deres forhøyede risiko på et tidlig tidspunkt i livet.

Konklusjon

Som indremedisinere vil vi regelmessig komme i kontakt med gravide kvinner med hypertensjon. Indremedisinere må spille en aktiv rolle hos gravide kvinner med kronisk hypertensjon eller kronisk nyresykdom. Det er viktig å være klar over at hypertensjon og proteinuri normalt vil bedres betydelig i løpet av de første 3-6 måneder etter svangerskapet, og om mulig er det derfor vanlig å vente med nefrologisk utredning til etter dette. Det er viktig å minne primærhelsetjenesten og kvinnene selv om at urinfunn og blodtrykk må kontrolleres også etter svangerskapet. Den kliniske oppfølgningen av kvinner med tidligere preeklampsi har to hovedformål. For det første skal den identifisere kvinner som har kronisk hypertensjon eller nyresykdom som krever mer diagnostikk eller oppfølgning. For det andre skal den identifisere andre kardiovaskulære risikofaktorer som behandlet kan redusere risikoen for senere hjerte-karsykdom.

Referanser:

1. Veileder i fødselshjelp - Kapittel om hypertensive komplikasjoner. 2008. at http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/veileder-i-fodselshjelp-2008/kapittel-24-hypertensive-svangerskapskomplikasjoner/.)
2. Piccoli GB, Fassio F, Attini R, et al. Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? Nephrol Dial Transplant 2012;27 Suppl 3:iii111-8.
3. Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. N Engl J Med 1996;335:226-32.
4. Rolfo A, Attini R, Nuzzo AM, et al. Chronic kidney disease may be differentially diagnosed from preeclampsia by serum biomarkers. Kidney Int 2013;83:177-81.
5. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews 2007:CD002252.
6. Duley L, Meher S, Jones L. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews 2013;7:CD001449.
7. Nielsen LR, Damm P, Mathiesen ER. Improved pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria or diabetic nephropathy: effect of intensified antihypertensive therapy? Diabetes Care 2009;32:38-44.
8. Sullivan SD, Umans JG, Ratner R. Hypertension complicating diabetic pregnancies: pathophysiology, management, and controversies. J Clin Hypertens (Greenwich) 2011;13:275-84.
9. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. The Cochrane database of systematic reviews 2007:CD004659.
10. Vikse BE, Irgens LM, Bostad L, Iversen BM. Adverse perinatal outcome and later kidney biopsy in the mother. J Am Soc Nephrol 2006;17:837-45.
11. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. N Engl J Med 2008;359:800-9.
12. Sandvik MK, Leirgul E, Nygard O, et al. Preeclampsia in healthy women and endothelial dysfunction 10 years later. Am J Obstet Gynecol 2013.
13. Sandvik MK, Hallan S, Svarstad E, Vikse BE. Preeclampsia and prevalence of microalbuminuria 10 years later. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8:1126-34.
14. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. BMJ 2001;323:1213-7.
15. Romundstad PR, Magnussen EB, Smith GD, Vatten LJ. Hypertension in pregnancy and later cardiovascular risk: common antecedents? Circulation 2010;122:579-84.
16. Skjaerven R, Wilcox AJ, Klungsoyr K, et al. Cardiovascular mortality after pre-eclampsia in one child mothers: prospective, population based cohort study. BMJ 2012;345:e7677.

EARLY DIAGNOSIS AND INTERVENTION IS CRITICAL IN PNH AND aHUS

BECAUSE THE CONSEQUENCES CAN BE DEVASTATING[1-2]

PNH

35% of patients with PNH die within 5 years of diagnosis despite best historical care[3]

- Chronic, complement-mediated haemolysis is the underlying cause of progressive morbidities and mortality in PNH[4]
- 40% to 67% of deaths are due to venous or arterial thrombosis[5]

PNH = paroxysmal nocturnal haemoglobinuria

aHUS

70% of aHUS patients (with the most common mutation*) die, require dialysis, or have permanent renal damage within 1 year[2]

*CFH mutations = most common mutations[2]

- In aHUS, uncontrolled complement activation leads to systemic thrombotic microangiopathy (TMA)[2,6]
- Plasma exchange/infusion (PE/PI) does not address chronic, uncontrolled complement activation, the underlying cause of TMA in aHUS[8,7]

aHUS = atypical haemolytic uraemic syndrome

References: **1.** Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, et al; on behalf of the Clinical Cytometry Society. *Cytometry Part B.* 2010;78B:211-230. **2.** Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al; International Registry of Recurrent and Familial HUS/TTP. *Blood.* 2006;108:1267-1279. **3.** Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. *N Engl J Med.* 1995;333:1253-1258. **4.** Brodsky RA. *Blood Rev.* 2008;22:65-74. **5.** Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al. *Blood.* 2007;110:4123-4128. **6.** Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1844-1859. **7.** Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, et al. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36:673-681.

ALEXION

NEC/DaHUS /14/0003

Ny innsikt i prognose ved de vanligste formene for glomerulonefritt

Norsk Nyrebiopsiregister ble etablert i 1988 og utgjør i dag en rik kilde til klinisk nefrologisk forskning. I denne artikkelen presenteres data om IgA-nefropati og membranøs nefropati der registeret har bidratt med publikasjoner og har pågående prosjekter.

Rune Bjørneklett, overlege, medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus og leder for Norsk Nyrebiopsiregister

Rune Bjørneklett

Norsk Nyrebiopsiregister

Norsk nyrebiopsiregister (NNBR) ble etablert i 1988 og hadde 25 års jubileum i mai 2013. Forskningsaktiviteten i NNBR har vært økende de siste årene (1-5), og flere doktorgradsstipendiater har basert sine avhandlinger på data fra registeret om ulike nyresykdommer, f. eks. ANCA-assosiert nyresykdom, Fabry sykdom, IgA-nefropati. For tiden er flere stipendiater i full sving med prosjekter. Også forskerlinjestudenter er meget aktive. I Norge har vi unike muligheter for registerforskning ettersom alle innbyggere lett kan spores i offentlige registre. Kobling av registerdata mot data i bl.a. fødselsregister, dødsårsaksregister og Norsk nefrologiregister gir oss unike muligheter for oppfølgingsstudier med vurdering av risiko og prognose. Slike solide data er svært etterspurt internasjonalt. Lang oppfølgingstid gjør at antallet pasienter kan bli betydelig høyere enn i mange studier fra land som er langt større enn Norge. I det følgende presenteres data om den vanligste formen for glomerulonefritt, IgA-nefropati (IgAN), og om assosiasjonen mellom kreftsykdom og membranøs nefropati (MN). Her har NNBR bidratt med data som er av internasjonal betydning og som har avstedkommet nye forskningsprosjekter.

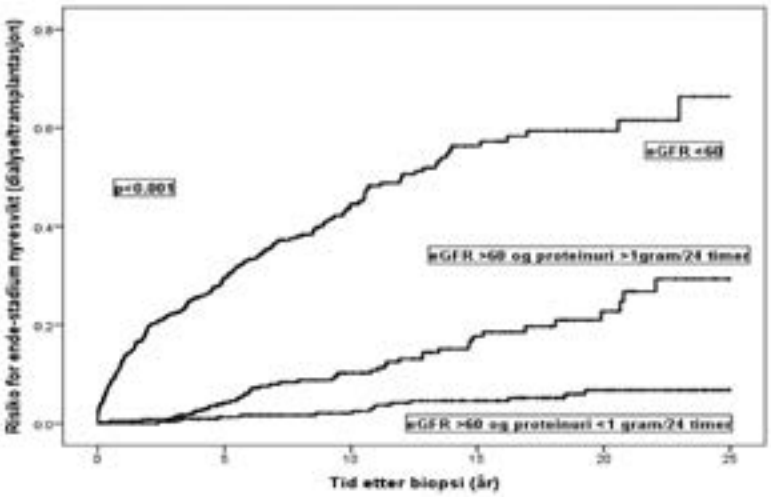
Ny kunnskap om risiko ved IgA-nefropati (IgAN)

IgAN er den vanligste primære glomerulonefritt både i Norge og i resten av verden. Patogenesen er ikke fullstendig forstått, men IgAN kan oppfattes som en systemsykdom som rammer nyrene. Dette illustreres godt ved følgende observasjoner. Når nyrer med IgAN transplanteres til mottakere uten denne sykdommen, går forandringene i remisjon, og når pasienter med IgAN får friske transplantatnyrer, vil IgAN utvikles i de fleste av disse (6).

IgAN kan foreløpig kun diagnostiseres ved hjelp av nyrebiopsi, og anslagsvis 50-100 pasienter diagnostiseres årlig i Norge. Den reelle forekomsten av IgAN i befolkningen er mye høyere. I en tysk serie på 250 fortløpende autopsier ble IgAN påvist i 5 %, og i en japansk serie av 510 nyretransplantasjoner ble IgAN forandringer funnet i hele 16 % av donornyrene ved protokollbiopsi (7, 8). De aller fleste av disse har IgA-nedslag i nyrene uten klinisk betydning. Det er imidlertid også sannsynlig at en del pasienter med IgAN utvikler uremi uten at diagnosen noen gang stilles med nyrebiopsi. Disse tilfellene blir i så fall oftest klassifisert som kronisk nefrittsyndrom eller hypertensiv nefropati.

IgAN er i startfasen vanligvis en symptomfattig sykdom. De fleste pasientene har på diagnosetidspunktet kun mikroskopisk hematuri og eventuelt proteinuri, hypertensjon og/eller nedsatt eGFR. Noen pasienter med IgAN har episodisk makroskopisk hematuri, typisk opptrer dette 1-2 dager etter infeksjonsepisoder. Vanlig alder ved diagnose er 20-40 år og menn er overrepresentert. Tross dette i utgangspunktet lite dramatiske sykdomsbilde, progredierer 20-40 % av IgAN pasienter til uremi innen 20 år etter diagnosen stilles. Dette spekteret i sykdommens alvorlighetsgrad har vært kjent lenge, men sykdomsmekanismer og modeller for klassifisering av risiko har vært lite kartlagt og dels noe forvirrende. Årsaken til sprik i risiko for uremi mellom forskjellige studier er trolig klassiske feil i studiedesign i form av lead time bias og varierende andel pasienter med mild IgAN som følge av forskjeller i terskel for nyrebiopsi (6).

Våre studier viser at IgAN er assosiert med ca. en dobling av dødelighetsraten, men dødeligheten



Figur 1: Risiko for ende-stadium nyresvikt med behov for dialyse eller transplantasjon i forskjellige prognostiske grupper av IgAN pasienter definert etter eGFR og proteinuri på diagnosetidspunkt

Tabell 1. Kumulativ risiko (%) for endestadium nyresvikt hos pasienter med IgA-nefropati definert etter eGFR og proteinuri på diagnosetidspunkt

ÅR ETTER BIOPSI	GFR > 60 OG PROTEINURI < 1G/D	GFR > 60 OG PROTEINURI > 1 G/D	GFR < 60
	316 pasienter	363 pasienter	455 pasienter
5	1.3 %	4.2 %	29.6 %
10	2.1 %	10.2%	44.5 %
15	4.6 %	17.7 %	56.3 %
20	6.8 %	22.7 %	59.4 %
25	6.8 %	29.3 %	66.3 %

er primært økt etter etablering av nyreerstattende behandling.
I pre-dialytisk fase av sykdommen er dødeligheten ikke signifikant økt. Dette er i motsetning til mange andre nyresykdommer, hvor kardiovaskulær dødelighet er økt ved alle grader av redusert nyrefunksjon (4).

En god prognostisk vurdering av hver enkelt pasient med IgAN er viktig med tanke på god pasientinformasjon og riktig valg av behandling. Gjennomsnittsrisikoen for utvikling av uremi ved IgAN er til lite hjelp i denne sammenheng. De viktigste risikofaktorer på diagnosetidspunktet er:

1. Nedsatt initial eGFR
2. Proteinuri > 1gram/døgn
3. Hypertensjon
4. Aggressivt histologisk bilde

Endring av eGFR, proteinuri og blodtrykk de første månedene etter IgAN-diagnosen er stilt, gir ytterligere prognostisk informasjon. Lav eGFR på diagnosetidspunktet er vanligvis assosiert med dårlig prognose, men ikke når funnet er knyttet til makroskopisk hematuri som av og til gir akutt obstruktiv nefropati. Hos slike pasienter normaliseres vanligvis eGFR. Pasienter med høy proteinuri og hypertensjon som normaliseres under observasjon og behandling, har også ganske god prognose (6). I slike tilfelle skal blodtrykket senkes til <130/80 mmHg og eGFR og albumin-kreatinin ratio (AKR) følges opp regelmessig.

Flere forskergrupper har etablert prognostiske modeller der forskjellige risikofaktorer kombineres og risiko for uremi predikeres (1, 9, 10). For praktiske formål kommer man langt ved å risikostratifisere IgAN-pasientene ut ifra initial eGFR under eller over 60 ml/min/1.73m^2, og blant pasienter med initial eGFR > 60 ytterligere ut ifra proteinuri ± 1 gram/døgn. Figur 1 og tabell 1 viser resultatet ved denne metoden applisert på IgAN-kohorten i Norsk Nyrebiopsiregister.

Ved valg av behandling er en initial inndeling av IgAN-pasientene i 3 grupper en fornuftig strategi. Dette er også foreslått av glomerulonefrittgruppen i KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome), http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-GN-Guideline.pdf:

Inndeling av IgAN og behandling

1. Initial eGFR i normalområdet og proteinuri < 1gram/døgn.

2. Initial eGFR i normalområdet evt. ned til 50 ml/min/1.73m^2 og proteinuri > 1 gram/døgn.

3. Initial eGFR < 50 ml/min/1.73m^2.

Gruppe 1 har vanligvis benign sykdom, men BT > 130/80 bør behandles. Blodtrykksbehandlingen bør inkludere en ACE-hemmer eller angiotensin-reseptor-blokker (ARB). Langvarig observasjon anbefales da enkelte pasienter i denne prognostiske gruppen over tid vil få progredierende sykdom.

Gruppe 2 har potensielt progredierende sykdom. De bør på grunn av proteinurien behandles med ACE-hemmer eller ARB uansett blodtrykk. Dersom proteinuri > 1 gram/døgn vedvarer tross slik behandling i 3-4 måneder, bør 6 måneders høydose steroidbehandling forsøkes. Hos slike pasienter kan også fiskeolje vurderes, selv om dokumentasjon for slik behandling ikke er svært god, jfr. diskusjon i retningslinjene fra KDIGO.

