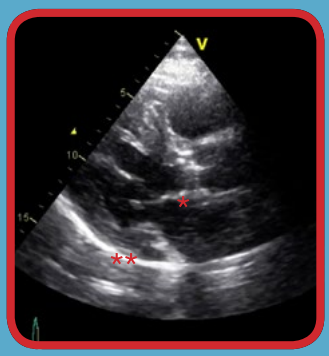
Indremedisineren

Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 3 • 2015

Hjertesvikt

s. 6

Nytt om hjertesvikt
s. 8



Kardio-onkologi
s. 32

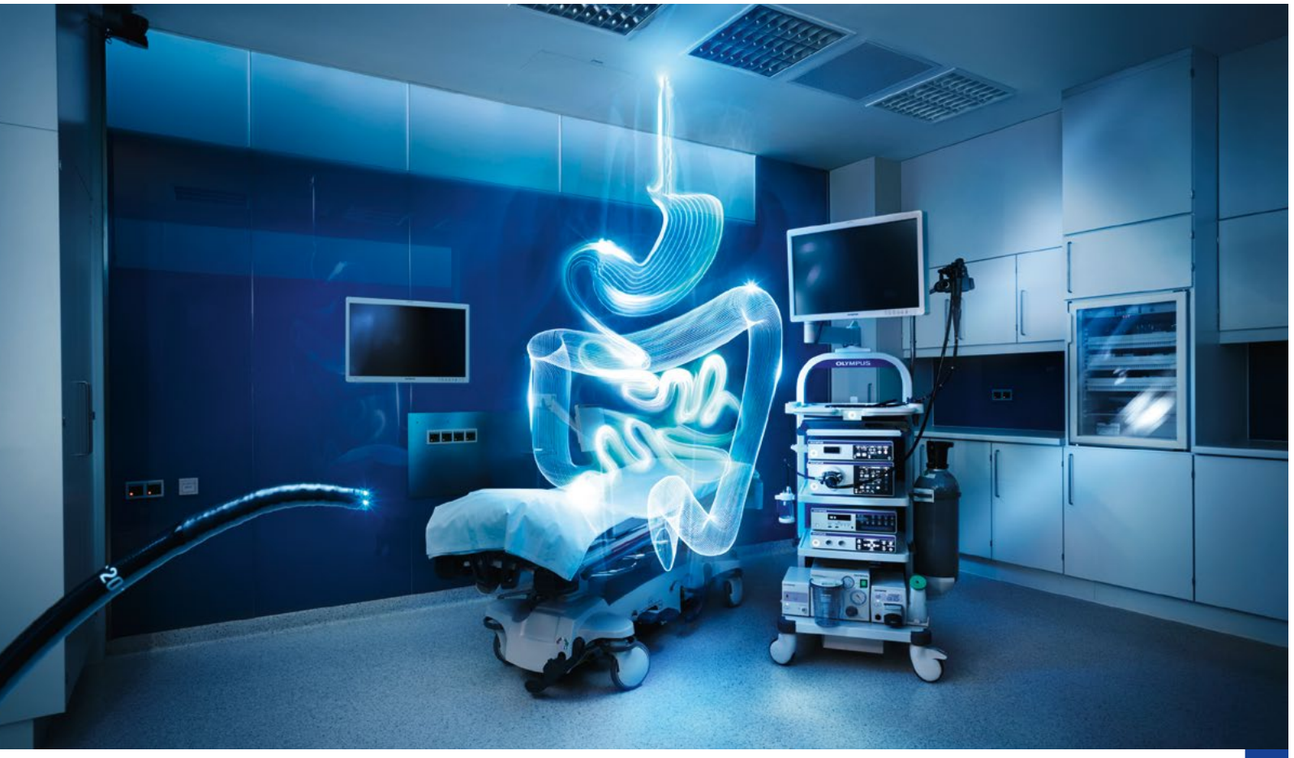
Høstmøte 2015
s. 53

www.indremedisineren.no

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

ISSN 1891-1617

OLYMPUS
Your Vision, Our Future



OLYMPUS – KVALITET I ALLE LEDD

Komplett leverandør for endoskopisk diagnostikk og behandling.

- NY Endokapsel EC-10. Forbedret bildekvalitet, nytt enkelt antennebelte, lang batteritid og en rekke nye funksjoner.
- Nye CF-HQ 190 kolonskop med dualfokus, eksepsjonell bildekvalitet og manøvreringsevne.
- Nye unike metall gallestenter uten forkortning, X-SUIT NIR®.
- Komplett program for EUS og EBUS. Meget bra B-mode, ch-eus og elastografi.

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

Ny EndoKapsel-EC-10

Nytt CF-HQ 190 kolonskop

X-SUIT NIR® dekket og udekket gallestent

EUS og EBUS

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

Styret i Norsk indremedisinsk forening:

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

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

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 lærestedet, 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 allmen engasjert indremedisiner å ytre seg.

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

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

Utgivelsesplan

	Bestillingsfrist/ Materiellfrist	Levering Posten
Nr. 4 2015	9/11	15/12

Forsidebilde:
www.istockphoto.com

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

Innledning til tema hjertesvikt 6
Hjertesvikt. Hva er nytt? 8
Anemi og jernmangel ved kronisk hjertesvikt- betydning og behandling 14
Nyresykdom og hjertesvikt 20
Atrieflimmer ved hjertesvikt 24
Dilatert kardiomyopati 28
Kardio-onkologi 32
Søvnapné og hjertesvikt 34
Hjertesvikt og svangerskap 40
Retningslinjer for kardial resynkroniseringsterapi (CRT) ved kronisk hjertesvikt 42
ICD ved kronisk hjertesvikt og noen praktiske problemstillinger 44
Palliasjon hjå pasientar med hjartesvikt 48
ICD ved kronisk hjertesvikt og noen praktiske problemstillinger 44

Foreningsnytt

Høstmøtet 2015 53

Intervju, Reisebrev

Europeisk sommerskole (ESIM) i indremedisin 56
Hva skjer i akuttmottakene?– Intervju med Lars Petter Bjørnsen 58

Vi retter en stor takk til alle bidragsytere i Indremedisineren nr. 3!

Kjære kolleger

I skrivende stund gylnes løvbladene og vi har et par fine høstuker bak oss her i Oslo-området. Andre steder i landet raser uværet. Høsten bærer bud om det forestående Indremedisinsk høstmøte 2015. Som det fremkommer av programmet, er det mye spennende for interesserte indremedisinere.

Arbeidet med Indremedisineren går sin gang, uavhengig av vær og årstid, og det er nå godt å kjenne på det å lande et nytt nummer. Fortsatt er det også en egen følelse å motta vårt tidsskrift når det kommer i posten. Som en kommenterte i tidlig fase: ”det gjør seg ikke selv”. Det tar av tid og forsakelse, og vi kjenner mer enn i starten på ansvaret å drive arbeidet videre. På flere måter er arbeidet blitt noe lettere i den forstand at vi har mer rutine.

I dette nummer er vi spesielt takknemmelige til professor Lars Gullestad, som takket ja til å være temaredaktør. Han har samlet et stort knippe bidragsytere innen temaet hjertesvikt. Personlig synes jeg at hjertesvikt er et godt eksempel på hvor viktig breddekunnskapen er i indremedisin. I dette nummeret får vi også presentert interessante innlegg fra den spesialiserte kardiologien. Forfatterne formidler viktig kunnskap med god penn om spesielle aspekter relatert til hjertesvikt. Vi fant eksempelvis hjertesvikt ved svangerskap, kardio-onkologi og palliativ behandling av særlig nyhets interesse.

Vi er spesielt fornøyde med at Indremedisineren er et vitalt forum for foreningen og for norske indremedisinere idet Norsk indremedisinsk forening nå fyller 100 år. I en slik sammenheng er det enda en gang på sin plass å takke alle våre forfattere, temaredaktører, annonsører og DRD for sine avgjørende bidrag. Norske yngre indremedisinere (NYI) har også vært viktige bidragsytere.

Redaksjonen møttes første gang for snart 7 år siden, Svein Ødegaard, Knut Lundin, Ragnar Madsen og undertegnede. Hanne Thürmer, Kolbjørn Forfang, Unni Ånstad, Erik Olsen og Ole Kristian H. Furulund har siden bidratt verdifullt i redaksjonen. Hanne Thürmer og Ole Kristian H. Furulund er i dag viktige medarbeidere i dette. Indremedisineren har blitt langt mer enn det «menighetsbladet» jeg så for meg i starten.

På vegne av redaksjonen

Stephen Hewitt
Redaktør

Norsk indremedisinsk forening er 100 år i disse dager!

Jeg har sittet og tenkt over hvilken betydning Norsk indremedisinsk forening har hatt og har i Norge. Min opplevelse er at foreningen står sterkt, blir lyttet til, og brukes aktivt i utvikling av norske helsetjenester. Det er flere årsaker til at foreningen er en slik vital og livskraftig 100-åring.

1. Medisinsk kompetanse: NIF har nærmere 3000 norske indremedisinere som medlemmer. Her er en samlet kompetanse som er helt unik og som hver eneste dag bidrar til god pasientbehandling, diagnostikk, omsorg og rehabilitering. Forskningsaktivitet innen de mange indremedinske fag og problemstillinger er svært omfattende og bidrar til ny kunnskap hver eneste dag.
2. Tilstedeværelse: Norske indremedisinere er tilstede døgnet rundt, landet rundt. Vi er til stede i by og land, dag og natt, hverdag og helg. Privatpraktiserende og sykehusbaserte indremedisinere gir befolkningen tilgang på tjenester av høy kvalitet.
3. Samarbeid: Indremedisineren er etterspurt som samarbeidspartner. Fastlegene har mange pasienter med indremedisinske utfordringer. Kirurger, ortopeder, anestesileger, psykiatere – ofte vil det være ønske om å drøfte en pasient med indremedisinske tilstander. Vår rolle i samarbeid og diskusjoner er verdsatt.
4. Utredninger og planer: Indremedisinere er ofte dyktige skribenter og saksframleggere. Mange utredninger, helseplaner, budsjettinnspill o.l. er formulert av kloke indremedisinere. Vår trening i å sammenfatte en komplisert og sammensatt sykehistorie kan også brukes når andre kompliserte saker skal forklares og beskrives.
5. Samfunnsdebattanter: De siste årene har sykehusstruktur, spesialistutdanning, turnuslegeordninger, etterutdanning osv vært i vinden. Debattforumet AJA (nettbasert) har mange aktive indremedisinere, og det er plass til enda flere sterke og klare indremedisinske stemmer. Vi har mye å tilføre når vi deltar i samfunnsdebatten.

Det siste året har NIF fortsatt arbeidet med spesialistutdanning og spesialitetsstruktur. Direktoratet og departementet har invitert til arbeidsmøter og seminarer. Legeforeningen har vært aktiv i å samle den fagmedisinske gruppen i disse sakene. Det er mye som står på spill! Skal morgendagens sykehus bemannes med akuttleger eller indremedi-sinere? Skal legene være selvstendig vaktkompe-tente etter 3 års utdanning? Skal stillingskategorien legespesialist erstatte overlegene? Legespesialisten har lavere lønn og færre rettigheter – og blir billigere i drift. Vi har problematisert forkortelsen av utdanningen, vi tror indremedisin også er et modningsfag. Vi har problematisert behov for å se alle indremedisinske fag i sammenheng – og at oppdeling vil gi gråsoner eller blindsoner. Vi har problematisert vaktberedskap i annen hovedspesialitet enn sin egen, og hvordan man opprettholder generell indremedisinsk kompetanse som hovedspesialist i andre fag.

Spesialitetstrukturen er i endring. En ny AMM (akutt og mottakslege) skal «lages» og være framskutt kompetanse i sykehusenes mottak. Disse legene skal kunne mye kardiologi og indremedisin, mye anestesi, noe kirurgi. De skal supervisere mottaksleger og være basen i et vaktsjikt på små og mellomstore sykehus.

Det er ikke lite å forvente av en enkelt lege! Denne spesialiteten må konkretiseres og få utdannelsesmuligheter. Kompetansekrav og måling av kompetanse må utformes. Kapasitet og kompetanse kartlegges og tilpasses.

Disse og mange andre utfordringer er ikke løst. Det er oppgaver for NIF også de neste 100 år!

Hanne Thürmer
Leder NIF

Med fokus på hjertesvikt

Vi ser tendenser til en epidemi av hjertesvikt. Jeg vil i dette temanummeret løfte frem en del nyere og spennende aspekter innen feltet, som vi er engasjert med og som er relevant å vite for norske indremedisinere.

Av Professor Lars Gullestad

Lars Gullestad

Vi vil i dette temaheftet om hjertesvikt gi en oppdatering innen ulike tema av hjertesvikt. Hjertesvikt forekommer hyppig og er en viktig årsak til sykdom og død i den vestlige verden. I stor grad rammer sykdommen eldre mennesker, og siden andelen eldre i befolkningen øker, regner man med at antallet med hjertesvikt vil øke betraktelig i årene som kommer.

Et karakteristisk trekk ved hjertesvikt er den hyppige forekomsten av komorbiditet som KOLS, anemi, nyresvikt, søvnapnoe, depresjon og angst. De fleste indremedisinere møter derfor disse pasientene, enten ved at pasienten har hjertesvikt som primærdiagnose eller som sekundærdiagnose.

Hjertesvikt og problemstillinger

Selv om behandlingen som er innført de siste tiårene har bedret leveutsiktene ved hjertesvikt vesentlig, er sykelighet og dødelighet fortsatt høy. Dette indikerer at underliggende patologi og patofysiologiske prosesser er ufullstendig kjent eller utilstrekkelig behandlet. Vi erkjenner at hjertesvikt ikke er én sykdom, men i virkeligheten et svært heterogent sykdomsbilde. Det første skillet går på bevart vs. redusert pumpefunksjon, som representer ulike patofysi-ologiske mekanismer og krever ulik utredning og behandling. Undertegnede omtaler først disse forhold samt noen viktige behandlingsstudier, og deretter enkelte spesifikke problemstillinger ved hjertesvikt.

Anemi

Anemi er hyppig ved hjertesvikt med en forekomst på 20-45 %, og er assosiert med redusert funksjonell kapasitet, redusert livskvalitet, flere sykehusinnleggelser og død. Man trodde lenge at det å bedre anemien ved å behandle med f.eks erytropoietin også ville bedre prognosen, men selv om mange opplever en symptomatisk effekt av dette, har de store behandlingsstudiene med erytropoietin vist skuffende resultater på harde endepunkter som dødelighet. Ofte er anemi forårsaket av jernmangel, og jernmangel forekommer også uten at anemi er tilstede. Flere behandlingsstudier med intravenøs jernbehandling har vist god symptomatisk effekt, som kan reflektere at jern er viktig i cellenes energiomsetning. Behandling med jern virker derfor å være et viktig supplement omtales nærmere av Rune Mo.

Nyresvikt

Samtidig nyresvikt er vanlig, og 20-40 % av hjertesviktpasientene har GFR < 60 ml/min. Slike pasienter har økt sykelighet og dødelighet og representerer en spesiell utfordring, både mht utredning og behandling. Både ACE-hemmere, angiotensinreseptorblokkere, betablokkere og aldosteronantagonister (medikamenter med klasse IA indikasjon ved hjertesvikt) er alle indisert ved samtidig nyresvikt, men det kreves overvåkenhet og nøye oppfølging for å oppdage forverring av spesielt nyrefunksjon og elektrolytter. Bård Waldum-Grevbo har lenge jobbet med problemstillingen og redegjør for forhold ved «det kardio-renale syndrom».

Atrieflimmer

Arnljot Tveit har lenge hatt fokus på atrieflimmer, inkludert atrieflimmer hos pasienter med hjertesvikt. Denne kombinasjonen er assosiert med dårligere utkomme og forekommer hos ca. 1/3 av hjertesviktpasientene. Slike pasienter krever spesiell oppfølging, og flere spørsmål bør forsøkes besvart som i) skal man prøve å konvertere rytmen, og i tilfelle hvordan (medikamenter, elektrokonvertering eller ablasjon)? ii) hvordan regulere frekvensen best, idet man ønsker å unngå både for hurtig og for langsom puls? og iii) skal de antikoaguleres, og i tilfelle hvordan?

Dilatert kardiomyopati

Dilatert kardiomyopati er en egen undergruppe av hjertesvikt og forekommer hos 10-20 % av sviktpasientene. Dilatert kardiomyopati omfatter en rekke tilstander med ulike årsaksforhold, som arytmier, infeksjoner (spesielt virus), alkohol og mutasjoner. Hos flesteparten finner man imidlertid ingen årsåk, såkalt «idiopatisk» kardiomyopati. Idopatisk kardiomyopati var tidligere regelen (80-90 %), men andelen har sunket med bedre billeddiagnostikk (ekkokardiografi og MR), genetisk kartlegging, histologisk og virusbestemmelse av myokard, Holtermonitorering og koronar angiografi. aspar Broch omtaler dette etter å ha jobbet med dette i sin doktorgrad.

Kreftsykdom

I økende grad har man blitt klar over at kreftpasienter som er vellykket behandlet for sin cancer med strålebehandling og cellegift kan utvikle senkomplikasjoner fra hjerte. Både myokard, perikard, klaffer og koronarkar kan rammes, og som kan komme til uttrykk først etter mange år. Et helt nytt fagområde «Kardio-onkologi» er blitt skapt, og understreker behovet for samarbeid over spesialitetene. Svend Aakhus har spesiell kompetanse innen dette feltet og har veiledet flere stipendiater der omfanget av kardiale senskader er blitt kartlagt.

Søvnapnoe

Søvnapnoe er også et «nytt» fenomen innen hjertemedisin. Søvnapnoe klassifiseres som obstruktiv eller sentral og synes å forekomme hos hele 40-60 % ved hjertesvikt. Mange har sett hjertesviktpasienter med en spesiell form for sentral søvnapnoe kalt Cheyne Stokes respirasjon. Disse pasientene har lange pustepauser under søvn med påfølgende hyperventilasjon. Pustepausene ledsages av store endinger i homeostasen med fall av oksygenmetning, samt forstyrrelser i syre-base balanse og autonom kontroll. Man har trodd behandling med maske ville bedre prognosen, men en av de store nyhetene ved årets hjertekonferanse i London (ESC 2015) var SERVE studien, nylig publisert i New Engl J Med (1), som ikke viste effekt av maskebehandling ved systolisk hjertesvikt og sentral søvnapnoe (negativ effekt på død). Studien og ulike andre forhold hos hjertesviktpasienter med søvnapnoe beskrives av Gunn Marit Traaen.

Svangerskap

Pasienter med hjertesykdommer som blir gravide kan gi store utfordringer, og de fleste av oss bør kjenne til dette. Mette Estensen har vært spesielt opptatt av denne pasientgruppen. Det er store endringer i hemodynamikk under et normalt svangerskap med økende hjertefrekvens og minuttvolum, samt fall i perifer motstand. Et normalt hjerte vil normalt kompensere uproblematisk for endringene, mens pasienter med hjerteproblemer inkludert hjertesvikt, lettere kan få problemer og trenge spesifikk behandling og oppfølging.

CRT og ICD

De siste tiårene har en rekke «device» kommet på utstyrsmarkedet, til bruk i diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med hjertesvikt. Verdien av disse i diagnostikk og oppfølging diskuteres fortsatt, spesielt de som måler endring av hemodynamisk status. Men både ICD og CRT har nå klasse IA indikasjon hos de rette pasientene. Torbjørn Holm arbeider som elektrofysiolog og har spesiell kompetanse innen feltet, han har bl.a ledet et utvalg som har gitt norske anbefalinger for CRT-behandling (2).

Palliasjon

Torstein Hole omtaler til slutt palliasjon ved hjertesvikt. Palliasjon har lenge vært et fokusområde for onkologer, men burde interessere alt helsepersonell, inkludert indremedisinere og kardiologer. Det å kunne lindre plager av langtkommen hjertesvikt må også anses som viktig. Hole har lenge hatt fokus på problemstillinger knyttet til livets sluttfase og har satt behandling i system. Hjertesvikt er alvorlig og har dårlig prognose; «verre» enn ved de flest kreftformer. Forløpet er imidlertid variabelt og vanskelig å forutsi. Ved kreftsykdom kan opptreden av en metastase være tegn på forverring, mens man har ikke slike klare tegn innen hjertesvikt. Temaet burde ha interesse for de fleste leger.

Jeg håper dere finner artiklene i dette temanummeret av Indremedisineren interessante. Og lykke til med lesningen!

Lars Gullestad
Temaredaktør

Referanser

1. M.R. Cowie et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. N Engl J Med 2015; 373:1095-1105. DOI: 10.1056/NEJMoa1506459
2. T. Holm et al. Kardial resynkroniseringsterapi ved hjertesvikt – norske retningslinjer. Tidsskr Nor Legeforen 2014; Nr 10. http://tidsskriftet.no/article/3176135/#doi

Hjertesvikt. Hva er nytt?

Hjertesvikt øker i omfang. Den nye epidemien preges i større grad av bevart systolisk funksjon. Artikkelen redegjør for forekomst, nomenklatur, diagnostikk og noen nyheter fra de siste årene innen behandling av hjertesvikt.

Av Lars Gullestad, overlege, kardiologisk avdeling, OUS Rikshospitalet og professor, Universitetet i Oslo

Lars Gullestad

Forekomst og patofysiologi

Hjertesvikt er en hyppig og viktig årsak til sykdom og død i den vestlige verden. Insidensen av hjertesvikt er på ca. 1 % hos personer >65 år. Prevalensen i befolkningen er 1-3 %, mens eldre >75 år har en prevalens på >10 %.

Behandlingen av mange sykdommer som disponerer for hjertesvikt, som hypertensjon og akutt hjerteinfarkt, har bidratt til å bedre leveutsiktene vesentlig de senere år. Samtidig eldes befolkningen med økt sykelighet og dødelighet. Man regner derfor med at antallet med hjertesvikt også vil øke betydelig i årene som kommer («hjertesviktepidemi»). Leveutsiktene ved hjertesvikt er faktisk lavere enn ved de aller fleste kreftformer.

Omtrent 50 % av hjertesvikt-pasientene har redusert pumpefunksjon (HFrEF, «"klassisk HF»=systolisk hjertesvikt). 50 % har imidlertid bibeholdt pumpefunksjon, med et stivt og lite elastisk hjerte (HFpEF - p for preserved). HFpEF ble tidligere oppfattet som en ren forstyrrelse i diastolen, men nyere undersøkelser viser at kun ca 2/3 av disse har diastolisk dysfunksjon Siden den diastoliske funksjonen kan være normal/nær normal brukes nå betegnelsen HFpEF i internasjonal litteratur.

I takt med økende forekomst av hjertesvikt har antallet innleggelser i sykehus for dette økt i den vestlige verden, spesielt i USA. Økningen i mange europeiske land har avtatt, og i enkelte land, slik som i Sverige, har man t.o.m. sett en reduksjon, som hovedsaklig tilskrives egne hjertesviktpoliklinikker. Man har også observert et skifte i «epidemien», der en større andel av innleggelsene skyldes HFpEF, mens det har vært en reduksjon i HFrEF.

Patofysiologien ved HFpEF er langt mere kompleks en tidligere antatt (Figur 1). I tillegg til diastolisk dysfunksjon kan man se forstyrrelser i systolisk hjertefunksjon, krontrop dysfunksjon (manglende evne til å øke hjertefrekvens under arbeid), høyresidig ventrikkeldysfunksjon, redusert atrial funksjon, pulmonal hypertensjon, endotelial dysfunksjon og endringer i perifer muskelmetabolisme.

Pasienter med syndromet HFpEF er derfor svært forskjellige. Denne heterogeniteten er sannsynligvis årsak til at så mange av medikamentene som har vært effektive ved HFrEF (ACE-hemmere, angiotensinreseptor-blokkere, betablokkere, aldosteronblokkere), ikke har vist tilsvarende effekt ved HFpEF.

Klassifisering

Kjent er New York Heart Association (NYHA) sin funksjonsklassifisering (NYHA I-IV) som ofte benyttes (Tabell 1). Selv om NYHA-klassifiseringen har sine svakheter, gir den en grov pekepinn på hvor uttalt sykdommen er, og den gir prognostisk informasjon. På bakgrunn av sviktsykdommens progressive karakter, brukes i økende omfang stadieinndeling (Tabell 2), som tar hensyn til risikofaktorer, og at tidlig intervensjon kan hindre utvikling av manifest hjertesvikt. Denne inn-delingen er pedagogisk i den forstand at den åpner for ulik behandling på ulike stadier. For eksempel vil behandlingen på stadium A, altså før pasienten utvikler organpåvirkning, ta utgangspunkt i reduksjon av risikofaktorer, som f.eks. behand-

Tabell 1. Funksjonsklassifisering i henhold til New York Heart Association (NYHA)

I	Ingen symptomer på hjertesvikt ved vanlig fysisk aktivitet
II	Symptomer på hjertesvikt ved moderat fysisk aktivitet
III	Symptomer på hjertesvikt ved lett fysisk aktivitet
IV	Symptomer på hjertesvikt i hvile og økende symptomer ved all fysisk aktivitet
D	Refraktær hjertesvikt som krever spesiell intervensjon

Tabell 2. Stadieinndeling av hjertesvikt.

A	Pasienter med høy risiko for å utvikle hjertesvikt pga. tilstedeværelsen av faktorer som er sterkt assosiert med dette. Ingen strukturell hjertesykdom er tilstede og pasienten er uten symptomer
B	Strukturell hjertesykdom, men ingen symptomer
C	Strukturell hjertesykdom med tidligere eller nåværende symptomer på kronisk hjertesvikt
D	Refraktær hjertesvikt som krever spesiell intervensjon

Fig. 1: Figuren viser ulike patofysiologiske mekanismer knyttet til hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon (HFpEF).

ling av hypertensjon. Behandling av stadium C og D tar derimot utgangspunkt i pasientens hjerte-sviktsymptomer og underliggende funksjonsforstyrrelse av hjertet.