Gruppe 3 har avansert sykdom. Behandlingsmål er å forsinke progresjon av nyresvikt ved hjelp av blodtrykksbehandling med ACE-hemmer aller ARB og forberede pasienten til uremibehandling. Slike pasienter anbefales ikke belastet med langvarig høydose steroidbehandling.

Foretrukket uremibehandling for IgAN pasienter er nyretransplantasjon. Resultatene etter nyretransplantasjon er gode også for IgAN pasienter, men en del pasienter mister transplantatfunksjon pga. residiv av IgAN. Vanligvis skjer dette mange år etter transplantasjon, men hos pasienter med særlig aggressivt forløpende IgAN kan tap av transplantatet komme ganske raskt (2).

Membranøs nefropati og risiko for kreft

Membranøs nefropati (MN) er den vanligste primære nyresykdommen som gir nefrotisk syndrom hos voksne i Norge. En mulig assosiasjon mellom MN og kreft ble beskrevet allerede i 1966 (11). Siden er det publisert mer enn 400 artikler om dette temaet (PubMed). I mange år ble assosiasjonen oppfattet som kontroversiell. Mange trodde MN kunne oppstå som et paraneoplastisk fenomen, mens andre mente at det dreide seg om tilfeldig sammentreff mellom 2 sykdommer (12, 13). I 2006 og 2007 ble det publisert 2 artikler som langt på vei avklarte denne kontroversen. En fransk studie viste standardisert insidens rate (SIR) for kreft 0-1 år

Tabell 2. Inndeling membranøs nefropati

KLINISK INNDELING	PLA2R-ANTISTOFF STATUS	ETIOLOGISK INNDELING
Primær MN	PLA2R-antistoff positiv	Autoimmun sykdom
Primær MN	PLA2R-antistoff negativ	1. Sekundær sykdom, uidentifisert årsak (cancer m.mer) 2. Autoimmun sykdom, annet autoantistoff(?)
Sekundær MN	PLA2R-antistoff negativ	SLE, hepatitt B/C, cancer, medikamenter m.mer

etter MN diagnosen på hele 9.8 (5.5-16) hos menn og 12.3 (4.5-27) hos kvinner. Ganske mange av disse pasientene hadde kjent kreftsykdom på tidspunkt for MN diagnose (14). Dette funnet passer godt med oppfattelsen av MN som et paraneoplastisk fenomen. I 2007 viste vi i en studie fra Norsk Nyrebiopsiregister og Kreftregisteret at risikoen for kreft hos MN pasienter var moderat økt, SIR 2.3 (1.4-3.3), i hele perioden 0-15 år etter MN diagnosen. Risikoøkningen var like stor 5-15 år, som 0-5 år, etter MN diagnose (3). Dette funnet indikerte at også andre mekanismer enn paraneoplasi kan spille en rolle, f.eks. kan omfattende bruk av immunosuppressive medikamenter hos MN pasienter forklare økt langtids risiko for kreft. Med disse studiene ble den kvantitative assosiasjonen mellom kreft og MN bekreftet ved hjelp av anerkjent epidemiologisk metode. Mekanismen(e) for assosiasjonen forble fortsatt uavklarte.

MN og hypoteser

I 2009 kom en viktig oppdagelse, assosiasjonen mellom primær MN og auto-antistoffer mot fosfolipaseA2 reseptor (PLA2R) (15). Dette åpnet for en mer detaljert kausal inndeling av MN, se tabell 2. PLA2R positiv primær MN oppfattes nå som en klassisk autoimmun sykdom, måling av PLA2R antas å kunne være veiledende for dosering av immunsuppressiva. Analyse av PLA2R er således på vei inn i standardrepertoaret ved diagnostikk og behandling av MN. Foreløpig gjøres ikke denne analysen i Norge, men den tilbys på kommersiell basis ved flere utenlandske laboratorier.

Med oppdagelsen av PLA2R-antistoffene kunne følgende hypoteser angående kreft og MN fremsettes (13):

MN opptrer som et paraneoplastisk fenomen hos pasienter med tilsynelatende primær MN. Disse vil være PLA2R-antistoff negative. I praksis vil dette være sekundær MN der årsaken er en okkult kreftsvulst.

1. PLA2R-antistoff positiv MN er ikke assosiert med økt risiko for kreftsykdom. Tilfeldig sammentreff mellom sykdommene kreft og MN vil fra tid til annen observeres.

2. MN pasienter som behandles med immunsupprimerende medikamenter, også PLA2R-antistoff positive, vil ha en økt langtidsrisiko for kreft på linje med andre pasientgrupper som bruker slike medikamenter.

I følge en nylig publisert artikkel fant en nederlandsk gruppe en signifikant og mye høyere kreftrisiko de første årene etter diagnosen hos PLA2R-antistoff negative versus PLA2R-antistoff positive MN-pasienter. Dette funnet støtter ovennevnte hypoteser (16). Ved nyrebiopsiregisteret planlegges nå å gjøre en ny analyse av langtidsrisiko for kreft hos MN-pasienter. Vi vil måle SIR for kreft hos dem som har fått, versus de som ikke har fått, behandling med immunosuppressive medikamenter. Dersom vi finner at langtidsrisiko for kreft utelukkende er økt hos immunsupprimerte MN-pasienter, vil det også støtte ovennevnte hypotese.

Primær MN og kreft, praktisk-diagnostisk tilnærming:

1. Tenk på muligheten for underliggende kreft hos PLA2R-antistoff negative pasienter med tilsynelatende «primær» MN. Slike pasienter bør malignitetsutredes og undersøkelsene bør gjentas de første årene dersom kreftsykdom ikke påvises ved første utredning.

2. Malignitetsutredning er sannsynligvis ikke indisert hos PLA2R-antistoff positive MN-pasienter.

3. Begrens bruken av immunsupprimerende medikamenter til primære MN-pasienter (PLA2R positive) med vedvarende (> 3-6 mnd.) proteinuri > 5 gram/døgn tross aktiv bruk av ACE-hemmer eller ARB.

Referanser:

1. Bjørneklett R, Vikse BE, Bostad L, Leivestad T and Iversen BM: Long-term risk of ESRD in IgAN; validation of Japanese prognostic model in a Norwegian cohort. Nephrol Dial Transplant 27: 1485-1491, 2012
2. Bjørneklett R, Vikse BE, Smerud HK, et al.: Pre-transplant course and risk of kidney transplant failure in IgA nephropathy patients. Clin Transplant 25: E356-365, 2011
3. Bjørneklett R, Vikse BE, Svarstad E, et al.: Long-term risk of cancer in membranous nephropathy patients. Am J Kidney Dis 50: 396-403, 2007
4. Knoop T, Vikse BE, Svarstad E, Leh S, Reisaeter AV and Bjørneklett R: Mortality in patients with IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 62: 883-890, 2013
5. Tondel C, Vikse BE, Bostad L and Svarstad E: Safety and complications of percutaneous kidney biopsies in 715 children and 8573 adults in Norway 1988-2010. Clin J Am Soc Nephrol 7: 1591-1597, 2012
6. Wyatt RJ and Julian BA: IgA nephropathy. N Engl J Med 368: 2402-2414, 2013
7. Suzuki K, Honda K, Tanabe K, Toma H, Nihei H and Yamaguchi Y: Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. Kidney Int 63: 2286-2294, 2003
8. Waldherr R, Rambausek M, Duncker WD and Ritz E: Frequency of mesangial IgA deposits in a non-selected autopsy series. Nephrol Dial Transplant 4: 943-946, 1989
9. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A and Thibaudin L: Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 22: 752-761, 2011
10. Goto M, Wakai K, Kawamura T, Ando M, Endoh M and Tomino Y: A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study. Nephrol Dial Transplant 24: 3068-3074, 2009
11. Lee JC, Yamauchi H and Hopper J, Jr.: The association of cancer and the nephrotic syndrome. Ann Intern Med 64: 41-51, 1966
12. Beck LH, Jr.: Membranous nephropathy and malignancy. Seminars in nephrology 30: 635-644, 2010
13. Cambier JF and Ronco P: Onco-nephrology: glomerular diseases with cancer. Clin J Am Soc Nephrol 7: 1701-1712, 2012
14. Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, et al.: Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. Kidney Int 70: 1510-1517, 2006
15. Beck LH, Jr., Bonegio RG, Lambeau G, et al.: M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 361: 11-21, 2009
16. Timmermans SA, Ayalon R, van Paassen P, et al.: Anti-phospholipase A2 receptor antibodies and malignancy in membranous nephropathy. Am J Kidney Dis 62: 1223-1225, 2013

Fabry

Tidlig diagnose er viktig

- **Lysosomal avleiringssykdom[1]**
- **Skyldes mangel på enzymet α-galaktosidase A (α-GAL)[1]**
- **Rammer nyre, hjerte og hjerne[1]**
- **Kan behandles med Fabrazyme[2]**
- **Tidlig behandling kan bremse videre sykdomsprogresjon og organskade[1]**

FABRAZYME® (agalsidase beta) ATC-n.: A16A B04

PULVER TIL KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, *oppløsning 5 mg og 35 mg:* Hvert hetteglass inneh.: Agalsidase beta 5 mg, resp. 35 mg, mannitol, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat og dinatrium fosfatheptahydrat. Styrke etter rekonstituering er 5 mg/ml. **Indikasjoner:** Langsiktig enzymsubstitusjonsterapi hos pasienter med diagnose Fabrys sykdom (α-galaktosidase A-mangel). Indisert til voksne, barn og ungdom ≥8 år. **Dosering:** Skal overvåkes av lege med erfaring i behandling av pasienter med Fabrys sykdom eller andre nedarvede metabolske sykdommer. ***Anbefalt dose:*** *Voksne, ungdom og barn ≥8 år:* 1 mg/kg kroppsvekt gitt 1 gang hver 2. uke. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ikke utført studier hos denne pasientgruppen. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ikke nødvendig med dosejustering. *Barn ≤7 år:* Ingen anbefalt dosering, da sikkerhet og effekt ikke er vist. ***Tilberedning:*** Rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker og fortynnes deretter umiddelbart med 9 mg/ml natriumkloridoppløsning før infusjon. Fortynnet oppløsning bør administreres gjennom et 0,2 µm in-line filter for å fjerne proteinpartikler. Les pakningsvedlegget grundig for rekonstituering, fortynning og administrering. ***Administrering:*** I.v. infusjon. Initial infusjonshastighet skal ikke overstige 0,25 mg/minutt (15 mg/time). Kan økes gradvis ved påfølgende infusjoner når pasientens toleranse er fastslått. *Hjemmeinfusjon:* Kan vurderes/anbefales dersom infusjonene tåles godt. Ved bivirkninger ved hjemmeinfusjon skal infusjonen stanses og tilsyn utføres av helsepersonell. Påfølgende infusjoner bør kanskje skje på sykehus. Dose og infusjonshastighet må være konstant ved hjemmeinfusjon, og kun endres ved overvåkning av helsepersonell. **Kontraindikasjoner:** Livstruende overfølsomhet (anafylaktisk reaksjon) for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** De fleste pasientene med liten eller gjenværende enzymaktivitet utvikler IgG antistoffer til agalsidase beta, vanligvis innen 3 måneder etter første infusjon. Pasienter med slike antistoffer har en større risiko for å få infusjonsrelaterte reaksjoner og må behandles med forsiktighet ved ny behandling. Antistoffstatus må monitoreres regelmessig. 67% får minst 1 infusjonsrelatert reaksjon og frekvens reduseres over tid. Ved milde/moderate infusjonsrelaterte reaksjoner kan behandling fortsette dersom infusjonshastigheten reduseres og antihistaminer, paracetamol, ibuprofen og/eller kortikosteroider administreres før behandling. IgE-antistoffer er påvist hos et begrenset antall pasienter. Ved alvorlige allergiske eller anafylaktoide reaksjoner må umiddelbar seponering vurderes og standard akuttbehandling må følges. Effekt på nyrer kan være begrenset ved fremskreden nyresykdom. Bivirkninger som svimmelhet, søvnighet, vertigo og synkope kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. **Interaksjoner:** Må ikke administreres sammen med klorokin, amiodaron, monobenzon eller gentamicin pga. teoretisk fare for hemmet intracellulær α-galaktosidaseaktivitet. **Graviditet/Amming:** *Overgang i placenta:* Ikke klarlagt. Skal kun brukes under graviditet hvis strengt nødvendig. *Overgang i morsmelk:* Går over. Amming anbefales ikke. **Bivirkninger:** Alvorlighetsgraden er for det meste mild til moderat. *Svært vanlige (≥1/10):* Gastrointestinale: Kvalme, oppkast. Nevrologiske: Hodepine, parestesi. Øvrige: Frysninger, pyreksi, kuldefølelse. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Abdominalsmerte, smerte øverst i abdomen, abdominalt ubehag, mageubehag, oral hypoestesi, diaré. Hjerte/kar: Rødming, hypertensjon, pallor, hypotensjon, hetetokter, takykardi, palpitasjoner, bradykardi. Hud: Pruritus, urticaria, utslett, erytem, generell pruritus, angionevrotisk ødem, hevelse i ansiktet, makulopapulært utslett. Infeksiøse: Nasofaryngitt. Luftveier: Dyspné, nasal kongestion, tett hals, hiving etter pusten, hoste, forverret dyspné. Muskel-skjelettsystemet: Smerter i ekstremitetene, myalgi, ryggsmerter, muskelkramper, artralgi, muskelspenning, stivhet i muskler og skjelett. Nevrologiske: Svimmelhet, somnolens, hypoestesi, sviende følelse, letargi, synkope. Øre: Tinnitus, vertigo. Øye: Økt lakrimasjon. Øvrige: Tretthet, ubehag i brystet, varmefølelse, perifert ødem, smerte, asteni, brystsmerte, ansiktsødem, hypertermi. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Dyspepsi, dysfagi. Hjerte/kar: Sinus bradykardi, perifer kuldefølelse. Hud: Livedo reticularis, erytematøst utslett, pruritisk utslett, misfarget hud, ubehag i huden. Infeksiøse: Rhinitt. Luftveier: Bronkospasme, faryngolaryngeal smerte, rhinoré, takypné, kongestion i øvre luftveier. Muskel-skjelettsystemet: Smerte i muskler og skjelett. Nevrologiske: Hyperestesi, tremor. Øre: Aurikulær hevelse, smerte i øret. Øye: Øyepruritus, okulær hyperemi. Øvrige: Varme og kuldefølelse, influensalignende sykdom, smerte, reaksjon og trombose på infusjonsstedet, malaise, ødem. *Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent:* Hud: Leukocytoklastisk vaskulitt. Immunsystemet: Anafylaktoid reaksjon. Luftveier: Hypoksi. Undersøkelse: Nedsatt oksygenmetning. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Rekombinant α-galaktosidase A med aminosyresekvens identisk med det naturlige enzymet. *Virkningsmekanisme:* Gjenoppretter enzymaktivitetsnivået tilstrekkelig til å hydrolysere akkumulert substrat (GL-3). *Absorpsjon:* Fjernes raskt fra sirkulasjonen ved opptak i lysosomer i vaskulære endotel- og parenkymceller. *Halveringstid:* Ved doser på 0,3 mg/kg, 1 mg/kg og 3 mg/kg var eliminasjonshalveringstiden doseavhengig og varierte fra 45-100 minutter. *Metabolisme:* Degraderes via peptidhydrolyse. I.v. injeksjon av agalsidase beta 1 mg/kg 2 ganger pr. uke til voksne (infusjonstid ca. 300 minutter) ga gjennomsnittlig C_{max} 2000-3500 ng/ml, AUC_{inf} 370-780 µg/ml/minutt, V_{ss} 8,3-40,8 liter, plasmaclearance 119-345 ml/minutt og gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid 80-120 minutter. **Oppbevaring og holdbarhet:** Rekonstituert oppløsning kan ikke lagres. Fortynnet oppløsning kan oppbevares i inntil 24 timer ved 2-8°C.
Sist endret: 16.01.2013 (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag)
Basert på SPC godkjent av SLV: 22.11.2011
PRISER OG PAKNINGER: Fabrazyme® 5 mg: 5078,70kr; Fabrazyme® 35 mg: 33987,50kr.