Diagnostikk

Diagnostikk av hjertesvikt kan være vanskelig, men viktig, da diagno-sen som regel innebærer livslang oppfølging og behandling. En finsk undersøkelse viste at allmennpraktiserende leger stilte diagnosen feil i 34 % av tilfellene, hvilket understreker betydningen av adekvat diagnostikk. For å stille diagnosen hjertesvikt hos en pasient må 3 kriterier oppfylles:

- Det er symptomer på hjertesvikt
- Det er typisk kliniske funn som ved hjertesvikt
- Det er objektive holdepunkter for strukturelle eller funksjo-nelle forstyrrelser i hjertet

Dersom man mistenker hjertesvikt ut fra anamnese, funn og evt EKG, er BNP/NT-proBNP et viktig verktøy. Dette er kardiale hormoner som korrelerer sterkt til hjertets fyllings-trykk og strekk og er regelmessig forøket ved hjertesvikt (både HFrEF og HFpEF, nivået er ofte høyere ved HFrEF). Den viktigste verdien av BNP/NT-proBNP er imidlertid deres negative prediktive verdi. En normal verdi vil nesten utelukke hjertesvikt, og man må tenke på andre årsaker til pasientens plager, mens en høy verdi kan være årsak til hjertesvikt, men kan også ha andre årsaker som nyresvikt. Ved en høy verdi bør pasienten henvises til ekkokardiografi. Det er viktig å vite hvilket peptid av BNP/NT-proBNP som måles, hvilken benevning som brukes, og hva som er laboratori-ets referanseverdi (Kit til BNP lages av ulke leverandører, mens Roche har monopol på NT-proBNP).

Behandling: Hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon (HFrEF).

Førstelinje-behandlingen av hjertesvikt med HFrEF er ACE-hemmere/angiotensinreseptor blokkere, betablokkere og aldosteronblokkere, mens diuretika, digitalis, antikoagulasjon og statiner gis individuelt. I 2014 ble PARADIGM studien publisert (1).

I PARADIGM ble mer enn 8000 pasienter med systolisk hjertesvikt og NYHA-klasse II-III randomisert til medikamentet til nå betegnet LCZ696 (kombinert angiotensinreseptor-blokker (Valsartan) og neprilisyn-hemmer) eller ACE-hemmeren enalapril (standard i mange store hjertesviktstudier). Det aktive medikamentet hemmet således renin-angiotensinsystemet (Valsartan) og ga samtid økning av en rekke «gunstige» peptider, inkludert natriuretiske peptider (Figur 2). Resultatene viste en reduksjon på 20 % av det primære endepunkt på kardiovaskulær dødelighet eller sykehusinnleggelse for forverret hjertesvikt. Videre reduserte LCZ969 total dødelighet med 16 %, antall akuttbesøk på legevakt med 34 %, antall hospitaliseringer for forverret hjertesvikt med 21 %, antall innleggelser i overvåkingsavdelinger med 18 %, behov for inotrope medikamenter med 31 % antall implantasjoner av device ("hjertestarter" (ICD) og kronisk resynkroniserings terapi (CRT)) med 22 %. I tillegg bedret LCZ969 funksjonell status uttrykt som lavere NYHA-klasse. Bivirkningsprofilen var gunstig med mindre utvikling av nyresvikt og færre

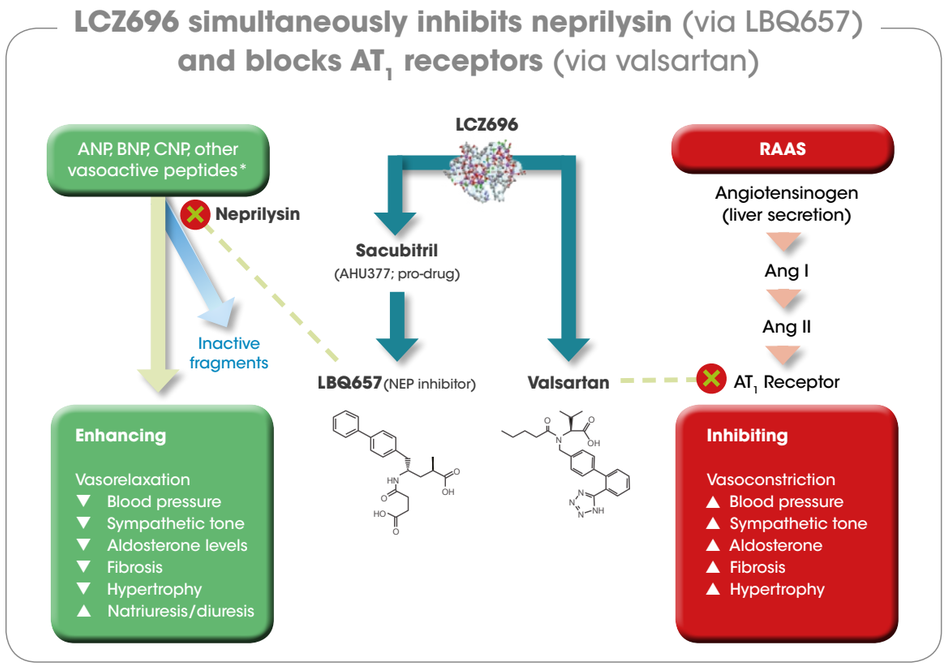


Fig. 2: Figuren viser virkningsmekanismen for LCZ696. Valsartan hemmer RAS systemet. Neprilysin hindrer nedbryting, dvs øker «gunstige» vasoaktive peptider.

med hyperkalemi. Dette er første «gjennombrudd» av medikamentell behandling av systolisk hjertesvikt på 15 år, og medikamentet vil sannsynligvis få en fremtredende plass når det kommer på markedet på nyåret. Det vil trolig erstatte ACE-hemmer/angiotensinreseptor-blokker som behandlingsvalg.

Hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon (HFpEF).
Denne tilstanden bærer preg av utilstrekkelig kunnskap om patofysiologien, og foreløpig har ingen medikamenter vist overbevisende effekt på kliniske endepunkter som sykehusinnleggelser og død. Behandlingen er således rent symptomatisk (diuretika ved behov) og profylaktisk (antihypertensiva, ASA og statin ved koronarsykdom, samt warfarin/NOAC evt betablokkere/digitalis ved atrieflimmer).

Ved HFpEF er hjertet i stor grad preget av endringer i ekstracellulær matriks med fibrosedannelse, som gir øket stivhet av hjertet med økte fyllingstrykk. Aldosteronblokkere har nå veldokumentert effekt ved HFrEF og er et naturlig 3. valg etter ACE-hemmer/angiotensinreseptorblokker og betablokkere. Siden aldosteron-blokkere har anti-fibrotiske egenskaper har disse også vært lansert som et potensielt behandlingsalternativ ved HFpEF. TOPCAT studien inkluderte 3445 pasienter fra 6 land (USA, Canada, Brasil, Argentina, Russland og Georgia) med symptomatisk hjertesvikt, alder >50 år, venstre ventrikkelfunksjon med EF >45 %, som enten hadde vært hospitalisert siste år for hjertesvikt eller hadde forøket BNP eller NT-proBNP. Pasientene ble randomisert til behandling med aldosteronblokkeren spironolaktone eller placebo. Det primære endepunktet, kardiovaskulær død, hospitalisering for hjertesvikt, eller gjenopplivning etter plutselig død, ble numerisk redusert, men ikke signifikant (HR 0.89; 95%-CI 0.77-1.04). Det var imidlertid en signifikant effekt på antall hospitaliseringer for hjertesvikt.

Senere analyser fra studien har vist slående regionale forskjeller. Pasienter inkludert i Russland og Georgia hadde en usedvanlig lav hendelsesrate (død i placebogruppe var f.eks. på 2.3 pr 100 pasientår), og man så her ingen tegn til effekt av spironolaktone. Til motsetning hadde pasienter inkludert i USA, CANADA, Argentina og Brasil langt flere hendelser (død i placebo-gruppen på 12.6 pr 100 pasientår), og spironolaktone reduserte det primære endepunkt med 35 % sammenlignet med placebo. Man skal selvsagt være forsiktig med å trekke konklusjoner ut fra subanalyser, men forskjellene var såpass slående at mange nok vil sette pasienter med HFpEF på aldosteronblokkere,

> Komorbiditet er vanlig ved hjertesvikt, slik at en vellykket behandling er avhengig av en bred «indremedisinsk» tilnærming

spesielt dersom det foreligger øket nivå av BNP/NT-proBNP.

En nøkkel til bedret behandling ved tilstanden ligger nok i bedre forståelse av underliggende mekanismer, samt en bedre klassifikasjon av de ulike pasientene. Et fremtredende funn ved HFpEF er hyppig forekomst av komorbiditet som hypertensjon, diabetes mellitus, anemi, fedme, koronar hjertesykdom, dekondisjonering og kronisk obstruktiv lungesykdom. Sameksistens av disse tilstandene gjør det ekstra vanskelig å stille diagnosen og gi optimal behandling, og krever en bred tilnærming.

Akutt hjertesvikt
Innleggelse for akutt hjertesvikt er vanlig og skyldes i de fleste tilfeller akutt forverring av en allerede kjent kronisk svikt, men kan også debutere i forbindelse med akutte hendelser som hjerteinfarkt. Ofte foreligger væskeretensjon med overhydrering, lavt minuttvolum eller en kombinasjon. Det foreligger få randomiserte kliniske studier ved tilstanden, og av de som er gjennomført har ingen vist effekt på kardiovaskulære hendelser. Dette gjelder positive inotrope medikamenter (dobutamin, fosfodiasterasehemmer, levosi-mendan), adenosinreseptor-antagonister, nesiritide (BNP-analog) og vasopressin-analoger.

Ett nytt behandlingsprinsipp som kan synes lovende er bruk av serelaxin. Dette er et vasoaktivt peptid med vasodilatoriske, anti-inflammatoriske og pro-angiogenetiske effekter, som er forsøkt i 2 studier med akutt hjertesvikt. Sammenlignet med placebo, reduserte serelaxin det primære endepunkt dyspne. Dødelighet ble også redusert, men bedre evidens kreves før dette kan bli en standard behandling. En ny studie (RELAX-AHF2) med 6375 pasienter er derfor startet.

Teknologi ved hjertesvikt
Ny teknologi brukes i stadig større omfang ved hjertesvikt både i diagnose og behandling.

Hjertestartere (ICD) brukes hos alle som har overlevd hjertestans, samt ved hjertesvikt med lav EF (<35 %). Kardial resynkroniseringsbehandling (CRT) har 1A anbefaling hos pasienter med HFrEF med EF <35 %, NYHA-klasse II-IV, QRS bredde >130 ms. Effekten er størst ved venstre grenblokk og QRS >150 ms (se egne artikler av T Holm og medarbeidere). En annen ny teknologi er vagus-stimulering for å bedre den autonome balansen. De første åpne pilotstudier og en randomisert mindre studie er gjennomført, og resultatene synes lovende. Større randomiserte studier behøves.

Det er også utarbeidet ulike type sensorer for hjemme-monitorering. I en studie der man samlet data fra hemodynamisk monitorering av trykket i lille kretsløp, ble innleggelsesraten for hjertesvikt betydelig redusert (CHAMPION studien).

Oppsummering
Hjertesvikt er vanlig. Bedret behandling av underliggende sykdommer gjør at stadig flere lever lenger med sin sykdom. Samtidig øker antall eldre i befolkningen. Man regner derfor med at forekomsten av hjertesvikt vil øke betydelig i årene fremover.
En korrekt diagnose er sentral og krever symptomer så vel som objektiv verifikasjon av underliggende reduksjon av myokardfunksjon. Halvparten av de som har hjertesvikt, har redusert pumpefunksjon (HFrEF), mens pumpefunksjonen hos den andre halvparten er bevart (HFpEF). Komorbiditet er vanlig ved hjertesvikt, slik at en vellykket behandling er avhengig av en bred «indremedisinsk» tilnærming. Mens behandlingen ved HFrEF er betydelig forbedret med medikamenter og CRT/ICD siste årene, har behand-lingen av pasienter med HFpEF ikke vist tilsvarende bedring. Med unntak av aldosteronblokkere, som mange trolig vil ha glede av, er behandlingen rent symptomatisk.

Retningslinjer fra European Society of Cardiology (ESC) (2) og American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) (3) danner grunnlaget for dagens behandlingsanbefalinger. Det foregår en kontinuerlig utvikling på alle felter fra epidemiologi, patofysiologi, diagnostikk og behandling slik at retningslinjer må omskrives med jevne mellomrom. Morgendagens behandling blir trolig mer individrettet og rettet spesifikt mot underliggende patofysiologiske prosesser.

Referanser
1. McMurray JJV et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure, N Engl J Med 2014; 371:993
2. ESC guidelines for treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J, 2012;33:1787
3. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure, J Am Coll Cardiol 2013;62(16): e147-e239

Levemir® PÅ VEIEN TIL GOD KONTROLL

✓En gang **daglig**

Levemir «Novo Nordisk»

C ***Insulinanalog, langtidsvirkende.*** ATC-nr.: A10A E05

T **INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning *100 enheter/ml: 1 ml inneh.:*** Insulin detemir (rDNA) 100 enheter (E) tilsv. 14,2 mg, glyserol, dinatriumfosfatdihydrat, metakresol, fenol, sinkacetat, natriumklorid, natriumhydroksid, saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.

Indikasjoner: Levemir er indisert til behandling av diabetes mellitus hos voksne, ungdom og barn i alderen 1 år og oppover.
Dosering: Kan brukes alene som basalinsulin eller i kombinasjon med bolusinsulin. Kan også brukes i kombinasjon med orale antidiabetika og/eller GLP-1-reseptoragonister. I kombinasjon med orale antidiabetika eller som tillegg til GLP-1-reseptoragonister anbefales det å bruke preparatet 1 gang daglig, i begynnelsen med dose på 0,1-0,2 E/kg eller 10 E hos voksne. Dosen bør titreres basert på pasientens individuelle behov. Når en GLP-1-reseptoragonist legges til Levemir, anbefales det å redusere dosen med Levemir med 20% for å minimere risikoen for hypoglykemi. Doseringen justeres deretter individuelt. For individuelle dosejusteringer hos voksne er følgende to retningslinjer for titrering anbefalt:
Voksne, type 1- og type 2-diabetes, retningslinje for titrering:

Gjennomsnittlig egenmålt plasmaglukose før frokost (mmol/liter)	Dosejustering (E)
>10	+8
9,1-10	+6
8,1-9	+4
6,1-8	+2
4,1-6	Ingen doseendring (målet for plasmaglukose oppnådd)
3,1-4	-2
<3,1	-4

Voksne, type 2-diabetes, enkel retningslinje for selvtitrering:

Gjennomsnittlig egenmålt plasmaglukose før frokost (mmol/liter)	Dosejustering (E)
>6,1	+3
4,4-6,1	Ingen doseendring (målet for plasmaglukose oppnådd)
<4,4	-3

Når preparatet brukes som en del av et basal-bolus insulinregime, bør insulin detemir administreres 1 eller 2 ganger daglig avhengig av pasientens behov. Doseringen justeres individuelt. Dosejustering kan være nødvendig ved økt fysisk aktivitet, endret kosthold eller annen samtidig sykdom. Ved justering av dose for å forbedre glukosekontroll, bør pasienten rådes til å være oppmerksom på tegn på hypoglykemi. ***Ved overgang fra andre insulinpreparater med middels eller lang virkningstid:*** Det kan være nødvendig å justere dose og tidspunkt for administrering. Det anbefales streng blodglukosekontroll i overgangsperioden og i de første påfølgende ukene. Behandling med andre antidiabetika som tas samtidig må kanskje justeres. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt lever- eller nyrefunksjon:* Blodglukosemålingene må intensiveres og doseringen justeres individuelt. ***Barn og ungdom:*** Kan brukes av ungdom og barn fra 1 år. Ved endring av basalinsulin til Levemir er det nødvendig å overveie individuell dosereduksjon av basal- og bolusinsulin for å minimere risikoen for hypoglykemi. Blodglukosemålingene må intensiveres og doseringen justeres individuelt. Sikkerhet og effekt av Levemir hos barn <1 år er ikke fastslått. Data mangler. ***Eldre ≥65 år:*** Blodglukosemålingene må intensiveres og doseringen justeres individuelt. ***Tilberedning/Håndtering:*** Oppløsning som ikke fremstår som klar, fargeløs og vandig skal ikke brukes. Bruksanvisning må følges nøye. ***Penfill sylinderampuller:*** Er utformet til bruk sammen med NovoFine nåler og insulininjeksjonssystemer fra Novo Nordisk. Må ikke etterfylles og må ikke deles med andre. ***FlexPen ferdigfylt penn:*** Er fargekodet og er beregnet til bruk sammen med NovoFine nåler med lengde opptil 8 mm. FlexPen stilles inn i doser fra 1-60 enheter i intervaller à 1 enhet. Må ikke etterfylles og må ikke deles med andre. ***Blandbarhet:*** Må ikke tilsettes infusjonsvæsker. Skal ikke blandes med andre legemidler. ***Administrering:*** Langtidsvirkende insulinanalog brukt som basalinsulin. Preparatet er kun til s.c. injeksjon. Preparatet skal ikke administreres i.v., da dette kan medføre alvorlig hypoglykemi. I.m. administrering bør også unngås. Preparatet er ikke til bruk i insulininfusjonspumper. Injiseres s.c. i abdominalveggen, låret, overarmen, deltoid- eller glutealregionen. Injeksjonsstedene bør alltid varieres innenfor samme område for å redusere risikoen for lipodystrofi. Virkningstiden vil variere alt etter dose, injeksjonssted, blodgjennomstrømning, temperatur og fysisk aktivitetsnivå. Kan injiseres når som helst i løpet av dagen, men skal injiseres til samme tidspunkt hver dag. Ved behov for behandling 2 ganger daglig, kan kveldsdosen administreres om kvelden eller ved sengetid.
Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.
Forsiktighetsregler: *Hyperglykemi:* Utilstrekkelig dosering eller avbrytelse av behandlingen kan, især ved type 1-diabetes, føre til hyperglykemi og diabetisk ketoacidose som er potensielt dødelig. ***Hypoglykemi:*** Utelatelse av et måltid, ikke planlagt anstrengende fysisk aktivitet, eller for høy insulindose kan føre til hypoglykemi. Hos barn (spesielt ved basal-bolusregimer) bør det tas hensyn til at insulindosene skal tilpasses matinntak og fysisk aktivitet for å minimere risikoen for hypoglykemi. Ved hypoglykemi eller mistanke om hypoglykemi skal preparatet ikke injiseres. Etter stabilisert blodglukose, bør dosejustering vurderes. Pasienter som oppnår betydelig forbedring av blodglukosekontrollen, f.eks. ved intensivert insulinbehandling, kan oppleve en endring i sine vanlige varselsymptomer på hypoglykemi og bør informeres om dette. Vanlige varselsymptomer kan forsvinne hos pasienter som har hatt diabetes lenge. Hypoglykemi kan svekke konsentrasjons- og reaksjonsevnen, og ved bilkjøring bør pasienten rådes til å ta forholdsregler for å unngå dette. Spesielt for pasienter som har nedsatte eller manglende forvarsler på hypoglykemi eller som opplever hyppige hypoglykemianfall, bør det overveies om bilkjøring er tilrådelig. Annen samtidig sykdom, især infeksjoner og febertilstander, øker vanligvis insulinbehovet. Samtidig sykdom i nyre, lever eller sykdom som påvirker binyre, hypofyse eller thyreoidea kan kreve endringer av insulindose. Ved bytte mellom ulike typer insulinpreparater, kan tidlige varselsymptomer på hypoglykemi forandres eller bli mindre tydelige. Skifte av insulintype eller insulinmerke, bør foregå under nøye medisinsk kontroll. Endringer i styrke, merke, type, opprinnelse (animalsk insulin, humant insulin eller insulinanalog) og/eller fremstillingsmetode, kan kreve endring av dosen. Hvis det er behov for justering, kan dette gjøres med den første dosen eller i løpet av de første ukene eller månedene. ***Reaksjoner på injeksjonsstedet:*** Kan forekomme. Kontinuerlig skifte av injeksjonsstedet innen samme område kan hjelpe for å redusere eller forhindre disse reaksjonene. Reaksjoner forsvinner vanligvis innen noen få dager eller uker. I sjeldne tilfeller kan reaksjoner på injeksjonsstedet føre til at behandlingen med preparatet må avsluttes. ***Hypoalbuminemi:*** Det anbefales tett overvåking av pasienter med alvorlig hypoalbuminemi, da det foreligger begrensede data. ***Kombinasjon med pioglitazon:*** Tilfeller av hjertesvikt er rapportert ved samtidig bruk av pioglitazon og insulin, spesielt hos pasienter med risikofaktorer for å utvikle hjertesvikt. Dette må tas i betraktning hvis behandling med pioglitazon og insulin detemir vurderes. Hvis kombinasjonen benyttes skal pasienten observeres for tegn og symptomer på hjertesvikt, vektøkning og ødem. Pioglitazon skal seponeres ved forverring av kardiale symptomer.
Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Følgende stoffer kan redusere pasientens insulinbehov: Orale antidiabetika, GLP-1-reseptoragonister, MAO-hemmere (MAOH), betablokkere, ACE-hemmere, salisylater, anabole steroider og sulfonamider. Følgende stoffer kan øke pasientens insulinbehov: Orale antikonsepsjonsmidler, tiazider, glukokortikoider, thyreoideahormoner, sympatomimetika, veksthormon og danazol. Betablokkere kan maskere symptomer på hypoglykemi. Oktreotid/lanreotid kan enten redusere eller øke insulinbehovet. Alkohol kan forsterke eller redusere insulinets hypoglykemiske effekt.
Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Behandling kan overveies, men enhver potensiell fordel skal veies opp mot ev. økt risiko for ugunstig utfall av graviditeten. Ved graviditet eller hvis graviditet overveies, anbefales intensivert blodglukosekontroll og overvåking. Insulinbehovet reduseres vanligvis i 1. trimester og stiger deretter i 2. og 3. trimester. Etter nedkomsten vender insulinbehovet raskt tilbake til samme nivå som før graviditeten. Data fra 250 graviditeter etter markedsføring, indikerer ingen negative effekter av insulin detemir på graviditet og ingen misdannelser eller føto-/neonatal toksisitet, for ytterligere informasjon se SPC. Dyredata indikerer ikke reproduksjonstoksisitet. ***Amming:*** Ukjent om insulin detemir blir skilt ut i morsmelk. Ingen metabolsk effekt er forventet hos diende nyfødte/spedbarn. Det kan være nødvendig å justere insulindose og kosthold hos ammende. ***Fertilitet:*** Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter.
Bivirkninger: Bivirkninger er hovedsakelig forårsaket av insulinets farmakologiske effekt. Den totale prosentandelen av behandlede pasienter som forventes å få bivirkninger er anslått til 12%. Hypoglykemi er hyppigst rapportert og kan forekomme hvis insulindosen er for høy i forhold til insulinbehovet. Alvorlig hypoglykemi er i studier sett hos ca. 6%. Alvorlig hypoglykemi kan føre til bevisstløshet og/eller krampeanfall og kan gi forbigående eller permanent hjerneskade eller til og med død. Symptomene på hypoglykemi kommer vanligvis plutselig og kan inkludere kaldsvetting, kald og blek hud, utmattelse, nervøsitet eller skjelving, angst, unormal tretthet eller svakhet, forvirring, konsentrasjonsproblemer, døsighet, usedvanlig stor sultfølelse, synsforstyrrelser, hodepine, kvalme og palpitasjon. Reaksjoner på injeksjonsstedet (smerte, rødhet, urticaria, inflammasjon, blåmerker, hevelse, kløe) sees hyppigere under behandling med insulin detemir enn med human insulinpreparater. De fleste reaksjonene på injeksjonsstedet er mindre alvorlige og av forbigående karakter, dvs. de forsvinner vanligvis innen få dager eller uker. I begynnelsen av en insulinbehandling kan det oppstå refraksjonsanomalier og ødem; normalt forbigående. Rask forbedring av glykemisk kontroll kan være forbundet med akutt, smertefull nevropati, vanligvis reversibel. Intensivering av insulinbehandlingen med plutselig forbedring av glykemisk kontroll kan være forbundet med temporær forverring av diabetisk retinopati, mens langvarig forbedret glykemisk kontroll reduserer risikoen for progresjon av diabetisk retinopati. ***Svært vanlige (≥1/10):*** Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. ***Vanlige (≥1/100 til <1/10):*** Immunsystemet: Allergiske reaksjoner og potensielle allergiske reaksjoner ved kombinasjon med perorale antidiabetika. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet. ***Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):*** Hud: Lipodystrofi (inkl. lipohypertrofi, lipoatrofi) på injeksjonsstedet. Immunsystemet: Allergiske reaksjoner og potensielle allergiske reaksjoner, urticaria, hudutslett, erupsjoner i basal-bolusregime. Øye: Refraksjonsanomalier. Diabetisk retinopati. Øvrige: Ødem. ***Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):*** Nevrologiske: Perifer nevropati (smertefull nevropati). ***Svært sjeldne (<1/10 000):*** Anafylaktiske reaksjoner. Forekomsten av systemiske hypersensitivitetsreaksjoner (inkl. generelt hudutslett, kløe, svetting, gastrointestinalt ubehag, angionevrotisk ødem, pusteproblemer, palpitasjon og blodtrykksfall) er svært sjelden, men kan være potensielt livstruende.
Overdosering/Forgiftning: Hypoglykemi kan utvikles i sekvensielle faser. ***Symptomer:*** Varierer fra matthet, sult, svette og kramper til bevisstløshet (insulinsjokk). ***Behandling:*** Ved mild hypoglykemi gis glukose eller sukkerholdige produkter oralt. Ved alvorlig hypoglykemi, der pasienten er blitt bevisstløs, injiseres glukose i.v. eller glukagon (0,5-1 mg) i.m. eller s.c. Glukose skal også gis i.v. hvis pasienten ikke reagerer på glukagon innen 10-15 minutter. Når pasienten igjen er ved bevisstheit, anbefales perorale karbohydrater for å forhindre tilbakefall. Se Giftinformasjonens anbefalinger A10A på www.felleskatalogen.no.
Egenskaper: *Virkningsmekanisme:* Insulin letter opptaket av glukose ved å binde seg til insulinreseptorer i muskel- og fettceller, og hemmer også utskillelsen av glukose fra leveren. Tid- og virkningsprofilen til insulin detemir er mindre variabel og derfor mer forutsigbar enn NPH-insulin. Den forlengede effekten av insulin detemir medieres både av sterke intermolekylære bindinger og av albuminbinding (sirkulerende og i vev) via fettsyren i sidekjeden. Insulin detemir fordeles langsommere til det perifere målvev enn NPH-insulin. Kombinasjonen av disse protraksjonsmekanismene gir en mer reproduserbar absorpsjon og virkningsprofil. *Absorpsjon:* Cmax oppnås etter 6-8 timer. Absolutt biotilgjengelighet er ca. 60%. Effekten varer opptil 24 timer avhengig av dosen. Ved administrering 2 ganger daglig vil steady state nås etter 2-3 doser. For doser i intervallet 0,2-0,4 E/kg, nås mer enn 50% av maks. effekt fra 3-4 timer og inntil ca. 14 timer etter administrering. Behandlingen er ikke forbundet med vektøkning ved type 1-diabetes og det er vist lavere dag til dag variasjon i fastende plasmaglukose sammenlignet med NPH-insulin. Det er vist en lavere risiko for mindre alvorlig nattlig hypoglykemi. Hos pasienter med type 2-diabetes behandlet med basalinsulin i kombinasjon med perorale antidiabetika er det vist at glykemisk kontroll (HbA1C) med insulin detemir er sammenlignbar med NPH-insulin og insulin glargin og forbundet med mindre vektøkning. Tillegg av Levemir til behandling med liraglutid og metformin viste forbedret glykemisk kontroll med få tilfeller av hypoglykemi (ingen alvorlige) og ingen vektøkning. Tillegg av liraglutid til behandling med Levemir med eller uten metformin viste forbedret glykemisk kontroll med vektreduksjon og få tilfeller av hypoglykemi (ingen alvorlige).
Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares ved 2-8°C (i kjøleskap). Holdes borte fra kjøleelementet. Skal ikke fryses. Beskyttes mot sterk varme og lys. Frosset insulin skal ikke brukes. Etter første gangs åpning eller medbrakt som reserve: Legemidlet skal ikke oppbevares i kjøleskap. Oppbevares <30°C i maks. 6 uker.
Pakninger og priser: 5 × 3 ml[1] (FlexPen ferdigfylt penn) kr 590,40. 5 × 3 ml[1] (Penfill sylinderamp.) kr 592,50.
Refusjon:
[1]A10A E05_2 Insulin detemir
Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 1 diabetes mellitus.
Refusjonskode:

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

Vilkår: (180) Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår behandlingsmålene til tross for optimal behandling med middels langtidsvirkende NPH-insulin på grunn av: - hyppige eller alvorlige nattlige følinger som skyldes insulinbruken - store blodsukkersvingninger som ikke gjør det mulig å oppnå akseptabel blodsukkerkontroll
(181) Behandling skal kun startes av spesialist i indremedisin, barnesykdommer eller ved sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet
Sist endret: 14.08.2015
Basert på SPC godkjent av SLV: 28.07.2015. Priser per august 2015

NO/LM/0915/0223

novo nordisk®

changing diabetes®

At Novo Nordisk we are changing diabetes. In our approach to develop treatments, in our commitment to operate profitably and ethically and in our search for a cure.

Levemir® *(insulin detemir)*

Ref 1. Nasjonale faglige retningslinjer. Diabetes – forebygging, diagnostikk og behandling. Oslo: Helsedirektoratet, 2009.
Se https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes-nasjonal-faglig-retningslinje-

NO/LM/0915/0223

novo nordisk®

changing diabetes®

At Novo Nordisk we are changing diabetes. In our approach to develop treatments, in our commitment to operate profitably and ethically and in our search for a cure.

Levemir® *(insulin detemir)*

Anemi og jernmangel ved kronisk hjertesvikt - betydning og behandling

Medikamentell behandling, kardial resynkroniseringsterapi og livsstilstiltak reduserer symptomer, sykelighet og dødelighet ved kronisk hjertesvikt. Men selv ved optimal behandling, vil mange pasienter fortsatt ha symptomer, redusert funksjonsnivå og begrenset prognose. Terapeutisk fokus bør også rettes mot komorbiditet. Anemi og jernmangel påvises hyppig ved hjertesvikt. Både anemi og jernmangel er relatert til hjertesvikt per se, til alvorlighetsgraden av hjertesvikt, og til prognose. Mens stimulering av erytropoesen ved anemi ikke har gitt sikre positive resultater, kan. intravenøs jerntilførsel bedre livskvalitet og funksjonsnivå ved jernmangel hos pasienter med kronisk hjertesvikt.

Av Rune Mo, Overlege dr.med. Klinikk for hjertemedisin, St. Olavs hospital, Trondheim

Rune Mo

Anemi ved hjertesvikt – forekomst, årsaker og utredning.
Anemi, definert av WHO som hemoglobin < 12 g/dl hos kvinner og < 13 g/dl hos menn, vil kunne påvises hos 25-40% av pasienter med kronisk hjertesvikt (1). Forekomsten øker med alvorlighetsgraden av svikt og kan påvises både ved redusert og bevart ejeksjonsfraksjon (3). Symptomer på anemi som dyspnoe og fatigue, vil være vanskelig å skille fra symptomer på hjertesvikt. Mens friske individer i noen grad kan kompensere for anemi, vil pasienter med hjertesvikt ha reduserte kompensasjonsmuligheter, fortrinnsvis på grunn av redusert evne til å øke hjerteminuttvolumet. Anemi er assosiert med redusert funksjonsnivå, lavere livskvalitet, hyppigere sykehusinnleggelser og økt mortalitet (4,5).

Mange forhold ved hjertesvikt kan bidra til anemi, slik som kronisk inflammasjon, økt plasmavolum, dårlig ernæringsstatus og jernmangel. ACE- hemmere står sentralt i behandlingen av hjertesvikt, men kan også hemme erytropoesen. Samtidig nyresvikt i et kardiorenalt syndrom, kan være forbundet med renal anemi. Anemi er et vesentlig klinisk funn, generelt såvel som ved hjertesvikt spesielt. Anemi kan være et uttrykk for annen alvorlig sykdom. Utredning er som regel indisert med tanke på slik bakenforliggende patologi, som i sin tur kan ha behandlingsmessig konsekvens.

Behandling av anemi ved hjertesvikt.
Årsaker til anemi som jern-, B12- eller folatmangel, må vurderes for spesifikk behandling. På samme måte skal utredning og behandling rettes mot sykdommer og tilstander med sekundær anemi. Ved anemi og hjertesvikt har vi begrenset dokumentasjon for blodtransfusjon, og ikke grunnlag for sterke anbefalinger. Med utgangspunkt i tilgjengelig kunnskap, anbefaler American College of Physicians en restriktiv holdning til transfusjon. Anbefalingen gjelder hospitaliserte pasienter med koronarsykdom uten at hjertesvikt nevnes spesielt. Mulig indikasjon for transfusjon gis ved hemoglobin under 7-8 g/dl (6). Hvis blod skal transfunderes ved hjertesvikt, må det samtidig tas hensyn til volumstatus.

Ved hjertesvikt og anemi uten påvisbar årsak, har det vært interesse for medikamenter som stimulerer erytropoesen. Flere mindre studier har rapportert gunstige effekter av slike medikamenter (7). Likevel viste en metaanalyse på 17 studier av erytropoese-stimulerende substanser ved hjertesykdom, hjertesvikt eller koronarsykdom, manglende klinisk gevinst så vel som økt risiko for tromboemboliske hendelser (8). Den største studien i denne sammenheng er RED-HF som inkluderte 2278 pasienter med systolisk hjertesvikt og hemoglobin 9.0 -12.0 g/dl (9). Pasientene ble randomisert til darbepoetin alfa med hemoglobin-mål på 13 g/dl eller til placebo. Det var ingen forskjell mellom behandlings- og placebogruppen i primært endepunkt som omfattet total død eller hospitalisering for hjertesvikt (50.7 vs. 49.6%). Mens forekomst av slag ikke var statistisk signifikant forskjellig (3,7 vs.2,7 %), var tromboemboliske hendelser hyppigere i behandlingsgruppen (13,5 vs. 10,0 %). Utvalgte resultater fra RED-HF er presentert i Tabell 1.

Retningslinjer og anbefalinger for anemi ved hjertesvikt.
Europeiske retningslinjer fra 2012 anmerker anemi som viktig komorbiditet ved hjertesvikt. Retningslinjene refererer til dokumenterte assosiasjoner til symptomer, funksjonsnivå, risiko for sykehusinnleggelse og mortalitet (10). Utredning av anemi anbefales, og årsaker bør behandles på vanlig måte. Det gis ingen anbefalinger om bruk av erytropoese-stimulerende medikamenter. I retningslinjer fra American College of Cardiology Foundation (ACCF) og American Heart Association (AHA) fra 2013 avstår en fra spesifikke anbefalinger om behandling av anemi ved hjertesvikt (7). Retningslinjene fra American College of Physicians tilråder altså en restriktiv holdning til transfusjoner og fraråder bruk av erytropoese-stimulerende medikamenter ved mild til moderat anemi og hjertesvikt (6).

Tabell 1. Resultater fra RED-HF*

	Darbepoetin alfa	Placebo	p
N	1136	1142	
Median alder (år)	72.0	71.0	n.s.
Kvinner (%)	40.3	42.6	n.s.
Hb ved inklusjon (g/dl)	11.1	11.2	n.s.
Hb etter behandling (g/dl)	13.0	11.5	< 0.001
Total død + hospitalisering for hjertesvikt (n)	576 (50.7%)	565 (49.5%)	0.87
Total død (n)	474 (41.7%)	458 (40.1%)	0.51
Hospitalisering for hjertesvikt (n)	314 (27.6%)	311 (27.2%)	0.92
Tromboemboliske hendelser (n)	153 (13.5%)	114 (10.0%)	0.009

*RED-HF som studerte effekten av darbepoetin alfa hos pasienter med anemi (Hb 9.0 -12.0 g/dl) og systolisk hjertesvikt i funksjonsklasse NYHA II-IV. Adaptert fra referanse (9).

Jernmangel ved hjertesvikt – forekomst, årsaker og utredning.
Jernmangel har tradisjonelt kun blitt vurdert hvis en har påvist anemi, men mye tyder på at jernmangel bør vurderes som selvstendig faktor. Som anemi, er jernmangel en av de vanligste komorbiditeter ved hjertesvikt. Jernmangel, med eller uten anemi, foreligger hos opptil 50% av pasienter med kronisk hjertesvikt, og forekomsten øker med økende NYHA-klasse (11). Selv hos pasienter med mild til moderat hjertesvikt, kan jernmangel påvises hos mer enn 30% (12). Forekomsten omfatter både absolutt jernmangel med lave jernlagre, og funksjonell jernmangel med lave nivåer av tilgjengelig jern (13). Dårlig ernæringsstatus med lavt peroralt jerntilbud, redusert intestinalt opptak , samt jerntap ved bruk av platehemmere eller antikoagulasjon, kan føre til utarming av jernlagrene og absolutt jernmangel. Hjertesvikt er samtidig forbundet med kronisk inflammasjon som kan binde jern og gi funksjonell jernmangel. I kliniske studier som refereres nedenfor, defineres jernmangel som ferritin < 100 ng/ml (absolutt jernmangel) eller ferritin 100- 299 ng/ml og transferrinmetning < 20 % (funksjonell jernmangel). En høy grenseverdi for ferritin ved absolutt jernmangel tar høyde for kronisk inflammasjon ved hjertesvikt. Jern har en sentral rolle i oksygentransport og i oksydativ metabolisme (14). Jernmangel vil derfor ha konsekvenser for funksjonsnivået generelt, samt for myokard og skjelettmuskulatur spesielt. Uavhengig av anemi, er jernmangel relatert til symptomer, redusert funksjonsnivå og mortalitet (11). Jernstatus kan ofte være ukjent hos pasienter med hjertesvikt (15). I europeiske retningslinjer anbefales derfor rutinemessig jerndiagnostikk (10).

Behandling av jernmangel ved hjertesvikt.
Mens det kun foreligger sparsomme data på peroral jerntilførsel ved hjertesvikt, har to større randomiserte studier på intravenøs jerntilførsel vist positive resultater på livskvalitet og funksjonsparametre (16,17). I FAIR-HF-studien (16) ble 459 pasienter med hjertesvikt i NYHA-klasse 2-3 og EF < 40-45% inkludert ved jernmangel definert som ovenfor. Dette var pasienter med og uten anemi (hemoglobin 9,5- 13,5 g/dl). Pasientene ble randomisert til placebo eller intravenøs tilførsel av 200 mg jernkarboksymaltose i.v. 1 gang per uke inntil jernlagrene var normale, og deretter 200 mg i.v. hver fjerde uke. Etter 24 uker rapporterte pasientene i behandlingsgruppen bedret livskvalitet, høyere NYHA-klasse og signifikant økt distanse ved 6-minutters gangtest (39 vs. 9 meter, p < 0.001). Resultatene var uavhengige av NYHA-klasse, EF og hemoglobin-nivå. Det var ikke forskjell mellom gruppene i mortalitet eller uheldige hendelser, og det kom ikke til alvorlige allergiske reaksjoner.