Referanser:
1. Zarate Y, Hopkin R, Fabry's disease, Lancet 2008; 372: 1427-35
2. Fabrazyme SPC 22.11.2011

NO-AGA-14-02-01

genzyme
A SANOFI COMPANY

sanofi-aventis Norge AS · Strandveien 15 · Postboks 133 · 1325 Lysaker · Tlf.: 67 10 71 00 · Faks: 67 10 71 01 · www.genzyme.no

Arvelige nyresykdommer

Med økende kunnskap om genomet følger ny innsikt i årsak til enkelte nyresykdommer. Flere nye gener er identifisert som medvirkende i utvikling av nyresykdom, og den genetiske årsaken til kjente kliniske entiteter er i enkelte tilfeller også avslørt. Gode helseregistre, som for eksempel Norsk Nefrologiregister, gjør det mulig å undersøke eventuell opphopning av nyresykdommer i den norske populasjonen. Uromodulin-assosiert nyresykdom og Fabry sykdom omtales som eksempler på «nye» sykdommer med variable fenotyper som indremedisinere bør ha kjennskap til.

Rannveig Skrunes, konstituert overlege, medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus og Einar Svarstad, professor og seksjonsoverlege, Universitetet i Bergen og medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus.

Rannveig Skrunes

Einar Svarstad

Kjente og ukjente arvelige nyresykdommer

Forekomsten av kronisk nyresykdom har vært økende verden over (1, 2), men insidensen av endestadie nyresvikt (ESRD) varierer fra land til land, og mellom forskjellige etniske grupper. Asiater i USA har for eksempel en mye lavere insidens enn både afro-amerikanere og amerikanere av europeisk herkomst (3). Selv innad i land med en relativt homogen befolkning, som Norge, kan man se forskjeller i insidens av ESRD (4). Vi kjenner ikke årsaken til hvorfor for eksempel rogalendingene tilsynelatende har bedre nyrehelse enn hedemarkingene (4). Slike forskjeller kan ha mange forklaringer.

Den kliniske hverdagen kan gi inntrykk av at noen familier er overrepresenterte i nyrepoliklinikken, i dialysepopulasjonen og i transplantasjonspopulasjonen. Mange av disse har allerede kjente hereditære nefropatier, men systematisk undersøkelse av registerdata og helseinformasjon fra pasienter som mottar nyreerstattende behandling, åpner for å undersøke muligheten for at også andre typer nyresvikt akkumuleres i familier.

Adult polycystisk nyresykdom (APKD) er den vanligste arvelige nyresykdom og utgjør ca 10 % av alle med ESRD både i Norge og resten av verden (4,5). Nye terapimuligheter som forsinker cysteutvikling og således nyresvikt, er under rask utvikling og vil i løpet av få år trolig være i vanlig bruk.

Fremskritt i kartlegging av arvemateriale har de senere år medvirket til at en rekke nye sykdomsassosierte mutasjoner er påvist. Begrepet «sjeldne sykdommer» har fått et nytt innhold når omfanget av slike tilstander nærmer seg 10 % av enkelte vestlige befolkningsgrupper. To eksempler på relativt nylig påviste mutasjoner, relevante for diagnostikk og behandling i nefrologisk og indremedisinsk praksis, skal omtales kort nedenfor, Det er mutasjoner i uromodulin-genet (*UMOD*), som ofte er assosiert med tidlig forekomst av urinsyregikt (6), og mutasjoner i alfa-galaktosidasegenet (GLA) som er årsak til Fabry sykdom, en systemisk sykdom med manifestasjoner fra en rekke organsystemer (7).

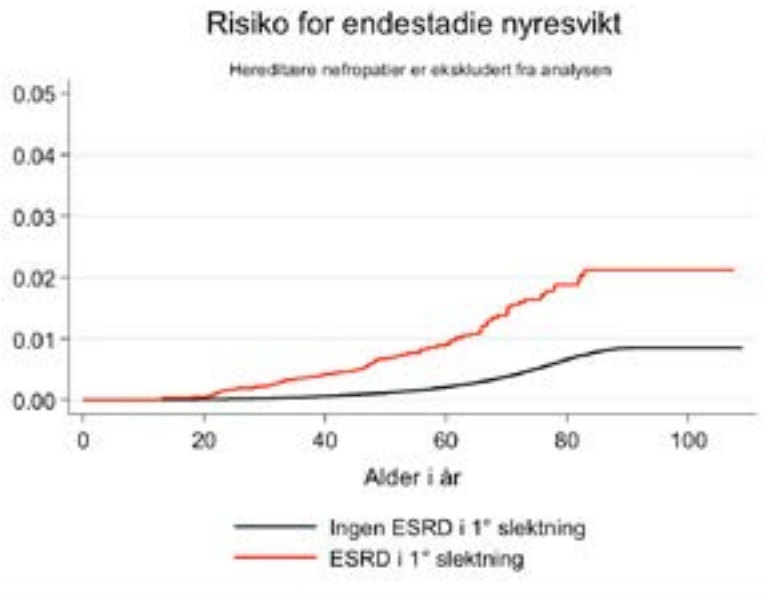
Ny norsk registerforskning

Norsk Nefrologiregister ble etablert i 1980, og mottar årlig klinisk informasjon om pasienter som får nyreerstattende behandling (dialyse eller transplantasjon). Registeret gjør det mulig å følge en enkelt pasient i et behandlingsforløp, men det gjør det også mulig å finne familier med opphopning av ESRD. Dette kan gi mulighet for tidlig diagnostikk og intervensjon hos familiemedlemmer med arvelig nyresykdom.

For å se nærmere på denne problemstillingen ble data fra Norsk Nefrologiregister koblet opp mot Folkeregisteret og Dødsårsaksregisteret. Disse koblingene gjorde det mulig å strukturere informasjon slik at en familie-streng med indeksperson og førstegradsslektninger av indekspersonen kunne konstrueres. Diagnosekoder for alle som mottok, eller hadde mottatt, nyreerstattende behandling, ble hentet fra Norsk Nefrologiregister, dødsår ble hentet fra Dødsårsaksregisteret der det var aktuelt.

Analyse av disse dataene viser at det også i den norske populasjonen er slik at nyresykdommer akkumuleres i familier. Risikoen for å utvikle ESRD selv er naturlig nok størst dersom det allerede foreligger en kjent hereditær nefropati i familien (Figur 1). Relativ risiko for ESRD i den norske populasjonen, dersom en førstegrads slektning har ESRD, er i følge et ennå upublisert materiale 7.2 (95 % CI 6.5-8.1). Alle diagnosekategorier er da inkludert i analysen. Når alle kjente hereditære nefropatier ekskluderes, er relativ risiko for å utvikle endestadie nyresvikt likevel betydelig forhøyet med relativ risiko på 3.7 (95% CI 3.1-4.4). Registerdata antyder at også andre typer nefropatier, som hypertensiv nefropati og interstitiell nefropati, akkumuleres i norske familier.

Det er i litteraturen beskrevet flere gener som øker risiko for ESRD (8–10). Felles for de fleste er at nedarvingen ikke følger tradisjonell autosomal dominant eller recessiv arvegang. Slike risikogener medfører som navnet sier, øket risiko for nyresvikt i en gitt situasjon. Men ofte må en annen risikofaktor for nyresvikt i tillegg være til stede, som f.eks diabetes mellitus. I enkelte tilfeller er det også beskrevet «gene on gene effect» (11), det vil si at et risikogen moduleres av et annet gen i nærheten. Det modulerende genet kan da gjøre risikogenet mer eller mindre risikabelt å inneha.



Figur 1.
Risiko for end-stage renal disease (ESRD) i henhold til om det er identifisert en førstegradsslektning med ESRD eller ei.

Målrettet eller forebyggende behandling

Etterhvert som vi får større kunnskap om genomet vårt og individuelle risikogen, øker også muligheten for ny, målrettet terapi. Selv om det pr. dags dato ikke eksisterer målrettet behandling for arvelig nyresykdom, er det vel verd å forsøke å finne ut om det foreligger nyresykdom hos flere personer i familien. Å oppdage fallende eGFR på et tidlig stadium, eller fange opp unge personer med familiær proteinuri, gjør at man i større grad kan komme tidlig til med behandling som modulerer allerede velkjente risikofaktorer for progress av nyresykdom. Man kan eventuelt komme tidlig i gang med antiproteinurisk behandling som ACE- hemmer eller angiotensin -2-blokker, hypertensjon kan behandles tidligere, og personer som ennå ikke har manifest nyresykdom, kan få råd om å unngå nefrotoksiske medikament.

Det finnes ingen kurativ behandling for ESRD. Selv nyretransplanterte pasienter har vanligvis redusert nyrefunksjon og følges nøye opp ved nefrologiske poliklinikker. Primærprofylakse og forebyggende tiltak kan forhåpentligvis bidra til at native nyrer lever lenger, og at behovet for nyreerstattende behandling utsettes.

Uromodulin-mutasjoner og nyresykdom

Uromodulin (Tamm-Horsfall protein) er et velkjent protein som normalt finnes i urinen i små mengder, og som utøver en nyrebeskyttende effekt mot bl.a. infeksjoner. Ved mutasjoner i uromodulingenet (*UMOD*) endres proteinet og vil kunne gi skader i nyreparenkymet med interstitiell fibrose og progredierende nyresvikt. *UMOD*-assosiert nyresykdom er ikke særlig godt kjent, og er trolig en underdiagnostisert tilstand også i Norge. Tilstanden er også et godt eksempel på hvordan vi i dag bør involvere genetisk ekspertise på et tidligere stadium når vi mistenker arvelige nyresykdommer. Denne tilstanden følger et autosomalt dominant arvemønster, og vi har tidligere beskrevet diagnostikk og utredning av typiske forløp av sykdommen hos en mor (nyretransplantert) og hennes datter med hypertensjon, lett redusert nyrefunksjon, minimal proteinuri og ingen hematuri. Flere andre familiemedlemmer hadde også nyresykdom uten erkjent spesifikk diagnose (6). Det som tidligere var antatt å være to forskjellige sykdommer, har vist seg å være to ulike, men typiske, fenotyper av *UMOD*-mutasjoner. Den ene er medullær cystenyresykdom type II. Den andre er familiær hyperurikemi, ofte med typiske urinsyregiktanfall, som kan debutere allerede i tenårene. Hyperurikemi er et typisk tegn ved uromodulin-assosiert sykdom, og hos pasienter med redusert nyrefunksjon fra 30-40 års alder bør denne tilstanden vurderes. Ved hjelp av hel-genom analyser og genetiske koblingsanalyser kan man i dag ofte stille en eksakt diagnose. Den videre behandling kan konsentreres om å forebygge og/eller forsinke sykdomsprogresjon og komplikasjoner. God blodtrykkskontroll, profylakse mot urinsyregikt og tidlig behandling av forstyrrelser i kalsium-fosfat stoffskiftet vil være av stor betydning. Dette er også et eksempel på at betydningen av for eksempel nyrebiopsi i noen tilfeller vil kunne endres fra rent diagnostisk verdi til mer å karakterisere omfang av nyreskade og indikasjon for sykdomsdempende behandling.

Fabry sykdom

Fabry sykdom er en X-bundet recessiv avleiringssykdom og har fått stor oppmerksomhet de senere år, særlig etter at farmasøytisk industri for vel 10 år siden syntetiserte det manglende enzymet, alfa-galaktosidase. Medikamentet gis som intravenøse infusjoner annenhver uke, oftest som hjemmebehandling. Slik enzymerstatningsterapi er svært kostbar, konferer oversikt over medikamentkostnader i Dagens Medisin sist høst (12). Prevalensen av sykdommen i Norge er større enn i mange andre land, og det er nylig erkjent at dette

er en sykdom med mange flere fenotyper enn tidligere kjent. Sykdommen har således trolig en større prevalens enn tidligere antatt. Det kliniske spennet rangerer fra «klassisk» type hos menn (som ubehandlet medfører ca 20 års reduserte leveutsikter) til ikke-sykdomsgivende «non-klassiske» varianter av mutasjoner i alfa-galatosidase genet (13). De klassiske symptomene ved sykdommen er akroparestesier (i barneår), mens det i ungdomsår og voksen alder ofte tilkommer proteinuri og nyresvikt, kardiomyopati og/eller hjerneslag (gjerne i 30-40 års alder). Sykdommen er i Norge beskrevet med særlig stor utbredelse på Vestlandet (7), men det oppdages stadig flere tilfeller over hele landet. Særlig utfordrende er den nye erkjennelsen av «non-klassiske» mutasjoner med singel organ affeksjon eller fravær av klinisk sykdom. Konsekvensen av dette er sannsynligvis at mange av disse (de fleste?) ikke skal ha kostbar enzymbehandling. På den andre siden har vi nylig vist at pasienter med tidlig nyreaffeksjon kan oppnå regress av nyreskade med tidlig enzymbehandling (14). Screeningstudier på nyfødte i enkelte land har vist en langt høyere prevalens av Fabry-mutasjoner enn tidligere erkjent (1:3000-4000). Betydningen av dette for senere sykdom er ukjent. Her gjenstår mye forskning. Det er viktig at praktiserende indremedisinere kjenner til diagnosen. Man skal særlig ha den i tankene når man står overfor pasienter med proteinuri/nyresvikt eller kardiomyopati uten kjent årsak, i særdeleshet dersom disse pasientene ikke har andre kjente risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom, for eksempel vil Fabry-pasienter typisk ha et lavt blodtrykk. Ved mistanke om sykdommen henvises pasienten til nyreseksjonene ved Oslo universitetssykehus eller Haukeland universitetssykehus hvor kompetansesentrene for Fabry sykdom ligger.