I CONFIRM-H F- studien (17) ble 304 pasienter med kronisk hjertesvikt, gjennomsnittsalder 70 år, NYHA- klasse 2-3, EF < 45% og påvist jernmangel, randomisert til jernkarboksymaltose i.v. eller placebo (0.9% NaCl). Jernmangel ble definert som angitt ovenfor. I kontrast til forrige studie som ga repeterte infusjoner, ble det i CONFIRM-HF gitt bolusinfusjoner med jern på 500-1000 mg i første behandlingsuke og eventuelt tillegg i uke 6 for å korrigere fortsatt jernmangel. I denne terapifasen ble det gitt mellom 500 og 2000 mg jern, og for de fleste pasientene kunne dette oppnås ved 1-2 infusjoner. Det primære endepunktet var 6-minutters gangdistanse etter 24 uker. Behandlingsgruppen økte gangdistansen med 18

> Anemi er en viktig komorbiditet ved hjerte-svikt

meter, mens placebo-gruppen opplevd et fall på 16 meter. Forskjellen mellom gruppene var statistisk signifikant og vedvarte i oppfølgingstiden på 52 uker. I tillegg kom behandlingsgruppen bedre ut i fatigue-score, selvrapportert helse og NYHA-klasse. Jerntilførsel ga også redusert hyppighet av sykehusinnleggelser med forverret hjertesvikt. Det ble ikke observert gruppeforskjeller med tanke på uheldige hendelser. Viktige funn fra CONFIRM-HF er summert i Tabell 2.

Fersk metaanalyse antyder effekt på sykehusinnleggelser og mortalitet.

Effekten av jerninfusjon på sykehusinnleggelser og mortalitet er så langt ikke dokumentert i enkeltstudier. Ved årets europeiske hjertemedisinske kongress i slutten av august, ble det imidlertid lagt frem en meta-analyse (18) basert på data fra FAIR-HF, CONFIRM-HF samt to mindre randomiserte og dobbelblindete studier, FER-CARS-01 (n=72) (19) og EFFICACY-HF (n= 35) (20). Verken pilotstudien FER-CARS-01 eller EFFICACY-HF, som ble avbrutt på grunn av rekrutteringsproblemer, er publisert på vanlig måte. Meta-analysen omfattet 504 pasienter i behandlingsgruppen og 335 pasienter i placebogruppen. Pasientene hadde systolisk hjertesvikt, en gjennomsnittsalder på 68 år, besto av ca 50% kvinner, var optimalt medikamentelt behandlet, og hadde et funksjonsnivå tilsvarende NYHA-klasse II-III. Hemoglobin var i gjennomsnitt 12 g/dl. Jernkarboksymaltose ble gitt intravenøst i en middeldose på 1679 mg. Det ble ikke påvist forskjeller i bivirkninger eller alvorlige hendelser mellom behandlings- og placebogruppene.

Det primære endepunktet, kardiovaskulær hospitalisering eller død, ble i behandlingsgruppen redusert med 41% (RR 0.59; 95% konfidensintervall 0,40-0,88; p = 0.009). I en analyse på tid til første hendelse (*time-to first-event*) var forskjellen mellom behandlings- og placebogruppene ikke statistisk signifikant (RR 0,70; 95% konfidensintervall 0,48–1,02; p= 0,062). Som det fremgår av tabell 3, var det også tildels signifikante, til dels ikke signifikante behandlingseffekter på andre, sekundære og kombinerte endepunkter. I forfatternes egen konklusjon, bør resultatene like fullt bekreftes i en randomisert studie med riktig design, tilstrekkelig størrelse og statistisk styrke.

Jernsubstitusjon – peroralt eller intravenøst?

Tradisjonelt korrigeres jernmangel peroralt (13, 21). Peroral jerntilførsel kan imidlertid være forbundet med gastrointestinale bivirkninger, og med det redusert compliance. Peroral jernsubstitusjon begrenses også av opptaket. Inntak av 100-200 mg jern som tabletter, vil gi et opptak av 20-30 mg jern. Ved hjertesvikt, kan intestinalt ødem og redusert blodstrøm gi ytterligere redusert opptak. Absorpsjonen er best i surt miljø, og jerntabletter anbefales gjerne tatt sammen med vitamin-C. Protonpumpehemmere og H2-blokkere kan på samme grunnlag hemme opptaket. Peroralt jerntilskudd krever generelt også lang behandlingstid for å korrigere jernlagrene og vil ofte være utilstrekkelig ved blødning, nyresykdom eller malignitet. Med tanke på klinisk evidens, foreligger det i dag ikke studier på peroral jerntilførsel ved hjertesvikt og jernmangel (13). RONOUT-studien (NCT02188784) er imidlertid underveis og skal analysere effekten av peroralt jerntilskudd på maksimalt O2-opptak i pasientgruppen. Intravenøst kan en tilføre opptil 1000 mg jern daglig og med det korrigere jernmangel hos de fleste pasienter ved én infusjon (22). Generelt refereres få komplikasjoner med de nye jernformuleringene som gis intravenøst. Alvorlige bivirkninger er rapportert i en frekvens på mindre enn 1: 200 000 infusjoner. Likevel skal en både for eldre og moderne jernforbindelser være oppmerksom på muligheten for allergiske reaksjoner ved infusjon og ivaretaanafylaksiberedskap. Det anbefales 30-minutters observasjon etter behandling. Umiddelbare bivirkninger kan være feber, artralgier, flushing og myalgier. Ved aktive infeksjoner frarådes intravenøs jerntilførsel. Jern intravenøst ikke gir økt infeksjonsrisiko.

Retningslinjer og anbefalinger for jernmangel ved hjertesvikt.

Det foreligger altså dokumentasjon på symptomatisk effekt av i.v. jerntilførsel ved kronisk hjertesvikt og jernmangel. Den ferske meta-analysen som er referert ovenfor, antyder også at i.v. jerntilførsel kan redusere sykehusinnleggelser og død. Data på morbiditet og mortalitet mangler likevel i stor grad. I tillegg er ikke langtidseffekter og sikkerhet ved behandling kjent ut over et år. Europeiske retningslinjer fra 2012 (10) sier at jernbehandling kan vurderes hos pasienter med kronisk hjertesvikt, uten at det gis klare anbefalinger. De amerikanske retningslinjene fra 2013 (7) gir heller ingen anbefalinger i denne sammenheng. En nylig publisert lederartikkel i European Heart Journal (23) drøfter hvilken status i.v. jerntilførsel har i dag. Drøftingen har ikke form av en anbefaling, men konkluderer med at jern i.v. nå kan vurderes hos pasienter som fortsatt er symptomatiske på tross av all medikamentell og instrumentell behandling som har etablerte anbefalinger.

Tabell 2. Utvalgte funn fra CONFIRM-HF*

	Jern	Placebo	p
N	150	151	
6-minutters gangtest (m)	20	- 22	<0.001
Fatigue score (poeng)	- 1.0	-0.2	< 0.001
KCCQ (poeng)	7.4	2.5	< 0.05
EQ-5D (poeng)	7.6	2.4	0.002
Hospitalisering for hjertesvikt (n)	10	32	0.009
Total død (n)	12	14	0.77

KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions
*Utvalgte funn fra CONFIRM-HF. Effekt av jernkarboksymaltose i.v. etter 36 ukers oppfølging hos pasienter med systolisk hjertesvikt og jern-mangel. Resultatene er angitt som endringer fra baseline (6-minutters gangtest, Fatigue score, KCCQ, EQ-5D) eller absolutte tall (hospitalisering, død). Adaptert fra referanse (17).

Tabell 3. Hospitalisering og død ved i.v. tilførsel av jernkarboksymaltose hos pasienter med systolisk hjertesvikt. Meta-analyse, fra referanse (18)

Hendelser	Jern	Placebo	Rate ratio	p
	(n=504)	(n=335)	(95% KI)	
KV hospitalisering og død	69 (23,0%)	92 (40,9%)	0,59 (0,40–0,88)	0,009
Hjertesvikt hospitalisering og KV død	39 (13,0%)	60 (26,7%)	0,53 (0·33–0·86)	0,011
KV hospitalisering og total død	71 (23,7%)	94 (41,8%)	0,60 (0·41–0·88	0,009
Hjertesvikt hospitalisering og total død	41 (13,7%)	62 (27,6%)	0,54 (0·34–0·87)	0,011
Total hospitalisering og død	108 (36,1%)	118 (52,5%)	0,73 (0·52–1·01)	0,060
Hjertesvikt hospitalisering	22 (7,3%)	43 (19,1%)	0,41 (0·23–0·73)	0,003
KV hospitalisering	52 (17,4%)	75 (33,3%)	0,54 (0·36–0·83)	0,004
Total hospitalisering	89 (29,7%)	99 (44,0%)	0,71 (0·50–1·01)	0,056

KV: Kardiovaskulær. KI: Konfidensintervall.

Sammenfatning..

Anemi og jernmangel forekommer hyppig og er relatert til symptomer, morbiditet og mortalitet ved kronisk hjertesvikt. Begge tilstander er viktige komorbide forhold som bør påvises og utredes med tanke på bakenforliggende og eventuelt behandlingstrengende patologi. Spesifikk behandling av anemi med erytropoese-stimulerende medikamenter er ikke anbefalt på grunn av negative studieresultater. Peroral jernsubstitusjon kan være forbundet med praktiske problemer og har så langt ingen dokumentasjon ved jernmangel og hjertesvikt. På den annen side kan i.v. jerntilførsel i samme pasientgruppe gi gunstige symptomatiske effekter. På tross av positive resultater i en nylig publisert meta-analyse, gir dagens kunnskapsnivå ikke grunnlag for endelige konklusjoner vedrørende effekt av i.v. jerntilførsel på sykehusinnleggelser og mortalitet.

Interessekonflikt: Forfatteren har mottatt forelesningshonorar fra Vifor Pharma.

Referanser

1. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcome. Circulation 2003; 107:223.
2. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients, a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2008; 52:818–27.
3. Von Haehling S, van Veldhuisen DJ, Roughton M, et al. Anaemia among patients with heart failure and preserved or reduced ejection fraction: results from the SENIORS study. Eur J Heart Fail. 2011; 13:656–63.
4. Kalra PR, Bolger AP, Francis DP, et al. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men. Am J Cardiol. 2003;91:888–91.
5. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. Circulation.2006;113:986–94.
6. Quaseem A, Humphrey LL, Fitterman N et al. Treatment of anemia in patients with heart disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2013; 159: 770.
7. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. Circulation. 2013;128:e240-e327.
8. Kansagara D, Dyer E, Englander H, et al. Treatment of anemia in patients with heart disease: a systematic review. Ann Intern Med 2013; 159:746.
9. Swedberg K, Young JB, Anand IS et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. N Engl J Med 2013; 368: 1210-1219.
10. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J 2012. 33: 1787-1847.
11. Klip IT, Comin-Colet J, Voors A et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. Am Heart J 2013; 165:575-582
12. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. Eur Heart J 2010: 31:1872-1880.
13. McDonagh T & Macdougall IC. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? Eur J Heart Failure 2015: 17:248-262.
14. Cohen-Solal A., Leclerque C, Deray G, et al. Iron deficiency: an emerging therapeutic target in heart failure Heart 2014;100:1414-1420
15. Silverberg et al. The missed opportunities to diagnose and treat iron deficiency in patients hospitalized with heart failure Int J of Cardiology 2013: 168(3):2164-66.
16. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med 2009;361:2436–2448.
17. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al.: Benficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron defiency. Eur Heart J. 2015 Mar 14;36(11):657-68.
18: Ferric carboxymaltose in iron deficient heart failure patients: a metaanalysis of individual-patient data from randomised clinical trials Anker SD , Kirwan B, van Veldhuisen DJ , Filippatos G et al. Moderated poster, ESC London, 30.08.15.
19. FER-CARS-01. Pilotstudie presentert i FDA Advisory Committee Briefing Document, Drug Safety and Risk Management Committee February 1, 2008 . http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4337b1-01-FDA.pdf
20: Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity and cardiac function in patients with iron deficiency and chronic heart failure (EFFICACY-HF). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00821717 (studien ble avbrutt på grunn av rekrutteringsproblemer).
21. Mor C, Fedele F, Vasko P, et al.: Diagnosis and treatment of iron deficiency and anemia in chronic heart failure: current practice in four European countries. Circulation 2011. 124: A14991.
22. Ferinject®. Summary of product characteristics. Vifor Int. Inc. St. Gallen. Switzerland.
23. Brunner-La Rocca & Crijns. Iron i.v. in heart failure: ready for implementation? Eur Heart J 2015. 36: 645-647.

▼ Ferinject «Vifor France SA»
Jernpreparat.
ATC-nr.: B03A C

INFUSJONS-/INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning 50 mg/ml: *1 ml inneh.:* Jern(III)karboksymaltose tilsv. jern 50 mg, natriumhydroksid (for pH-justering, tilsv. natrium opptil 5,5 mg (0,24 mmol)), saltsyre (for pH-justering), vann til injeksjonsvæsker. **Indikasjoner:** Behandling av jernmangel når orale jernpreparater er uten virkning eller ikke kan brukes. Diagnosen må baseres på laboratorieprøver. **Dosering:** Pasienten skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på overfølsomhetsreaksjoner under og etter hver administrering. Skal kun administreres når personell som er opplært i å vurdere og behandle anafylaktiske reaksjoner er i umiddelbar nærhet, og når komplett gjenopplivingsutstyr er tilgjengelig. Pasienten bør observeres for bivirkninger i minst 30 minutter etter hver injeksjon. **Bestemmelse av kumulativ jerndose:** Bestemmes på bakgrunn av pasientens kroppsvekt og hemoglobinnivå (Hb), og må ikke overskrides. Tabell 1. Kumulativ jerndose:

Hb (g/dl)	Kroppsvekt 35-<70 kg	Kroppsvekt ≥70 kg
<10	1500 mg	2000 mg
≥10	1000 mg	1500 mg

Kumulativ jerndose på 500 mg må ikke overskrides ved kroppsvekt <35 kg. For overvektige skal et normalt forhold mellom kroppsvekt/blodvolum antas ved bestemmelse av jernbehovet. Ved Hb-verdi ≥14 g/dl skal det gis en initial dose på 500 mg jern, og jernparametre kontrolleres før gjentatt dosering. Etter jernmetning bør regelmessige vurderinger foretas for å kontrollere at jernnivåene korrigeres og opprettholdes. **Maks. tolerert engangsdose:** Engangsdose av Ferinject bør ikke overskride 1000 mg jern (20 ml) pr. dag. Administrer ikke 1000 mg jern (20 ml) oftere enn 1 gang i uken. **Spesielle pasientgrupper:** *Hemodialyseavhengig kronisk nyresykdom:* En enkel maks. daglig injeksjonsdose bør ikke overstige 200 mg hos hemodialyseavhengige pasienter med kronisk nyresykdom. *Barn <14 år:* Ikke studert og bruk anbefales derfor ikke. **Tilberedning:** Skal kun fortynnes ved intravenøst infusjon, se Administrering. Skal ikke fortynnes ved bolusinjeksjon og dialyse. Bruk bare hetteglass uten bunnfall, og med homogen oppløsning. Hvert hetteglass er kun ment for engangsbruk. Ved fortynning må ikke det brukes andre typer intravenøse fortynningsoppløsninger eller terapeutiske stoffer enn steril 9 mg/ml natriumkloridoppløsning, da dette kan føre til utfelling og/eller interaksjon. Kompatibiliteten med beholdere laget av annet enn polyetylen og glass er ukjent. **Administrering:** Skal kun administreres i.v. ved ufortynnet bolusinjeksjon eller ufortynnet under en hemodialysesekvens gjennom dialysatoren, eller fortynnet ved infusjon. *Må ikke administreres s.c. eller i.m. I.v. injeksjon:* Opptil 1000 mg jern (opptil maks. 15 mg/kg kroppsvekt) kan administreres via i.v. injeksjon av ufortynnet oppløsning. Ingen forskrevet administreringstid for doser på opptil 200 mg jern. Injeksjonshastighet 100 mg/minutt for doser >200 mg og opptil 500 mg jern. *For doser >500 mg og opptil 1000 mg jern skal Ferinject administreres i løpet av 15 minutter. I.v. infusjon:* Kan administreres fortynnet via i.v. infusjon opptil en maks. engangsdose på 1000 mg jern (opptil maks. 20 mg/kg kroppsvekt). Ferinject må kun fortynnes i steril 9 mg/ml natriumkloridoppløsning iht. Tabell 2.

Ferinject	Jern	Maksimal mengde steril 9 mg/ml natriumkloridoppløsning	Minimum administrasjonstid
2 til 4 ml	100 til 200 mg	50 ml	-
≥4 til 10 ml	≥200 til 500 mg	100 ml	6 minutter
≥10 til 20 ml	≥500 til 1000 mg	250 ml	15 minutter

Av stabilitetsårsaker er fortynninger under 2 mg jern/ml ikke tillatt.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Kjent alvorlig overfølsomhet for andre parenterale jernpreparater. Anemi som ikke er knyttet til jernmangel, f.eks. annen mikrocytisk anemi. Tegn på jernoverskudd eller forstyrrelser i utnyttelsen av jern. **Forsiktighetsregler:** Parenteralt administrerte jernpreparater kan gi overfølsomhetsreaksjoner, inkl. alvorlige og potensielt dødelige anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner. Overfølsomhetsreaksjoner etter tidligere bivirkningfrie doser av parenterale jernkomplekser er også rapportert. Risikoen er økt ved kjent allergi, inkl. legemiddelallergi, herunder tidligere alvorlig astma, eksem eller annen atopisk allergi. Pasienter med immunitets- eller inflammatoriske tilstander (f.eks. systemisk lupus erythematosus, revmatoid artritt) har også økt risiko for overfølsomhetsreaksjoner. Ferinject skal kun administreres når personell som er opplært i å vurdere og behandle anafylaktiske reaksjoner er i umiddelbar nærhet, og når komplett gjenopplivingsutstyr er tilgjengelig. Pasienten bør observeres for bivirkninger i minst 30 minutter etter hver injeksjon. Behandlingen må stoppes umiddelbart ved overfølsom-hetsreaksjoner eller tegn på intoleranse under administreringen. Utstyr for hjerte-/åndedretts-gjenopplivning og utstyr for håndtering av akutte anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner skal være tilgjengelig, inkl. en injiserbar 1:1000-adrenalinoppløsning. Ytterligere behandling med antihistaminer og/eller kortikosteroider skal gis ved behov. Ved funksjonsforstyrrelse i leveren skal parenteralt jern kun administreres etter en grundig nytte-/risikovurdering. Parenteral jernadministrering skal unngås hos pasienter med hepatisk funksjonsforstyrrelse der jernoverskudd er en utløsende faktor, spesielt ved Porphyria Cutanea Tarda (PCT). Grundig overvåkning av jernstatus anbefales for å unngå jernoverskudd. Sikkerhetsdata er ikke tilgjengelig for hemodialyseavhengige kroniske nyrepasienter som får enkeltdoser >200 mg jern. Parenteralt jern må brukes med forsiktighet ved akutt eller kronisk infeksjon, astma, eksem eller atopiske allergier. Det anbefales at administreringen avbrytes ved pågående bakteriemi. Ved kronisk infeksjon må det foretas en nytte-/risikovurdering, der undertrykking av erytropoiese tas i betraktning. Det skal utvises forsiktighet for å unngå paravenøs lekkasje ved administrering. Paravenøs lekkasje kan føre til hudirritasjon og potensielt langvarig brun misfarging på injeksjonsstedet. Ved paravenøs lekkasje må administreringen avbrytes øyeblikkelig. 1 ml ufortynnet Ferinject inneholder opptil 5,5 mg (0,24 mmol) natrium. Dette må tas i be-traktning for pasienter på saltfattig diett. Administrer ikke 20 ml (1000 mg jern) som injeksjon eller infusjon mer enn 1 gang i uken. **Interaksjoner:** Opptaket av oralt jern reduseres ved samtidig bruk av parenteralt jern. Oral jernbehandling (om nødvendig) bør derfor ikke startes før minst 5 dager etter siste Ferinject-injeksjon. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen kliniske data fra bruk til gravide. Grundig nytte-/risikovurdering er påkrevd før bruk under graviditet, og preparatet skal ikke brukes under graviditet med mindre det er strengt nødvendig. Jernmangel som oppstår i løpet av 1. trimester kan i mange tilfeller behandles med oralt jern. Behandling med Ferinject bør begrenses til 2. og 3. trimester, hvis fordelen anses å oppveie potensiell risiko for både mor og foster. Dyredata tyder på at jernet kan trenge gjennom morkaken, og at bruken av preparatet under graviditet kan ha innvirkning på skjelettutviklingen av fosteret. *Amming:* Overgang i morsmelk er ubetydelig (≤1%). Med grunnlag i begrenset informasjon fra ammende er det usannsynlig at preparatet utgjør en risiko for det diende barnet. *Fertilitet:* Ingen data tilgjengelig. Fertiliteten er uberørt i dyrestudier.

Bivirkninger: ***Vanlige (≥1/100 til <1/10):*** *Gastrointestinale:* Kvalme. *Hjerte/kar:* Hypertensjon *Nevrologiske:* Hodepine, svimmelhet. *Stoffskifte/ernæring:* Hypofosfatemi. *Undersøkelser:* Økt ALAT. *Øvrige:* Reaksjoner på injeksjonsstedet. ***Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):*** *Gastrointestinale:* Oppkast, dyspepsi, magesmerter, forstoppelse, diaré. *Hjerte/kar:* Takyardi, hypotensjon, rødming. *Hud:* Pruritus, urticaria, erytem, utslett. *Immunsystemet:* Overfølsomhet. *Luftveier:* Dyspné. *Muskel-skjelettsystemet:* Myalgi, ryggsmerter, artralgi, muskelspasmer. *Nevrologiske:* Parestesi, dysgeusi. *Undersøkelser:* Økt ASAT økt γ-GT, økt laktatdehydrogenase i blodet, økt alkalisk fosfatase i blodet. *Øvrige:* Pyreksi, fatigue, brystsmerter, perifert ødem, frysninger. **Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):** *Gastrointestinale:* Flatulens. *Hjerte/kar:* Flebitt, synkope, presynkope. *Hud:* Angioødem, blekhet, ansiktsødem. *Immunsystemet:* Anafylaktoide reaksjoner. *Luftveier:* Bronkospasme. *Nevrologiske:* Bevisstløshet. *Psykiske:* Angst. *Øvrige:* Frostanfall, sykdomsfølelse.

Overdosering/Forgiftning: Administrering i mengder som overskrider mengden nødvendig for å korrigere jernmangel på tidspunktet for administrering, kan føre til akkumulering av jern i lagrene, noe som etter hvert kan føre til hemosiderose. Overvåkning av jernparametre som serumferritin og transferrinmetning kan bidra til å gjenkjenne jernakkumulering. Jernakkumulasjon skal behandles i samsvar med standard medisinsk praksis, f.eks. kan bruk av jernchelator vurderes. Se Giftinformasjonens anbefalinger B03A C side d.

Pakninger og priser (maks AUP): 2 ml (hettegl.) 145784, 321,30 kr.
10 ml (hettegl.) 145806, 1394,00 kr. 20 ml (hettegl.) 400244, 2746,80 kr.

Basert på SPC godkjent av SLV: 17.10.2014

NO/FER/15/0021

Jernmangel er en vanlig og alvorlig komorbiditet ved kronisk hjertesvikt.[1]

Flere studier viser at jernmangelen fører til forverret livskvalitet og svekket fysisk funksjonsevne – uavhengig av forekomst av anemi.[2-6] Med Ferinject (jernkarboksymaltose) kan du raskt fylle på jerndepotene.

▼ ferinject® ferric carboxymaltose

Fyller raskt på jerndepotene

Referanser: 1. Klip et al. Am Heart J. 2013 Apr;165(4):575–582. **2.** Ponikowski et al. Eur Heart J. 2015 Mar;36(11):657-68. **3.** Comín-Colet et al. Eur J Heart Fail. 2013;15:164–72. **4.** Jankowska et al. J Cardiac Fail 2011;17:899–906. **5.** Okonko DO et al. J Am Coll Cardiol 2011;58:1241–51. **6.** Anker et al. NEJM 2009;361:2436–2448.

NO/FER/15/0022

Vifor Pharma Torshamnsgatan 30 A • SE-164 40 Kista • Sweden • Tlf. +46 (0)8-558 066 00 • info.nordic@viforpharma.com • www.viforpharma.com

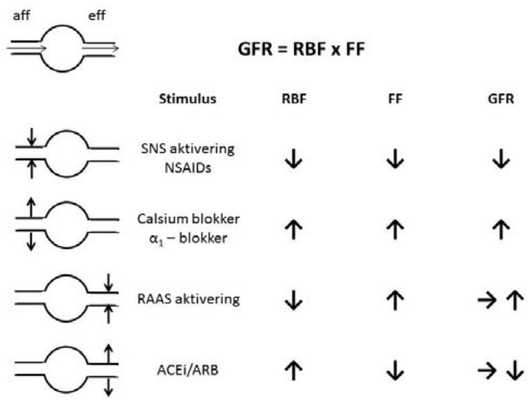
Nyresykdom og hjertesvikt

Flertallet av pasienter med kronisk hjertesvikt har samtidige tegn på kronisk nyresykdom. På tross av dette er nyrepasienter systematisk ekskludert fra studiene som har lagt grunnlag for moderne hjertesviktbehandling. Økt bevissthet hos behandlere, god pasientopplæring og samarbeid mellom kardiologer og nefrologer kan bidra til en bedret håndtering av en sårbar pasientgruppe.

Av Bård Waldum-Grevbo, MD, PhD, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo og Nyremedisinsk avdeling, Oslo Universitetssykehus Ullevål

Bård Waldum-Grevbo

Nyresykdom og hjertesykdom er tett forbundet i det kardiorenale syndrom. Sykdom i det ene organsystemet påvirker funksjon, og kan initiere sykdomsprosesser i det andre. Hver fjerde pasient som hospitaliseres med forverring av hjertesvikt, opplever fall i glomerulær filtrasjonsrate (GFR) under oppholdet. Forverring av nyrefunksjonen er i slike tilfeller en sterk uavhengig prediktor for in-hospital og 1 års mortalitet (1). Ved kronisk hjertesvikt har de fleste pasientene samtidig nyresykdom (2) (Tabell 1). Både redusert glomerulær filtrasjonsrate (GFR) og unormal albuminutskillelse i urinen er sterke prognostiske markører i denne pasientgruppen (3, 4). På tross av at organsystemene er så tett knyttet sammen har nyrepasienter systematisk blitt ekskludert fra de store studiene som har lagt grunnlaget for moderne hjertesviktbehandling. Tilgjengelige data indikerer at pasienter med redusert nyrefunksjon har samme relative risikoreduksjon av etablert hjertesviktbehandling som nyrefriske. Likevel, er behandlingsnihilisme på grunn av mangel på evidens og frykt for å påføre pasienten ytterligere nyrefunksjonsnedsettelse og andre uheldige effekter av behandling, være medvirkende til den høye sykelighet og dødelighet hos kardiorenale pasienter.