Referanser:

1. Atkins RC. The epidemiology of chronic kidney disease. Kidney International. 2005;67:S14-S8.
2. Schieppati A, Remuzzi G. Chronic renal diseases as a public health problem: epidemiology, social, and economic implications. Kidney International. 2005;68:S7-S10.
3. United States Renal Data System. USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, volume 2 www.usrds.org/atlas.aspx2013.
4. Leivestad T. Annual Report 2012, The Norwegian Renal Registry http://www.nephro.no/nnr/AARSM2012.pdf2012 [cited 2013].
5. Parfrey PS, Bear JC, Morgan J, Cramer BC, McManamon PJ, Gault MH, et al. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. New England Journal of Medicine. 1990;323(16):1085-90.
6. Christiansen R, Fiskerstrand T, Leh S, Haukanes B, Singh A, Fervenza F, et al. A mother and daughter with unexplained renal failure. Nephron Clinical Practice. 2011;119(1):c1-c9.
7. Houge G, Skarbovik AJ. [Fabry disease--a diagnostic and therapeutic challenge]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2005;125(8):1004-6.
8. Parsa A, Kao WHL, Xie D, Astor BC, Li M, Hsu C-Y, et al. APOL1 Risk Variants, Race, and Progression of Chronic Kidney Disease. New England Journal of Medicine.0(0):null.
9. Freedman BI, Bostrom M, Daeihagh P, Bowden DW. Genetic factors in diabetic nephropathy. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2007;2(6):1306-16.
10. Kopp JB, Nelson GW, Sampath K, Johnson RC, Genovese G, An P, et al. APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology. 2011;22(11):2129-37.
11. Divers J, Palmer ND, Lu L, Langefeld CD, Rocco MV, Hicks PJ, et al. Gene–gene interactions in APOL1-associated nephropathy. Nephrology Dialysis Transplantation. 2013.
12. Målfrid B. 92 pasienter fikk medisiner for 157 millioner [online]. www.dagensmedisin.no2013 [updated 10.10.2013; cited 2013]. Available from: http://www.dagensmedisin.no/nyheter/92-pasienter-fikk-medisin-for-157-millioner/.
13. Houge G, Tondel C, Kaarboe O, Hirth A, Bostad L, Svarstad E. Fabry or not Fabry--a question of ascertainment. Eur J Hum Genet. 2011;19(11):1111.
14. Tondel C, Bostad L, Larsen KK, Hirth A, Vikse BE, Houge G, et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with fabry disease. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2013;24(1):137-48.

c **Replagal** ▼ «Shire»

Enzym. ATC-nr.: A16A B03

KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning *1 mg/ml:* *1 ml inneh.:* Agalsidase alfa 1 mg, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, polysorbat 20, natriumklorid, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker. **Indikasjoner:** Langsiktig enzymsubstitusjonsbehandling hos pasienter med bekreftet diagnose Fabrys sykdom (α-galaktosidase A-mangel). **Dosering:** ***Voksne, ungdom og barn ≥7 år:*** 0,2 mg/kg kroppsvekt administreres annenhver uke. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen studier er utført på denne pasientgruppen. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ingen dosejustering nødvendig ved nyresvikt. *Barn <7 år:* Ingen anbefalt dosering for barn <7 år, da sikkerhet og effekt ikke er vist. Optimalt doseregime ikke anbefalt for barn 7-18 år, pga. begrensede kliniske data. *Eldre >65 år:* Ingen anbefalt dosering, da sikkerhet og effekt ikke er vist. ***Tilberedning:*** Fortynnes med 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridoppløsning. Bør anvendes umiddelbart etter fortynning. Anvendes kun til engangsbruk. Se pakningsvedlegg for ytterligere opplysninger. ***Administrering:*** Gis som i.v. infusjon over 40 minutter. Skal administreres under tilsyn av lege med erfaring fra i håndtering av pasienter med Fabrys sykdom α-galaktosidase A-mangel)eller andre arvelige metabolske lidelser. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Idiosynkratiske infusjonsrelaterte reaksjoner kan utvikles. Infusjonsreaksjoner kan være forbundet med hemodynamisk stress som utløser hjerteproblemer hos pasienter med eksisterende hjertemanifestasjoner av Fabrys sykdom. Ved milde/moderate akutte infusjonsreaksjoner, må legehjelp tilkalles straks og egnede tiltak treffes. Infusjonen kan avbrytes midlertidig (5-10 minutter) til symptomene går tilbake, slik at infusjonen kanfor så å startes igjen. Milde og forbigående reaksjoner krever ikke nødvendigvis medisinsk behandling eller at infusjonen stanses. Oral eller i.v. forhåndsbehandling med antihistaminer og/eller kortikosteroider fra 1-24 timer før infusjon, kan forhindre senere reaksjoner. om symptomatisk behandling er nødvendig. Allergilignende overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme. Ved alvorlige allergiske eller anafylaktoide reaksjoner bør behandlingen umiddelbart avsluttes og egnet behandling startes. IgG-antistoffer mot proteiner kan utvikles. Forekomst av omfattende nyreskade kan begrense nyrenes respons på enzymsubstitusjonsbehandling, muligens pga. underliggende irreversible patologiske endringer. I slike tilfeller forblir tapet av nyrefunksjon innenfor forventet område for naturlig sykdomsutvikling. **Interaksjoner:** Bør ikke administreres samtidig med klorokin, amiodaron, benokin eller gentamycin, da disse potensielt kan hemme intracellulær α-galaktosidaseaktivitet. I kliniske studier ble nevropatiske smertelindrende legemidler (som karbamazepin, fenytoin og gabapentin) administrert samtidig til de fleste pasienter uten at interaksjon ble påvist. **Graviditet, Amming og fertilitet:** *Overgang i placenta Graviditet:* Svært begrensede kliniske data fra eksponerte svangerskap har ikke vist bivirkninger for mor eller nyfødt barn. Forsiktighet må utvises ved forskrivning til gravide. *Overgang i morsmelk Amming:* Utskillelse i morsmelk er uUkjent. Forsiktighet må utvises ved forskrivning til ammende. *Fertilitet:* Ingen effekt er vist i dyrestudier med hannrotter. **Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10):* Gastrointestinale: Kvalme. Hjerte/kar: Rødme. Nevrologiske: Hodepine. Øvrige: Rigor, pyreksi, smerte og ubehag, tretthet fatigue. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Diaré, oppkast, magesmerterabdominalsmerter/-ubehag. Hjerte/kar: Takykardi, palpitasjoner, hypertensjon. Hud: Akne, erytem, pruritus, utslett, livedo reticularis. Luftveier: Hoste, heshet, følelse av sammensnøring av halsen, dyspné, nasofaryngitt, faryngitt, økt sekresjon i halsen, rhinoré. Muskel-skjelettsystemet: Ubehag i muskler og skjelettsystem, myalgi, ryggsmerter, smerter i ekstremitetene, perifer hovenhet, artralgi, hovenhet i leddene. Nevrologiske: Svimmelhet, dysgeusi, nevropatisk smerte, skjelvinger, hypersomnia, hypoestesi, parestesi. Stoffskifte/ernæring: Perifert ødem. Undersøkelser: Redusert korneal refleks. Øre: Tinnitus, forverret tinnitus. Øye: Redusert korneal refleks, økt lakrimasjon. Øvrige: Økt tretthetfatigue, varmefølelse, kuldefølelse, asteni, brystsmerter, trangpustethettetthet i brystet, influensalignende symptomer, utslett på injeksjonsstedet, uvelhetmalaise. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hud: Angionevrotisk ødem, urticaria. Luftveier: Redusert oksygenmetning. Muskel-skjelettsystemet: Tyngdefølelse. Nevrologiske: Parosmi. *Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent:* Hjerte/kar: Hjertearytmieforstyrrelser (atrieflimmer, ventrikulære ekstrasystoler, takyarytmi), iskemisk hjertesykdom, hjertesvikt, hypotensjon. Hud: Hyperhidrose. Rapporterte bivirkninger hos barn og ungdom er generelt sett de samme som hos voksne. Infusjonsrelaterte reaksjoner (pyreksi, dyspné, brystsmerter) og smerteeksaserbasjoner oppstår imidlertid hyppigere. **Overdosering/Forgiftning:** Ingen rapporterte tilfeller. Sikkerhetsprofilen ved bruk av doser opptil 0,4 mg/kg per uke viser ingen forskjell fra anbefalt dose på 0,2 mg/kg annen hver uke. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Humanprotein α-galaktosidase A produsert ved genteknologi i human cellelinje. *Virkningsmekanisme:* Agalsidase alfa katalyserer hydrolysen av Gb3 og spalter terminal galaktoserest fra molekylet. Reduserer akkumuleringen av Gb3 i mange celletyper, inkl. endotel- og parenkymceller. Fordeling: Distribusjonsvolum: Ca. 17% av kroppsvekten. *Halveringstid:* Ca. 108 ± 17 minutter hos menn, og ca. 89 ± 28 minutter hos kvinner. Clearance normalisert for kroppsvekt er hhv. 2,66 og 2,10 ml/minutt/kg for menn og kvinner. *Metabolisme:* Peptidhydrolyse. Svekket leverfunksjon forventes ikke å påvirke farmakokinetikken på en klinisk signifikant måte. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet administreres umiddelbart. **Andre opplysninger:** Skal ikke gis som infusjon samtidig med andre legemidler i samme i.v. slange. Etter fortynning vugges løsningen forsiktig. Skal ikke ristes. Inspiseres for partikler og misfarging før administrering. **Pakninger og priser:** 3,5 ml (hettegl.) kr 15 000,01. 4 × 3,5 ml (hettegl.) kr 59876,70. 10 × 3,5 ml (hettegl.) kr 149 630,00. **Sist endret:** 17.01.2014. Priser per 20.03.2014. Tekst basert på SPC godkjent 16.12.2013.

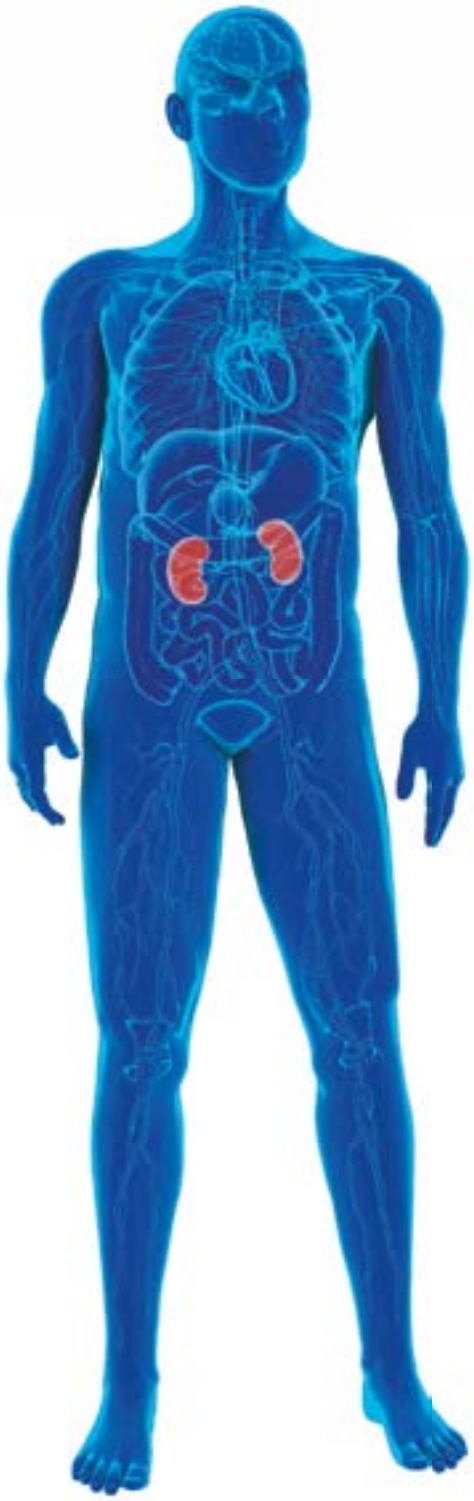
Referanser:

1. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G et al. Medicine (Baltimore) 2002; 81: 122–38.
2. Beck M, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease: overall effects of agalsidasealfa treat ment. Eur J Clin Invest. 2004; 34(12): 838-844.
3. Beck M. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann, eds. Fabry Disease: Perspectives From 5 years of FOS. 2006: 155-161.
4. West M, Nicholls K, Mehta A, et al. Agalsidasealfa and kidney dysfunction in Fabry disease. J Am SocNephrol. 2009; 20(5): 1132-1139.
5. Mehta A, Beck M, Elliott P, et al; on behalf of Fabry Outcome Survey Investigators. Enzyme replacement therapy with agalsidasealfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. Lancet. 2009; 374(9706): 1986-1996.

Shire

Shire, Smuget 1 B, N-1383 Asker. Tel: +47 66 75 37 00. www.shire.com

Fabry sykdom



- **Nyresvikt?**
- **Proteinuri?**

Nyresymptomer[1]

- Progressiv svekkelse av nyrefunksjon:
  - mikroalbuminuri/proteinuri
  - reduksjon av glomerulær filtrasjonsrate
  - høye serumkreatininnivåer
  - isostenuri
  - nyresvikt

eller FABRY SYKDOM?

- Fabry er sammensatt og kan være lett å overse
- Opptil 84% har nyresykdom i en eller annen form[2]
- Mange venter i gjennomsnitt 12 år på diagnosen[3]
- Effektiv behandling finnes[4,5]

Shire

REPLAGAL® agalsidase alfa

Shire, Smuget 1 B, N-1383 Asker.
Tel: +47 66 75 37 00. www.shire.com

NO/CPROM/REP/14/0007

Oslo 2014: Ny studieplan for medisinstudiet i Oslo

De fire norske lærestedene reviderer nå sine medisinske studieplaner, i likhet med mange utenlandske læresteder. Det er flere grunner til dette: Endrede forventninger fra samfunnet, nye utfordringer der befolkningsmessig mobilitet har brakt utfordringene innen global helse inn i alles praksis, og en erkjennelse av at de eldre studieplanene trenger gjennomgang og fornying. Vi redegjør her for planene for det reviderte medisinstudiet i Oslo, kalt "Oslo 2014" som implementeres fra høsten 2014.

Knut E. A. Lundin, Prosjektleder for Oslo 2014, Overlege, førsteamanuensis, dr. med. Ingrid Middelthon, Administrativ prosjektleder for Oslo 2014.
Jan Frich, Professor, dr. med., Universitetet i Oslo. Ingrid Os, Studiedekan, Professor, dr. med.

Knut E. A. Lundin

Nåværende studieplan

Den eksisterende studieplanen (Oslo 96) var nyskapende, med vekt på problembasert læring (PBL) og integrasjon av klinikk og preklinikk. Den avløste et tradisjonelt opplegg med en preklinisk førsteavdeling uten pasientkontakt og en klinisk andreavdeling. Oslo 96 har fungert godt i mange år, men enhver studieplan bør gjennomgå kritisk og systematisk evaluering ved jevne mellomrom. Gjennom et forprosjekt initiert av det sittende dekanatet ved Det medisinske fakultet i Oslo ble det avdekket en rekke problemområder og behov for endringer.

Forarbeide til Oslo 2014

En gjennomgang av nåværende studium viste at flere fag over tid hadde ekspandert uhensiktsmessig, at mange fag ble opplevd som fragmentert og at det var litt vilkårlig hva som ble undervist i ulike semestre. Det fremkom også mye frustrasjon fra lærersiden, og dels også fra studenthold, med PBL som pedagogisk metode.

I første halvdel av 2013 ble det gjennomført et arbeid av en bredt sammensatt prosjektgruppe, der fagene, lærerne, studieadministrasjon og studentene deltok. Det ble arrangert seminarer for alle fagmiljøene og allmøter for lærere og studenter. En ny studieplan ble sendt på bred høring på slutten av våren 2013 og den nye studieplanen ble vedtatt av fakultetsstyret i september 2013. Prosjektet er nå i en aktiv planleggingsfase og det første kullet i den nye studieplanen starter høsten 2014.

Hovedelementene i Oslo 2014

Den nye studieplanen innebærer mindre omfattende endringer enn overgangen til Oslo-96: Studentene kan starte i den gamle studieplanen og gå over i den nye i løpet av studiet. Vi har lagt opp til at dette byttet skjer etter fullført 3. år, og det betyr at den nye studieplanen er ferdig innført i 2017. Dette er endringer i Oslo 2014:

- Konsentrasjon av basalfag til de første to årene av studiet
- Innføring av elektive perioder for faglig fordypning
- Øket fokus på den faglige søylen i studiet på bekostning av semestrene som autonome enheter
- Erstatning av semestrene med moduler – disse dekker delvis et halvt år eller et helt år
- Øket fokus på at studentene skal lære mer av de vanligste og klinisk viktige sykdommene på bekostning av det spesielle og sjeldne
- Innføring av et system med en kombinasjon av graderte karakterer (A-F skala) og bestått/ikke bestått
- Økning av timeplanfestet undervisning til inntil 8 timer forelesning (fra 5 timer) per uke og minst 12 timer studentaktiviserende undervisning (fra 10 timer) per uke
- Man går bort fra PBL som gjennomgripende læringsform
- Det utprøves og innføres nye læreformer som kasuistikk basert læring (KBL) og team basert læring (TBL)

De enkelte moduler

Undervisningen i basalfagene fokuseres til modul 1 og 2, men er ikke løsrevet fra klinikken. Studentene starter studiet med en 8 ukers blokk der de lærer statistikk, samfunnsmedisin, atferdsfag, allmennmedisin og grunnleggende humanbiologi inkludert ernæring, genetikk, anatomi, biokjemi og fysiologi. Gjennom resten av modul 1 lærer de cellebiologi, senere immunologi, mikrobiologi og bloddannende system. I modul 1 leverer indremedisin og kirurgi kliniske forankringspunkter som viser betydningen av humanbiologi og basalfag for senere kliniske ferdigheter og kunnskap.

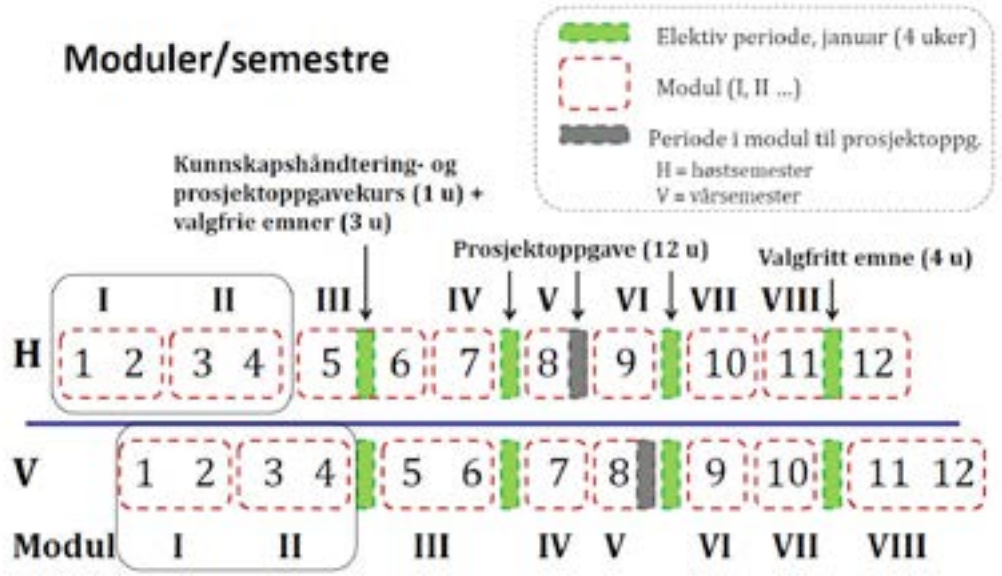
I modul 2 fortsetter humanbiologi, også her med kliniske forankringer til indremedisin og kirurgi. Fokus legges på anatomi og fysiologi. På slutten av modul 2 er det en dedikert blokk med propedeutikk (undersøkelseslære) der studentene introduseres til klinisk undersøkelse over og under diafragma samt bevegelsesapparatet.

Modul 3 er det første integrerte, kliniske året. Indremedisin, kirurgi og patologi er her store fag, men det er totalt 16 fag i modul 3. Mye av undervisningen skjer på sykehus. Fokus skal legges på de viktige, kliniske sykdommene.

Modul 4 er viet nevrologi, øre-nese-hals og øye. Farmakologi og patologi er også viktige fag i denne modulen.

Modul 5 fokuserer på voksenpsykiatri inkludert rusmedisin, og rettsmedisin er også lagt til denne modulen.

Modul 6 fokuserer på barnesykdommer (inkludert barnepsykiatri),



Figur 1 viser oppbyggingen av nåværende og kommende studieplan. Nåværende semesternummer ses i rutene og modulnummer utenfor. Semestre som studieadministrative enheter forsvinner som nevnt og erstattes av moduler. Modul 1, 2, 3 og 8 spenner alle over ett år. Modul 4, 5, 6 og 7 spenner alle over et halvt år.

gynekologi og obstetrikk. Modul 6 er også vårt internasjonale tilbud, og undervisningen skjer på engelsk. Det betyr at studentene fra Oslo kan reise ut og at vi mottar mange studenter fra andre land.

Modul 7 er viet praksis i allmennmedisin, samfunnsmedisin og sykehustjeneste. I modulen er studentene utplassert 12 uker i praksis i kommunehelsetjenesten og på sykehus i regionen. På sykehusene veiledes de av lærere med spesiell oppgave å ta seg av disse studentene. Innlæring av mange av de kliniske ferdighetene er tenkt til modul 7. Studentene skal møte pasienter innen allmennmedisin, indremedisin og kirurgi.

Modul 8 i siste og 6. året kalles andre, integrerte kliniske modul. Mye av læringen skjer på sykehusene i Oslo, og fokus legges på de sammensatte, klinisk utfordrende pasientene som man møter som lege. Alle studentene har to ukers sykehuspraksis i modul 8, og det planlegges for to uker på sykehjem. Indremedisin er en selvsagt, stor bidragsyter inn i modul 8.

Det er 28 undervisningsfag i medisinstudiet. De fleste fag er inne i flere moduler. Allmennmedisin er inne i alle 8 moduler, for å styrke primærhelsetjenestedelen av studiet. Det påhviler prosjektet et spesielt ansvar for at alle fagene skal undervises integrert, planlagt og adekvat både innenfor den enkelte modul og i løpet av studiet sett under ett.

Karakterspørsmålet

I Oslo-96 innførte man bestått/ikke bestått, da man mente at graderte karakterer ville hindre en ønsket og sunn interaksjon studentene imellom. Vi har ingen dokumentasjon for at bestått/ikke bestått har ført til at Oslo studentenes faglige nivå verken er blitt bedre eller svakere siden innføring av den planen. Det kan imidlertid også påpekes at det er svært få medisinutdanninger i verden som ikke har graderte karakterer i deler av studiet eller i form av nasjonale eksamener med poengskår. Under arbeidet med å planlegge Oslo 2014 ble karakterspørsmålet vurdert på nytt. Graderte karakterer vil gi den enkelte student en etterprøvbar evaluering av eget prestasjonsnivå. Det kan føre til at svake elever kan identifiseres og tilbys individuell veiledning, og at den enkelte kan intensivere sin egen innsats for å nå et høyere faglig nivå. Og vi tror at graderte karakterer vil gi fremtidige arbeidsgivere et bedre grunnlag for å velge egnete kandidater. Fakultetsstyret har bestemt at innføring av graderte karakterer først skal skje etter en grundig kvalitetskontroll, og senest innen 2017. Ingen studenter som i dag går på medisinstudiet, vil få graderte karakterer.

Elektive emner

En nyvinning i Oslo 2014 er innføring av elektive perioder. Januar måned i 3., 4., 5. og 6. år vies elektive emner, og eksamen for høstsemesteret flyttes fra januar til desember. I de elektive periodene skal studentene blant annet jobbe med sin prosjektoppgave som nå økes i omfang til 20 studiepoeng, slik at den oppfyller kravene til en profesjonsbasert mastergrad. Studentene får et strukturert vitenskaps- og prosjektoppgavekurs, og i de elektive periodene kan de videre fordype seg i metoder og tema de interesser seg spesielt for. Elektivt emne i 8. Modul, vil mange bruke til klinisk fordypning, men studentene vil få en rekke valgmuligheter.

Medisinstudiet som forberedelse til legeyrket

Med bortfall av den tidligere turnustjenesten som krav for å få autorisasjon, har universitetene fått en ny og mer krevende oppgave; studentene skal i prinsippet være kapable til å praktisere som lege når de er uteksaminert fra studiet. Samhandlingsreformen, økende krav til tverrfaglig arbeid, øket fokus på brukermedvirkning og pasientforløp, en kunnskapsrevolusjon innen mange fag, økte kostnader og en økende spesialisering innen helsevesenet setter nye og utfordrende krav til morgendagens leger. Vi tror den pågående revisjonen av medisinstudiet i Oslo er helt nødvendig for å møte disse nye utfordringene.

Referanser

Lenke til arbeidsgruppens vurdering av behov for revisjon: http://www.med.uio.no/om/prosjekter/oslo-2014/revisjonsdokumenter/vurdering-behov-revidering-studieplanen-medisin-uio-2012.pdf

Lenke til studieplan: http://www.med.uio.no/om/prosjekter/oslo-2014/revisjonsdokumenter/revidert-studieplan-profesjonsstudiet-medisin-oslo-2014.pdf

Frich J, Middelthon IM, Os I. Integrerte studieplaner – organisatorisk krevende. Tidsskr Nor Legeforen 2013;133:831.

Brodal P. Bør graderte karakterer gjeninnføres på medisinstudiet? Tidsskr Nor Legeforen 2013;133:2127-8.

Frich J, Lundin KE, Os I. Karaktersystemet – avveining mellom ulike hensyn. Tidsskr Nor Legeforen 2014;134:14-5.

Nytt fra European Federation of Internal Medicine (EFIM) og The Foundation for the Development of Internal Medicine in Europe

Ung forsker på jakt etter finansiering av dine prosjekter? Lyst å være med på EFIMs sommerskole i Sardinia? Ta en titt her.

Monica Bivol, Norsk indremedisinsk forening

Monica Bivol

European Federation of Internal Medicine (EFIM) ble stiftet i 1996, og omfatter så langt 33 nasjonale indremedisinske foreninger i ulike land i Europa. I de senere år, har også nasjonale indremedisinske foreninger fra land utenfor Europa, blitt medlemmer. EFIM er en paraplyorganisasjon for mer enn 30.000 indremedisinere i Europa. De som vil vite mer om EFIM kan lese artikkelen *"History of (Young) AEMI(E) and the EFIM" UEF Carcas-si, JWF Elta, C Davidson, Eur J Int Med 2007; 18:26-30*.

EFIM har hatt stor fokus på forskningen, og det er bakgrunnen for at *The Foundation for the Development of Internal Medicine in Europe (FDMIE)* ble opprettet i 2009. FDMIE har hovedkontor i Geneve, Sveits. Styremedlemmene kommer fra 5 europeiske land: Prof. Daniel Sereni fra Frankrike – leder, prof. Philippe Jaeger fra Sveits – nestleder, og 4 andre styremedlemmer er som følger: Prof. Ramon Pujol Farriols fra Spania, prof. Stefan Lindgren fra Sverige, dr. Faustino Ferreira fra Portugal og dr. Imad M-M Hatem fra Sveits.

Hovedoppgavene som *FDMIE* jobber for er følgende:

1. å støtte og utvikle indremedisin som en integrativ medisinsk spesialitet
2. å spre kunnskap og faglig forståelse av sykdommer fra fagfeltet indremedisin
3. å promotere forskningen relatert til fagfeltet indremedisin
4. å gjøre befolkningen mer bevist på sykdomsforekomsten i populasjonen
5. å støtte utdanningen av leger og annet helsepersonell
6. å etablere kontakter med andre institusjoner som jobber for samme mål

Siden 2001 har *FDMIE* årlig organisert *Clinical Research Seminar* hvor unge forskere innen indremedisin har fått mulighet til å treffe hverandre på en forskningsskole.
FDMIE har også vært sponsor for utdanningsstipender tildelt yngre indremedisinere siden 2009. Siste tildeling fra januar 2014 gikk til Dr. Hind Charradi fra Rabat Universitet, Marocco, og Dr Mounira El Euch fra La Rabta Universitessykehus, Tunis.Fra 2012 har *FDIME* også tildelt **forskningsstipender for sjeldne sykdommer**.

Nå annonserer FDIME for 3. gang tildeling av 1 års stipend på inntil 20.000 Euro for yngre forskere under 38 år som jobber med sjeldne sykdommer. Interesserte kan finne listen med sykdommer klassifisert i denne kategorien, men også tilleggsopplysninger, på denne linken: www.fdime.org/rarediseases-2014.html.
Fristen for innsending av søknader er 1. april 2014.

Mer informasjon om utdanning og forskningsstipender og om FDMIE finner du her: http://www.fdime.org/index.html

EFIM annonserer også at Summer School dette året organiseres i Costa Rei- Muravera, Sardinia i Italia mellom 15 og 21 juni. Norsk Indremedisinsk Forening tildeler reisestipend til 2-3 yngre indremedisinere som er et stykke på vei innen spesialiseringen i indremedisin. Interesserte bes sende søknad med CV til: v.sarna@hotmail.com innen 15 mai.

Lykke til!

European and Swiss Congress of Internal Medicine 2014

14-16 May 2014
Geneva, Switzerland

Together

A joint venture of

the 13th European Congress of Internal Medicine of the European Federation of Internal Medicine (EFIM)
and
the 82nd Annual Meeting of the Swiss Society of General Internal Medicine (SGIM)

www.escim2014.org

SAPPM|ASMPP SFGG·SPSG SMG SGAM SGKSSH SGMO SSOM SSMO NEPHRO Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie Swiss Society for Infectious Diseases Société Suisse d'Infectiologie reha schweiz

▼ **Xarelto «Bayer Pharma AG»**

C **Antitrombotisk middel.** ATC-nr.: B01A F01

T **TABLETTER, filmdrasjerte *2,5 mg, 10 mg, 15 mg og 20 mg:*** *Hver tablett inneh.:* Rivaroksaban 2,5 mg, resp. 10 mg, 15 mg og 20 mg, laktose (som monohydrat) 33,92 mg, resp. 26,51 mg, 24,13 mg og 21,76 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: 2,5 mg: Gult jernoksid (E172), titandioksid (E171). 10 mg, 15 mg og 20 mg: Rødt jernoksid (E172), titandioksid (E171). **Indikasjoner:** ***2,5 mg:*** Administrert sammen med acetylsalisylsyre (ASA) alene, eller sammen med ASA og klopidogrel eller tiklopidin, indisert til forebygging av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter etter hendelser med akutt koronarsyndrom med forhøyede verdier av biomarkører for hjertet. ***10 mg:*** Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi. ***15 mg og 20 mg:*** Forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall. Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne. For LE-pasienter som er hemodynamisk ustabile, se Forsiktighetsregler. **Dosering:** ***Forebygging av aterotrombotiske hendelser etter akutt koronarsyndrom:*** 2,5 mg 2 ganger daglig. I tillegg bør det tas 1 daglig dose med 75–100 mg ASA, eller 1 daglig dose med 75–100 mg ASA i tillegg til enten 1 daglig klopidogreldose på 75 mg eller 1 standard daglig tiklopidindose. Behandling bør evalueres regelmessig, og risiko for iskemiske hendelser veies opp mot blødningsrisiko. Forlengelse av behandling > 12 måneder tilpasses individuelt, da erfaring < 24 måneder er begrenset. Behandlingsoppstart så snart som mulig etter stabilisering av hendelsen med akutt koronarsyndrom (inkl. revaskulariseringsprosedyrer), men tidligst 24 timer etter ankomst på sykehus og på tidspunktet parenteral antikoguleringsterapi normalt seponeres. Ved glemt dose tas den vanlige dosen som anbefalt ved neste fastsatte tidspunkt. Dobbel dose skal ikke tas som erstatning for glemt dose. ***Forebygging av VTE etter elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi:*** 10 mg 1 gang daglig. Initialdose gis 6–10 timer etter kirurgisk inngrep, forutsatt etablert hemostase. Behandlingsvarighet: Bestemmes av VTE-risiko avhengig av type ortopedisk inngrep. Større hofteleddskirurgi: 5 uker. Større kneleddskirurgi: 2 uker. Ved glemt dose skal den tas umiddelbart, og neste dag fortsetter man med 1 daglig dose. Dobbel dose skal ikke tas som erstatning for glemt dose. ***Forebygging av slag og systemisk emboli:*** 20 mg 1 gang daglig. Behandling bør pågå over lengre tid forutsatt at fordeler ved forebygging av slag og systemisk emboli er større enn blødningsrisiko. Ved glemt dose skal den tas umiddelbart, og neste dag fortsetter man med 1 daglig dose. Dobbel dose skal ikke tas i løpet av én og samme dag som erstatning for glemt dose. ***Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall:*** Ved behandlingsoppstart ved akutt DVT eller LE: 15 mg 2 ganger daglig de første 3 ukene, deretter 20 mg 1 gang daglig ved fortsatt behandling/forebygging av tilbakefall. Behandlingens varighet bør bestemmes individuelt etter nøye vurdering av nytte vs. blødningsrisiko. Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør baseres på forbigående risiko-faktorer (f.eks. nylig utført kirurgi, traume, immobilisering), og lengre behandlingsvarighet bør baseres på permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT eller LE. Ved glemt dose i fasen med 15 mg 2 ganger daglig (dag 1–21), bør dosen tas umiddelbart for å sikre inntaket på 30 mg pr. dag. 2 tabletter med 15 mg kan da tas samtidig. Neste dag bør det fortsettes som anbefalt med 15 mg 2 ganger daglig. Ved glemt dose (dag ≥ 22) skal dosen tas umiddelbart, og neste dag fortsetter man med 1 daglig dose. Dobbel dose skal ikke tas i løpet av én og samme dag som erstatning for glemt dose. ***Overgang fra/til andre antikoagulanter:*** *Overgang fra vitamin K-antagonister (VKA) til Xarelto:* Ved forebyggende behandling av slag og systemisk emboli bør VKA-behandling avbrytes og rivaroksaban initieres når INR ≤ 3,0. Ved behandling av DVT, LE og forebyggende behandling av tilbakefall bør VKA-behandling avbrytes og rivaroksaban initieres når INR ≤ 2,5. Det er en falsk økning i INR-verdi etter rivaroksabaninntak. INR er ikke egnet til å måle antikoagulerende aktivitet for Xarelto. *Overgang fra Xarelto til VKA:* Utilstrekkelig antikoagulering kan oppstå. Vedvarende tilstrekkelig antikoagulering bør sikres ved enhver overføring til alternativ antikoagulant. Xarelto kan bidra til økt INR. Ved overgang fra Xarelto til VKA, bør VKA gis samtidig inntil INR ≥ 2,0. De første 2 dagene i overgangsperioden bør standard initiell VKA-dosering benyttes, deretter dosering iht. INR-testing. Ved bruk av både Xarelto og VKA bør INR ikke testes før det er gått minst 24 timer siden forrige dose, men før neste dose med Xarelto. Så snart Xarelto er seponert, kan pålitelig INR-testing tidligst utføres 24 timer etter siste dose. *Overgang fra parenterale antikoagulanter til Xarelto:* Pasienter som samtidig får parenteral antikoagulant, bør få Xarelto 0–2 timer før neste planlagte administrering av det parenterale legemidlet (f.eks. lavmolekylært heparin) eller når et kontinuerlig administrert parenteralt legemiddel seponeres (f.eks. intravenøs ufraksjonert heparin). *Overgang fra Xarelto til parenterale antikoagulanter:* 1. dose med parenteral antikoagulant gis når neste dose med Xarelto skulle vært gitt. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt nyrefunksjon:* Moderat eller alvorlig (kreatininclearance på hhv. 30–49 ml/minutt eller 15–29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon:

Forebygging av slag og systemisk emboli	15 mg 1 gang daglig
Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall	15 mg 2 ganger daglig i de 3 første ukene. Deretter 20 mg 1 gang daglig. Dosereduksjon fra 20 mg til 15 mg 1 gang daglig skal vurderes dersom blødningsrisiko antas å være høyere enn risiko for tilbakefall. Bruk av 15 mg er basert på farmakokinetisk modellering og er ikke undersøkt ved disse kliniske forholdene.

Ingen dosejustering ved lett (kreatininclearance 50–80 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon. Ingen dosejustering ved moderat nedsatt nyrefunksjon ved forebygging av aterotrombotiske hendelser etter akutt koronarsyndrom eller forebygging av VTE etter elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi. *Barn og ungdom < 18 år:* Anbefales ikke da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. ***Administrering:*** Svelges hele. Kan ev. knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før bruk. Knust tablett kan også gis via magesonde med litt vann, etter forsikring om at magesonde er riktig plassert. Magesonde bør etterpå skylles med vann. *Tabletter 2,5 mg:* Tas med eller uten mat. *Tabletter 10 mg:* Tas med eller uten mat. *Tabletter 15 mg:* Skal tas sammen med mat. Mat bør inntas eller enteral føde tilføres umiddelbart etter administrering av knust tablett. *Tabletter 20 mg:* Skal tas sammen med mat. Mat bør inntas eller enteral føde tilføres umiddelbart etter administrering av knust tablett. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Aktiv klinisk signifikant blødning. Lesjoner/tilstander, dersom dette anses å være en betydelig risiko for alvorlig blødning. Kan omfatte nåværende eller nylig gastrointestinal ulcussykdom, eksisterende ondartede svulster med høy blødningsrisiko, nylig skade i hjerne eller ryggrad, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øyeregion, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøs misdannelse eller vaskulær aneurisme eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter. Samtidig behandling med alle andre antikoagulanter, f.eks. ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinuks etc.), orale antikoagulanter (warfarin, dabigatraneteksilat, apixaban etc.), unntatt ved bytte av behandling til eller fra rivaroksaban eller når ufraksjonert heparin administreres for å holde sentralt vene- eller arteriekateter åpent. Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkl. cirrhosepasienter med «Child-Pugh» B og C. Graviditet og amming. *2,5 mg:* Samtidig behandling av akutt koronarsyndrom med antiblodplatebehandling ved tidligere slag eller TIA. **Forsiktighetsregler:** Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) kan plasmanivået av rivaroksaban være signifikant forhøyet, noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Må brukes med forsiktighet ved kreatininclearance 15–29 ml/minutt. Bruk ved kreatininclearance < 15 ml/minutt anbefales ikke. Blødningsrisiko kan øke med økende alder. Anbefales ikke ved økt blødningsrisiko som kongenitale eller ervervede blødningsforstyrrelser, ukontrollert, alvorlig arteriell hypertensjon, annen gastrointestinal sykdom utenom aktiv ulcerasjon som potensielt kan føre til blødningskomplikasjoner (f.eks. inflammatorisk tarmsykdom, øsofagitt, gastritt, gastroøsofageal reflukssykdom), vaskulær retinopati og bronkiektasi eller tidligere blødning i lungene. Ved disse tilstandene skal rivaroksaban brukes med forsiktighet ved forebygging av VTE etter elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi. I tillegg til egnet klinisk overvåking kan hemoglobin-/hematokrittester være nyttig for å oppdage skjulte blødninger, der dette er hensiktsmessig. Brukes med forsiktighet ved samtidig behandling som påvirker hemostasen, f.eks. NSAIDs, acetylsalisylsyre eller blodplateaggregasjonshemmere (se også Kontraindikasjoner). Passende profylaktisk behandling kan vurderes ved risiko for ulcerøs gastrointestinal sykdom. Rutinemessig overvåking av eksponering kreves ikke, men rivaroksabannivå målt vha. kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester kan være nyttig ved kliniske avgjørelser, f.eks. ved overdosering og hastekirurgi. Ved behov for invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep som ikke er elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi bør behandling avbrytes minst 24 timer (12 timer ved forebygging av aterotrombotiske hendelser etter akutt koronarsyndrom) før inngrepet, dersom dette er mulig, basert på en klinisk vurdering. Dersom inngrepet ikke kan utsettes, skal økt blødningsrisiko vurderes mot behovet for rask utførelse av inngrepet. Behandling bør gjenopptas så snart som mulig etter invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep, dersom klinisk situasjon tillater dette, og tilstrekkelig hemostase er etablert, noe som bestemmes av behandlende lege. Bør ikke brukes ved sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Ved bivirkninger som synkope og svimmelhet bør pasienten ikke kjøre bil eller bruke maskiner. *Spesielt for forebygging av VTE etter elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi:* Ved økt blødningsrisiko må pasienten overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter behandlingsstart, f.eks. ved regelmessig klinisk undersøkelse, nøye observasjon av operasjonssår med ev. drenasje, og regelmessig hemoglobinmåling. Uforklarlige fall i hemoglobinnivå/blodtrykk må undersøkes for å lokalisere blødning. Effekt og sikkerhet ved bruk til pasienter som gjennomgår hoftefrakturkirurgi er ikke undersøkt og rivaroksaban anbefales ikke. Risiko for utvikling av epiduralt eller spinalt hematom, som kan føre til langvarig eller permanent lammelse, når nevroaksial anestesi (spinal-/epiduralanestesi) eller spinal-/epiduralpunksjon brukes. Risikoen kan øke ved postoperativ bruk av permanente epiduralkatetre, samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen eller ved traumatisk eller ved gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasienten må overvåkes nøye mht. tegn og symptomer på nedsatt nevrologisk funksjon (f.eks. nummenhet eller svakhet i ben, tarm- eller blæredysfunksjon). Rask diagnostisering og behandling er nødvendig dersom nevrologisk utfall oppdages. For nevroaksial intervensjon må lege vurdere nytte/risiko hos antikoagulerte pasienter og hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse. Det bør gå > 18 timer etter siste administrering før epiduralkateter fjernes. Etter fjerning bør det gå > 6 timer før neste dose. Ved traumatisk punksjon må rivaroksabanadministrering utsettes i 24 timer. *Felles for forebygging av aterotrombotiske hendelser etter akutt koronarsyndrom, forebygging av slag og systemisk emboli, behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbakevendende DVT og LE:* Klinisk overvåking i tråd med praksis for antikoagulasjon er anbefalt gjennom hele behandlingsperioden. Pasienten skal observeres nøye for tegn på blødning. Brukes med forsiktighet ved økt blødningsrisiko. Pasienten må overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter behandlingsstart. Administrering skal avbrytes ved alvorlig blødning. Uforklarlige fall i hemoglobinnivå eller blodtrykk må undersøkes for å lokalisere blødning. *Spesielt for forebygging av aterotrombotiske hendelser etter akutt koronarsyndrom:* Effekt og sikkerhet er undersøkt i kombinasjon med ASA og klopidogrel/tiklopidin. Kombinasjon med andre antiblodplatemidler, f.eks. prasugrel eller tikagrelor er ikke undersøkt og anbefales ikke. Blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal-, og urogenitalblødninger) og anemi er sett hyppigere under langtidsbehandling med rivaroksaban sammen med 1 eller 2 antiblodplatemidler. Bruk sammen med 2 antiblodplatemidler ved kjent økt risiko for blødning, bør vurderes mot nytte av forebygging av aterotrombotiske hendelser. Pasienter som får samtidig behandling med ASA, eller ASA samt klopidogrel/tiklopidin skal kun få NSAIDs dersom nytte er større enn blødningsrisiko. Brukes med forsiktighet til eldre > 75 år eller med lav kroppsvekt (< 60 kg), ved samtidig bruk med ASA alene eller sammen med ASA samt klopidogrel/tiklopidin. Kontraindisert til behandling ved tidligere slag eller TIA. Kun få pasienter med tidligere slag eller TIA er undersøkt, men begrenset tilgjengelig effektdata indikerer at disse ikke har nytte av behandling. Ved elektiv kirurgi, der antiblodplateeffekt ikke er ønsket, skal blodplateaggregasjonshemmere seponeres som anvist i SPC. *Spesielt for forebygging av slag og systemisk emboli, behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbakevendende DVT og LE:* Blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal-, og urogenitalblødninger) og anemi er sett hyppigere under langtidsbehandling med rivaroksaban sammenlignet med VKA-behandling. Sikkerhet og effekt av rivaroksaban er ikke undersøkt ved kunstige hjerteklaffer, og anbefales derfor ikke til disse pasientene. Anbefales ikke som alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile, eller som kan få trombolyse eller lungeembolektomi, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. **Interaksjoner:** Rivaroksaban hverken hemmer eller induserer viktige CYP-isoformer, som CYP 3A4. Sterke CYP 3A4- og P-gp-hemmere, f.eks. azolantimykotika som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol, eller hiv-proteasehem-mere (f.eks. ritonavir), kan øke AUC, C_{max} og farmakodynamiske effekter av rivaroksaban, noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Samtidig behandling anbefales ikke. Sterke hemmere av bare én av eliminasjonsveiene, enten CYP 3A4 eller P-gp, forventes å øke plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban i mindre grad. Klaritromycin, erytromycin og flukonazol gir økt AUC og C_{max}, men økningene anses ikke som klinisk relevant. Legemidler som øker rivaroksabanplasmakonsentrasjon (f.eks. erytromycin, flukonazol, klaritromycin) skal brukes med forsiktighet ved nedsatt nyrefunksjon. Samtidig administrering med dronedaron bør unngås pga. begrensede data. Etter samtidig administrering av enoksaparin (40 mg enkeltdose), er det observert additiv effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten, uten tilleggseffekter på koagulasjonsprøver (PT, aPTT). Enoksaparin påvirker ikke rivaroksabans farmakokinetikk. Forsiktighet må utvises ved samtidig behandling med andre antikoagulanter, pga. økt blødningsrisiko (se også Kontraindikasjoner). Ved overgang fra warfarin (INR 2,0–3,0) til rivaroksaban (20 mg) eller fra rivaroksaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0–3,0) økte protrombintid/INR (Neoplastin) mer enn additivt, mens effekter på aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og endogent trombinpotensial var additive. Ved behov for å teste farmakodynamiske effekter av rivaroksaban i overgangsperioden kan anti-faktor Xa-aktivitet, PiCT og HepTest brukes, da disse testene ikke påvirkes av warfarin. På 4. dag etter siste warfarindose, viste alle testene (inkl. PT, aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og ETP) kun effekten av rivaroksaban. Ved behov for å teste de farmakodynamiske effektene av warfarin i overgangsperioden, kan INR-målinger benyttes ved $C_{«trough»}$ for rivaroksaban (24 timer etter forrige inntak av rivaroksaban), da denne testen påvirkes minimalt av rivaroksaban ved dette tidspunktet. Ingen farmakokinetisk interaksjon er sett mellom warfarin og rivaroksaban. Samtidig bruk av rivaroksaban og sterke CYP 3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt), kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av rivaroksaban og samtidig bruk bør derfor unngås med mindre pasienten overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på trombose. Koagulasjonsparametre (f.eks. PT, aPTT, HepTest) påvirkes som forventet iht. rivaroksabans virkningsmekanisme. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Kontraindisert. Sikkerhet og effekt ikke fastslått. Reproduksjonstoksiske effekter vist hos dyr. Kvinner i fertil alder bør unngå å bli gravide under behandling. *Amming:* Kontraindisert. Sikkerhet og effekt ikke fastslått. Data fra dyr indikerer at rivaroksaban utskilles i morsmelk. Det må vurderes hvorvidt amming skal avbrytes eller om pasienten skal avstå fra behandling. **Bivirkninger:** Blødninger er hyppigst rapportert. Av disse er epistaksis og blødning i gastrointestinaltraktus hyppigst sett. Uønskede hendelser er sett hos totalt ca. 67 % av pasientene som ble eksponert for minst 1 rivaroksabandose. Ca. 22 % fikk bivirkninger vurdert til å være forbundet med behandling. Kan forbindes med økt risiko for skjult eller synlig blødning fra vev/organer, noe som kan føre til posthemoragisk anemi. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad (inkl. dødelig utgang) varierer ut fra lokalisering, grad eller omfang av blødningen og/eller anemien. Blødningsrisiko kan være økt hos visse pasientgrupper, f.eks. ved ukontrollert alvorlig arteriell hypertensjon og/eller ved samtidig behandling med andre legemidler som påvirker hemostasen. Menstruasjonsblødninger kan øke og/eller bli forlenget. Blødningskomplikasjoner kan manifesteres som svakhet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlig hevelse, dyspné og uforklarlig sjokk. Symptomer på hjerteiskemi som brystsmerter eller angina pectoris kan oppstå som en konsekvens av anemi. Komplikasjoner sekundært til alvorlig blødning, som kompartmentsyndrom og nyresvikt pga. hypoperfusjon, kan oppstå. Det må derfor tas hensyn til muligheten for blødning ved evaluering av tilstanden til enhver antikoagulert pasient. *Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10):* Blod/lymfe: Anemi (inkl. respektive laboratorieparametre). Gastrointestinale: Gingivalblødning, blødning i gastrointestinaltractus (inkl. rektal blødning), gastrointestinale/abdominale smerter, dyspepsi, kvalme, obstipasjon[1], diaré, oppkast[1]. Hjerte/kar: Hypotensjon, hematom. Hud: Pruritus (inkl. mindre vanlige tilfeller av generalisert pruritus), utslett, ekkymose, kutan/subkutan blødning. Luftveier: Epistaksis, hemoptyse. Muskel-skjelettsystemet: Smerter i ekstremiteter[1]. Nevrologiske: Svimmelhet, hodepine. Nyre/urinveier: Blødninger i urogenitaltractus (inkl. hematuri og menoragi[2]), nedsatt nyrefunksjon (inkl. forhøyet s-kreatinin, forhøyet s-urea)[1]. Undersøkelser: Forhøyede transaminaser. Øye: Øyeblødninger (inkl. konjunktivalblødning). Øvrige: Feber[1], perifert ødem, nedsatt generell styrke og energi (inkl. fatigue, asteni), blødning etter inngrep (inkl. postoperativ anemi og blødning fra sår), kontusjon, sårsekresjon[1]. *Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100):* Blod/lymfe: Trombocytose (inkl. økt blodplatetall)[1]. Gastrointestinale: Munntørrhet. Hjerte/kar: Takykardi. Hud: Urticaria. Immunsystemet: Allergisk reaksjon, allergisk dermatitt. Lever/galle: Unormal leverfunksjon. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Nevrologiske: Cerebral og intrakraniell blødning, synkope. Undersøkelser: Forhøyet bilirubin, forhøyet ALP i blodet[1], forhøyet LDH[1], forhøyet lipase[1], forhøyet amylase[1], forhøyet GGT[1]. Øvrige: Uvelhet (inkl. sykdomsfølelse). *Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000):* Lever/galle: Gulsott. Muskel-skjelettsystemet: Muskelblødning. Undersøkelser: Forhøyet konjugert bilirubin (med eller uten samtidig forhøyet ALAT). Øvrige: Lokalt ødem[1], vaskulær pseudoaneurisme (mindre vanlig ved forebygging av aterotrombotiske hendelser etter perkutan koronarintervensjon). Ukjent: Muskel-skjelettsystemet: Kompartmentsyndrom sekundært til blødning. Nyre/urinveier: Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon. ***Etter markedsføring:*** Angioødem, allergisk ødem. 1. Observert ved forebygging av VTE hos voksne som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi. 2. Svært vanlig ved behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall hos kvinner < 55 år. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Sjeldne tilfeller av overdoser > 600 mg uten blødningskomplikasjoner eller andre bivirkninger er rapportert. Pga. begrenset absorpsjon forventes maksimal effekt og ingen ytterligere økning i gjennomsnittlig plasmaeksponering ved supraterapeutiske doser på ≥ 50 mg. *Behandling:* Intet spesifikt antidot. Medisinsk kull kan vurderes. Ved blødning kan doseutsettelse eller seponering vurderes. Behandling tilpasses individuelt ut fra alvorlighetsgrad og lokalisering av blødning. Egnet symptomatisk behandling kan brukes ved behov, f.eks. mekanisk kompresjon (f.eks. ved alvorlig epistaksis), kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter (pakkede røde blodceller eller ferskfrosset plasma, avhengig av anemi eller koagulopati) eller blodplater. Dersom blødningen ikke kan kontrolleres med nevnte tiltak bør administrering av en spesifikk reverserende prokoagulant vurderes, f.eks. protrombinkomplekskonsentrat (PCC), aktivert protrombinkomplekskonsentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa). Anbefalingen baseres på begrensede prekliniske data. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa skal vurderes og titreres, avhengig av forbedringer i blødningsstatus. Avhengig av tilgjengelighet bør konsultasjon med koaguleringsekspert vurderes ved større blødninger. Rivaroksaban er antagelig ikke dialyserbart pga. høy grad av plasmaproteinbinding. Ingen erfaring med antifibrinolytiske midler eller hemostatika foreligger. Se Giftinformasjonens anbefalinger B01A F01 side d. **Pakninger og priser:** ***2,5 mg:*** 56 stk. (kalenderpakn.) kr. 634,40. 168 stk. (kalenderpakn.) kr. 1 826,60. 100 × 1 stk. (endose) kr. 1 104,00. ***10 mg:*** 10 stk. (blister), kr. 255,50. 30 stk. (blister) kr. 688,90. 100 × 1 stk. (endose), kr. 2 166,70. ***15 mg:*** 28 stk. (blister) kr. 645,70. 42 stk. (blister) kr. 933,90. 98 stk. (blister) kr. 2 124,20. 100 × 1 stk. (endose) kr. 2 166,70. ***20 mg:*** 28 stk. (blister)kr. 645,70. 98 stk. (blister) kr. 2 124,20. 100 × 1 stk. (endose) kr. 2 160,70. **Refusjonsbestemmelser:** *Refusjonsberettiget bruk:* Forebyggelse av venøs tromboembolisme hos voksne pasienter som får innsatt hofteledds- eller kneleddsprotese. Refusjonskoder: ICPC –20, ICD –20. Vilkår: 136. Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder. *Refusjonsberettiget bruk:* Forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder f.o.m 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall. Refusjonskoder: ICPC K78, ICD I48. Vilkår: Ingen spesielle. *Refusjonsberettiget bruk:* Behandling av dyp venetrombose (DVT) og forebygging av tilbakevendende DVT og lungeemboli (LE) etter akutt DVT hos voksne. Refusjonskoder: ICPC K94, ICD I80, I82. Vilkår: Ingen spesielle. *Refusjonsberettiget bruk:* Behandling av lungeemboli (LE) og forebygging av tilbakevendende dyp venetrombose (DVT) og LE hos voksne pasienter. ICPC K93, ICD I26. Vilkår: Ingen spesielle. Xarelto administrert sammen med acetylsalisylsyre (ASA) alene, eller sammen med ASA og klopidogrel eller tiklopidin, indisert til forebygging av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter etter hendelser med akutt koronarsyndrom med forhøyede verdier av biomarkorer for hjertet, har ikke generel refusjon. **Sist endret:** 21.01.2014 (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag). **Basert på SPC godkjent av SLV:** 21.11.2013.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking.

First in ORAL, Direct Factor Xa Inhibition

Xarelto® rivaroksaban

Bayer HealthCare

Bayer AS, Postboks 14, 0212 Oslo, Tlf.: 24 11 18 00

L.NO.02.2014.0889 Februar 2014

▼ Xarelto® (rivaroksaban)

En NOAK* med 5 indikasjoner[1]

ÉN TABLETT DAGLIG
SPAF Forebygging av slag og systemisk emboli ved atrieflimmer**

ETT LEGEMIDDEL I STEDET FOR TO
LE Behandling av lungeemboli (LE) og forbygging av tilbakevendende DVT og LE¤

NY INDIKASJON
AKS Forebygging av aterotrombotiske hendelser etter akutt koronar-syndrom (AKS)#

ÉN TABLETT DAGLIG
VTEp Forebygging av venøs trombo-embolisme etter elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi†

ETT LEGEMIDDEL I STEDET FOR TO
DVT Behandling av dyp venetrombose (DVT) og forebygging av tilbake-vendende DVT og LE¤

* Nye orale antikoagulantia. ** Forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall. # Xarelto, administrert sammen med acetylsalisylsyre (ASA) alene, eller sammen med ASA og klopidogrel eller tiklopidin, er indisert til forebygging av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter etter hendelser med akutt koronarsyndrom med forhøyede verdier av biomarkører for hjertet. ¤ Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne. † Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi.

Referanse: 1. Preparatomtale Xarelto.

First in ORAL, Direct Factor Xa Inhibition

Xarelto® rivaroksaban

Bayer HealthCare
Bayer AS, Postboks 14, 0212 Oslo, Tlf.: 24 11 18 00

L.NO.02.2014.0889 Februar 2014

Bilbo & Co

ESIM winter school 2014 i Saas Fee

Også årets vinterskole i Saas Fee var en suksess. Unge indremedisinere i Europa møttes på tvers av landegrensene til faglige diskusjoner og sosiale sammenkomster. Og utbyttet var stort.

Ved Raziye Boyar Cetinkaya, OUS/Norske Yngre Indremedisinere, Ingjerd Leiro, Ahus og Shahzad Safdar, OUS

Raziye Boyar Cetinkaya

Etter en uke i Saas Fee i Sveits, som deltager på ESIM winter school 2014 , sitter vi igjen med én følelse - Glede! Vi var tre norske deltagere som var så heldige å få være med på årets vinterskole for yngre europeiske indremedisinere; Shahzad Safdar fra Oslo universitetssykehus, Ullevål, Ingjerd Leiro fra Akershus Universitetssykehus og Raziye Boyar Cetinkaya fra Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

European school of internal medicine (ESIM) ble opprettet i 1998 for å fremme kvalitet i undervisningen av leger i indremedisinsk spesialisering samt skape nettverk på tvers av landegrenser. I starten ble det arrangert årlig sommerskole i forskjellige europeiske land, men fra 2011 har det i tillegg vært arrangert vinterskole. Vinterskolen har de siste fire årene vært i Saas Fee i Sveits.

Informasjonen i forkant hadde vært sparsom. Vi visste hvilken by vi skulle bo i, og at det skulle være en god blanding av undervisning og aktiviteter. Vi var forventningsfulle og spente da tidligere deltagere hadde anbefalt skolen på det sterkeste!

Turen ble i sin helhet dekket av Norsk indremedisinsk forening. Den sveitsiske indremedisinske foreningen var ansvarlig for arrangementet, og alt viste seg å være planlagt i minste detalj. Da vi ankom flyplassen i Zurich 12. januar, ble vi møtt av en av lærerene fra kurset. Det var felles transport til den bilfrie fjellandsbyen Saas Fee ved grensen til Italia. Følelsen av å være på en avansert skoletur var ikke til å unngå. Vi ble innlosjert på hoteller og leiligheter i den idylliske landsbyen. Hotel Allalin ble vårt felles møtepunkt. Der startet dagene med felles frokost og avsluttet med smakfulle måltider. En av kveldene ble det arrangert sveitsisk aften hvor de ansatte var pyntet i nasjonaldrakter og det ble servert ostefondue og raklett. Vi storkoste oss!

Selve undersvisningen var i et konferansesenter. Dette senteret var også

lokalet for innspilling av videoen til den klassiske julelåten "Last Christmas" med Wham. Om det var de romantiske omgivelsene som ga en av de tyrkiske deltagerne ideen om å inkludere alle i et frieri som skulle gjennomføres når han kom hjem, vites ikke. Vi ble i alle fall inkludert i dette frieriet i form av fotoshoot, noe som medførte mye latter og glede. Alle deltagerne ble selvsagt invitert til bryllupet i Tyrkia til sommeren.

Vi var totalt 40 unge deltakere fra 18 forskjellige land i Europa, inkludert Israel, Marokko og Tunisia. Det var 14 lærere fra 8 forskjellige land, deriblant "vår egen" Knut Lundin. Det var bredt faglig innhold av høy kvalitet. Det var forelesninger om bla komplementmangel, vitamin D, hjertesvikt, endokrin hypertensjon og cøliaki. Flere av forelesningene var kasuistikkbasert. Hvert deltagerland hadde med kasuistikker som ble presentert i plenum. Disse var av høy faglig kvalitet og inviterte til spennede diskusjoner. Temaer som heteslag, vannintoksikasjon, autoimmun hepatitt, myokarditt, insulinom, ANCA vaskulitt, IgG4 relatert sykdom og polymyalgia rheumatica var bare noen av tilstandene som ble berørt. Den indremedisinske "detektiven" i oss ble engasjert og utviklet.

Vi hadde også workshops i små grupper hvor spesialiseringsløpet og arbeidsforhold ble diskutert. Alle misunte oss norske for å ha tjenesteplanfestet fordypningstid samt spesialiseringskurs. Vi fikk bekreftet at vi hadde det bra i Norge, men forstod at veiledning kunne gjøres bedre og mer systematisk som for eksempel i Nederland. På gruppediskusjonene hadde vi andre spennede temaer som behandling i livets sluttfase.

Det var mange faglige høydepunkter, men det sosiale var minst like vellykket. Vi hadde pauser midt på dagen hvor det var arrangert turer i nærområdet, og man kunne delta på ulike aktiviteter. Mange av deltakerne hadde aldri stått på ski, og noen hadde aldri sett snø. Så spennet var langt mellom hvor erfarne vi var i snøforhold. Aking var vel det sportslige innslaget hvor vi best møttes. Saas Fee hadde et flott alpinanlegg med flere skiheiser. De lange pausene ga oss god tid til å få øvd på slalomsvingene. Midt i uken var det en fridag med fellestur til Zermatt og den kjente fjelltoppen Matterhorn. Det var herlig skiføre og strålende sol. Her kunne de som ønsket stå på ski i spektakulære omgivelser. Utflukten til Zermatt var klart det sportslige høydepunktet!

Etter en uke fikk vi masse spennede faglig påfyll og vår indremedisinske identitet ble styrket. Alle kasuistikkene var i grunnen en påminner om viktigheten av indremedisinen som spesialitet og faglig bredde i møte med pasienten. Vi har også knyttet bekjensskaper på tvers av landegrenser og fått nye venner.

Etter å ha tilbragt en fantastisk vellykket uke på ESIM vinterskole, har vi enda ikke landet. Vi ønsker å takke EFIM (European Fedaration of Internal Medicine) for arrangementet, og ikke minst Norsk indremedisinsk forening for muligheten til å delta. I 2015 skal vinterskolen arrangeres i Riga. Før det er det sommerskole på Sardinia i Italia. Vi misunner alle fremtidige deltakere, og oppfordrer alle unge i spesialisering i indremedisin til å søke!

Forelesning i Saas Fee.

Vinterstemning i Zermatt.

”Advances in IBD 2013” – kongressrapport fra Miami

Av Richard Heitmann og Kay-Martin Johnsen, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø

Richard Heitmann

Midt i julestria lot vi jul være jul, og dro sammen med 31 andre norske leger til Miami for å delta på den årlige amerikanske kongressen ”Advances in IBD”. Kongressen var den 13. i rekken, og samlet i år over 3000 delegater. Kongressen arrangeres av stiftelsen Crohn’s and Colitis Foundation of America, og samler tyngden av amerikanske klinikere og forskere med spesiell interesse for inflammatorisk tarmsykdom (IBD). Møtet tilsvarer den kanskje mer kjente og noe større europeiske ECCO-kongressen (European Crohn’s and Colitis Organization). Den tre dager lange kongressen hadde et variert program delt inn i kliniske og mer grunnforskningsbaserte foredrag. Det var også egne foredragsserier for pediatriske gastroenterologer og sykepleiere.

Basic science tracks

Her ble det aller siste innen grunnforskning lagt frem. Hovetyngden handlet om genetikkens og mikrobiomets (tarmflora) rolle ved IBD. Et interessant foredrag av en av verdens ledende IBD-forskere, professor Maria Abreu, tok for seg genetikkens rolle ved IBD. Kan genetiske tester brukes til å predikere sykdomsforløp og behandlingsrespons? Så langt har man påvist 163 gener som er assosiert med IBD, hvorav 23 gener er spesifikke for ulcerøs kolitt (UC) og 30 gener for Crohn’s sykdom (CD). Ved hjelp av microarray kan man nå raskt analysere for > 200.000 genvarianter (SNPs), hvor enkelte (f.eks. NOD2) er assosiert med en aggressiv type stenoserende CD. Kombinasjonen av genetiske og serologiske tester muliggjør risikostratifisering av pasienter. En dypere patogenetisk forståelse vil på sikt gi muligheter til individualisert behandling, og det er et stort behov for nye og mer målrettede medisiner.

Clinical tracks

De fleste delegatene var klinikere, og flere av foredragene her samlet fullt hus. Temaene var ofte organisert som ”for-og-i-mot-forelesninger”, med etterfølgende debatt. Underveis i foredragene kunne tilhørerne sende inn spørsmål via mobiltelefonen.

Interessen rundt anti-TNF-behandling er stor. Et interessant foredrag omhandlet infeksjonsfare ved bruk av immunsuppressiva. Livstruende infeksjoner ved bruk av anti-TNF er heldigvis relativt sjelden (2-3%), og risiko for sepsisrelatert død er omlag 4/1000 pasientår. Eldre pasienter (>63 år), komorbiditet, polyfarmasi og langvarig sykdom er risikofaktorer. Anti-TNF kombinert med azatioprin gir kun en lett økt risiko for opportunistiske infeksjoner (OR 1,6), mens tilleggsbehandling med prednisolon (i tillegg til anti-TNF og azatioprin, såkalt ”trippelbehandling”) gir en betydelig økt tilleggsrisiko (OR 17,5). Vanlige opportunistiske infeksjoner er herpes zoster, candida albicans, herpes simplex og CMV. Vaksiner er viktige for å forebygge infeksjoner, og bør gis før oppstart med anti-TNF. Pasienter på monobehandling med azathioprin ser ut til å ha normal respons på vaksiner. Et annet interessant foredrag konkluderte med at fare for kreft, og residiv av tidligere kreftsykdom, ikke synes å være spesielt høy hos pasienter med IBD som behandles med immunsuppressiva. Når det gjelder oppstart med anti-TNF, gjelder ofte et krav om residivfri 5-årsoverlevelse, men evidensen for en slik praksis er dårlig.

Prof. Loftus ved Mayoklinikken samlet mange til sitt foredrag om medikamentbivirkninger. (Foto: Privat).

Utsikt fra kongressenteret ”The Westin Diplomat”. (Foto: Privat).

Til de av oss som aldri fikk nok, var det lunchmøter med foredrag. Her ble det blant annet snakket om et nytt legemiddel til behandling av mild til moderat UC, budesonid MMX, med langsom frigjøring i kolon. Vi fikk også presentert resultatene fra en amerikansk studie som viste store geografiske forskjeller i USA når det gjelder etterlevelse av nasjonale IBD-retningslinjer. Kanskje er det slike forskjeller her hjemme også?

Orlando 2014

Sammenfatningsvis var dette en passe stor kongress, godt organisert og med et høyt læringsutbytte, og den burde være interessant for alle indremedisinere med interesse for IBD og immunologi. Det sosiale ble selvsagt også prioritert høyt, og tradisjonen tro møttes alle de norske delegatene til en felles hyggelig aften. Neste års kongress må av plasshensyn flyttes til Orlando, og vi vil på det varmeste anbefale en tur dit (4. – 6. desember 2014).

Fra venstre: Kay-Martin Johnsen og Richard Heitmann. (Foto: Privat).

Bokanmeldelse:
Endokrinologi – En medisinsk lærebok

Ole Kristian H. Furulund, redaksjonen

Kristian Løvås
Eystein Husebye
Endokrinologi
En medisinsk lærebok,
243 s, Oslo
Gyldendal Norsk
Forlag A/S 2013
Første utgave, 1. opplag 2013
ISBN 978-82-05-44992-3

Som indremedisiner vil man gjerne komme bort i endokrinologiske problemstillinger. Det finnes flere større lærebøker i endokrinologi på engelsk (for eksempel Williams textbook of endocrinology), men i 2013 kom det ut en kortfattet og oversiktlig lærebok i endokrinologi på norsk. Forfatterne er førsteamanuensis Kristian Løvås og professor Eystein S. Husebye fra Haukeland Universitetssykehus.

Boken gir en fin oversikt over endokrinologifaget. Den tar først for seg endokrinologiens historie og deretter gjennomgås sentrale endokrinologiske prinsipper. Dernest gis en oppdatert, kortfattet og god oversikt over de ulike endokrinologiske organer, diagnostikk og behandling av sykdommer i disse organer:

- **Endokrine pankreas og metabolisme**: Diabetes type 1 og 2, overvekt, svangerskapsdiabetes samt akutte og kroniske diabeteskomplikasjoner og hypoglykemi uten diabetes.
- **Thyroidea:** Hypo- og hypotyreose, thyroiditter og thyroideaknuter og thyroideacancer.
- **Binyrer:** Kortikosteroider og katekolaminer, primør binyrebarksvikt, Cushing sykdom, primær hyperaldosteronisme, feokromocytom og paragangliom samt binyreicidentalom.
- **Gonader:** Mannlig hypogonadisme, kvinnlig hypogonadisme, hyperandrogenisme og polycystisk overiesyndrom.
- **Hypofysen:** Hypofysehormoner, prolaktinom, akromegali og hypofysesvikt.
- **Mineraler og bein:** PTH og vitamin D, hypokalsemi og hypoparathyroidisme, hyperkalsemi og hyperparathyroidisme, forstyrrelser i magnesium og fosfat, osteoporose og osteomalasi.
- **Væske- og elektrolyttbalansen:** Regulering av væske og elektrolyttbalansen, hypernatremi og diabetes insidipus, hyponatremi og SIADH.

Ole Kristian Furulund

- **Polyendokrine syndromer:** Autoimmunt polyendokrint syndrom 1, 2 og 3, multippel endokrin neoplasi (MEN) type 1 og 2 med flere.

Det gis også en oversikt over normalområder for utvalgte hormonanalyser og endokrinologiske tester.

Det jeg liker godt med boken, er at den gjerne starter med en kasustikk, som tar opp ulike problemstillinger man kan møte i hverdagen slik som for eksempel spørsmålet om fornyelse av førerkort for en pasient med dårlig regulert type 1 diabetes mellitus.

I tillegg synes jeg det er fint at den også tar opp sjeldne endokrinologiske tilstander, som en kan komme bort i og som det kan være godt å få rask, oppdatert og oversiktlig informasjon om på norsk. Bokens form og innhold, minner meg på mange måter om Sylvi Aanderuds bok om thyroideasykdommer. Jeg tror denne boken vil være egnet for de fleste å ha – studenter som leger i spesialisering og for overleger i indremedisin.

B ØKONOMI ÉCONOMIQUE

Returadresse:
Den Norske Legeforening
Pb 1152 Sentrum
0107 Oslo

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

Banebrytende bioteknologisk forskning gir viktige legemidler

AMG-NOR-AMG-037-2014-March-P

BIOTECHNOLOGY BY AMGEN®

For mer informasjon se www.amgen.no
eller kontakt oss på telefon 23 30 80 00

Hos Amgen utvikler og utnytter vi vår viten og kunnskap om molekylærgenetikken til å framskaffe nye innovative behandlinger til alvorlige sykdommer. Siden etableringen i 1980 har Amgen forsket fram og utviklet legemidler som har hjulpet millioner av mennesker på verdensbasis, både i behandlingen av kreft, nyresykdom, revmatoid artritt, osteoporose og andre alvorlige sykdommer. Amgen investerer i å utvikle fremtidige nyvinninger innen bioteknologisk forskning, og det er vår ambisjon å forene vitenskap og bioteknologi til behandlinger som kan helbrede, redde liv eller gi forbedret livskvalitet.