Figur 1: GFR er et produkt av renal blodgjennomstrømming (RBF) og filtrasjonsfraksjon (FF) i glomeruli. Ulike stimuli regulerer vasomotorisk tonus i afferent (aff) og efferent (eff) arteriole og påvirker RBF og FF, og som en konsekvens GFR.

Forklaringer på forkortelser brukt i figuren: NSAIDs: non-steroide antiinflammatoriske medikamenter, Ca blokker: calcium blokker, α1 blokker: alfa-1 symatikoadrenerg blokker, RAAS: renin-angiotensin-aldosteron systemet, ACEi: ACE hemmer, ARB: AII blokker.

Årsak til nyresykdom hos hjertesviktpasienter

GFR er et produkt av renal blodgjennomstrømming og filtrasjonsfraksjonen i glomeruli. Filtrasjonsfraksjonen bestemmes av det intraglomerulære trykket og påvirkes av endret tonus i den afferente (tilførende) og efferente (fraførende) arteriole. Sammen med retensjon av salt og vann, er nevroendokrin aktivering en sentral mekanisme ved hjertesvikt og innebærer aktivering av det sympatiske nervesystemet (SNS) og renin-angiotensin-aldosterion systemet (RAAS) som de viktigste. Begge systemene virker som potente vasokonstriktorer i nyren: SNS virker vasokonstringerende hovedsaklig på den afferente arteriole, mens antiotensin-II virker konstringerende på den efferente arteriole (Figur 1). Resultatet vil være dramatisk redusert renal blodgjennomstrømming ved alvorlig hjertesvikt. Redusert renal blodgjennomstrømming, sammen med økt venetrykk på grunn av væskeretensjon, er ansett som de viktigste utløsende faktorene til en ugunstig cytokinrespons og hypoksisk tubulær skade, og som fører til progredierende tap av nyrefunksjon både ved akutt og kronisk hjertesvikt (5).

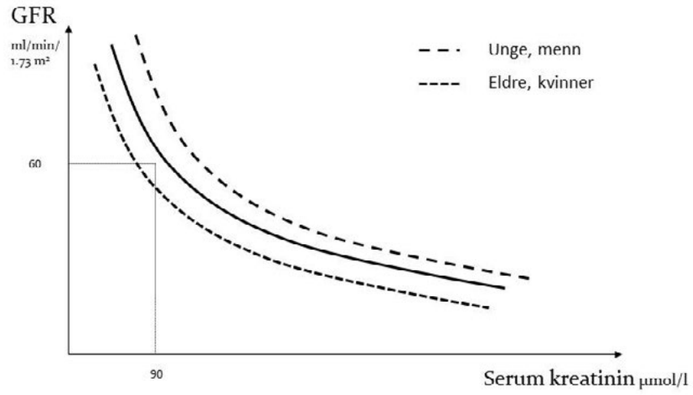
Hvordan påvise nyresykdom?

GFR brukes som mål for nyrefunksjon. GFR kan ikke måles direkte, vi er avhengig av å kunne estimere GFR ved å måle nivået av markører som samvarierer med GFR. Serum-kreatinin har lenge vært brukt som markør for nyrefunksjon. Kreatinin produseres i en fast rate av muskelceller, filtreres fritt i glomeruli og sekreres til en viss grad i tubulisystemet. Stigende kreatinin er derfor et resultat av fallende GFR, men stigningen er ikke lineær i forhold til GFR (Figur 2).
Serum kreatinin vil i tillegg være avhengig av muskelmasse. Siden de fleste pasienter med hjertesvikt er eldre og har lav muskelmasse, vil GFR ofte allerede være mer enn halvert på det tidspunktet nivået stiger over referanseverdien. Serum kreatinin er derfor en lite sensitiv markør for nyresykdom hos hjertesviktpasienter. Utarbeidelsen av formler for å estimere GFR ut fra serummarkører som kreatinin, hvor man tar hensyn til etnisitet, kjønn og alder, har bidratt til en bedre kategorisiering av nyrefunksjonen. Forbedringer av formlene gjør at vi stadig får bedre anslag for GFR nivå selv i de nær normale områdene.

Utover estimert GFR er albuminutskillelse i urinen den viktigste markøren for å påvise nyresykdom hos hjertesviktpasienter. En forøket albuminutskillelse i urinen undersøkes enklest og best med albumin/kreatinin ratio i sporturin, helst morgenurin. Persisterende forhøyet albuminutskillelse i urinen er en tidlig markør på nyreskade; også ved hjertesvikt, og en sterk prediktor for død; uavhengig av GFR (6).

Hvordan skal hjertesviktpasienter med nyresykdom behandles?

Pasienter med moderat og alvorlig redusert nyrefunksjon (GFR < 30-45 ml/min/1,73 m2) har systematisk blitt ekskludert fra studiene som har lagt grunnlaget for moderne hjertesviktbehandling. Man mangler derfor i stor grad evidens for hvordan hjertesviktpasienter med samtidig redusert nyrefunksjon best skal behandles. Selv om substudier har vist at pasienter med moderat redusert nyrefunksjon har minst like god effekt av β-blokkere, hemmere av renin-angiotensin systemet og mineralkortikoide reseptoragonister, som de som har normal nyrefunksjon, har hjertesviktpasienter med redusert nyrefunksjon mindre sannsynlighet for å få slik behandling (2). Behandlingsnihilisme er en sannsynlig medvirkende årsak til den dårlige



Figur 2: Forholdet mellom serum kreatinin og glomerulær filtrasjonsrate (GFR) er ikke lineært og er avhengig av muskelmasse. Hjertesviktpasienter som ofte har liten muskelmasse, kan derfor ha betydelig redusert nyrefunksjon allerede når serum kreatinin er innenfor laboratoriets referanseområde.

Evidensgrunnlaget for aktuelle terapeutiske tiltak

Figur 2 oppsummerer evidensgrunnlaget for moderne hjertesviktbehandling i lys av pasientens nyrefunksjon. Forenklet kan dataene oppsummeres med at all hjertesviktbehandling som er dokumentert hos nyrefriske, ser ut til å gi tilsvarende relativ risikoreduksjon hos de med moderat redusert nyrefunksjon. I og med at nyresyke har en høyere absolutt risiko for død, kan denne pasientgruppen profittere ekstra godt av anbefalt behandling. Risikoen for uønskede bivirkninger og dekompensert nyresvikt øker imidlertid dramatisk ved fallende GFR og disse pasientene må følges opp ekstra nøye. Svært få studier er gjort på pasienter med GFR under 30 ml/min/1,73 m2, evidensgrunnlaget hos disse pasientene er derfor svært sparsomt. Dette tilsier imidlertid ikke at pasientene ikke har nytte av behandlingen.

Farmakokinetiske perspektiver

Mange medikamenter er avhengige av renal utskillelse. Dosereduksjon i forhold til GFR er derfor anbefalt ved flere medikamenter, inkludert ACE-hemmere. Renal utskillelse av medikamenter er derimot ikke kun bestemt av GFR. Endret tubulær sekresjon og reabsorpsjon av medikamenter og metabolitter som følge av tubulære forstyrrelser reflekteres ikke nødvendigvis av GFR. I tillegg kan nyresykdom påvirke absorpsjon, distribusjonsvolum og proteinbinding av medikamenter på grunn av forstyrrelser i væskebalanse og syre-base balanse (7). Å tilstrebe tradisjonelt anbefalte måldoser er derfor ikke alltid realistisk hos kardiorenale pasienter. Optimal dose hos pasienter med nyresykdom skal derfor defineres individuelt som den til enhver tid høyeste tolererte dose.

Sårbarhet

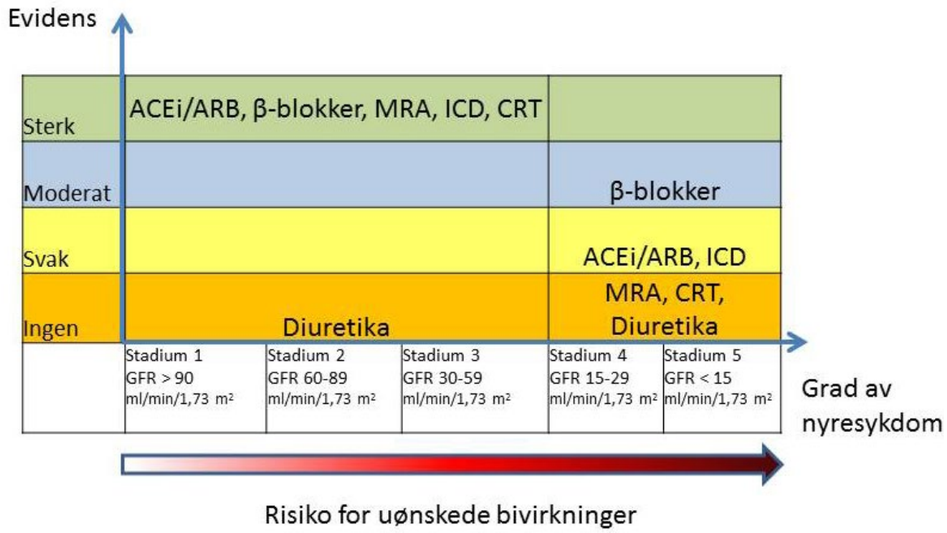
Kardiorenale pasienter med kombinert hjertesvikt og nyresykdom balanserer på en smal egg, hvor stimuli som for andre pasienter er ufarlige, kan true balansen mellom adekvat organ perfusjon og organ stuvning. Å balansere den kardiorenale pasienten i det daglige krever en dynamisk tett oppfølging

> Behandlings-nihilisme er medvirkende til høy sykelighet og dødelighet hos kardiorenale pasienter

> All hjertesviktbehandling som er dokumentert hos nyrefriske, ser ut til å gi tilsvarende relativ risikoreduksjon hos de med moderat redusert nyrefunksjon

og god pasientopplæring. Man skal tilstrebe adekvate doser av dokumenterte hjertesviktmedisiner, samtidig må man sikre god nyregjennomblødning og opprettholdelse av GFR. Pasienten må selv ha kunnskap om at varmt vær, febersykdom, lite væskeinntak eller diareepisoder gir risiko for et fall i nyregjennomblødning og forverring av nyrefunksjonen. Risikoen øker med økende alder og alvorlighet av hjertesvikt. Pasienten bør i en slik situasjon selv kunne vurdere reduksjon av diuretika, halvering eller midlertidig å slutte med RAAS-hemmende medisiner. Pasientene må også forstå behovet for en rask blodprøvekontroll i etterkant av slike hendelser. Pasientens behandler må samtidig ha etablert beredskap for å kunne ta imot pasientens henvendelse på kort varsel for å vurdere dynamiske endringer i medikasjon for å bevare pasientens likevekt. Bruk av potente medisiner til en slik sårbar populasjon uten adekvate rutiner for å kontrollere at pasienten tolererer behandlingen, vil kunne føre til alvorlige dekompenseringer. Konsekvensen kan bli at pasientene blir fratatt mulighet til potensielt livsviktig behandling

Nytte av BNP/NT Pro-BNP ved samtidig nyresykdom B-type natriuretisk peptid (BNP) og avspaltingsproduktet fra pro-



Figur 3. Evidensgrunnlag for effekt av etablert hjertesviktbehandling på dødelighet i forhold til stadier av kronisk nyresykdom.

Anbefalt hjertesviktbehandling har god dokumentasjon på effekt også hos pasienter med nyresykdom og GFR over 30 ml/min/1,73 m2. Ved GFR lavere enn 30 ml/min/1,73 m2 er det mangel på studier, men ingen data som tyder på dårligere effekt av behandling. Risiko for uønskede bivirkninger øker derimot med fallende GFR og dette fordrer tettere oppfølging og god pasientopplæring (2).

> Å balansere den kardiorenale pasienten i det daglige krever en dynamisk tett oppfølging og god pasientopplæring

hormonet, N-terminal Pro BNP (NT-ProBNP), er viktige biomarkører for å diagnostisere og monitorere pasienter med hjertesvikt. Epidemiologiske studier viste tidlig at pasienter med redusert nyrefunksjon hadde forhøyede verdier av BNP/NT-ProBNP uten objektive tegn til kardiovaskulær sykdom (8, 9). BNP/NT-ProBNP elimineres delvis i nyrene, og oppfatningen blant både kardiologer og nefrologer har vært at forhøyede verdier av biomarkørene hos pasienter med nyresykdom, er et resultat av akkumulering.

På den annen side opptrer økt risiko for kardiovaskulær sykdom tidlig i utviklingen av kronisk nyresykdom (10). Vaskulære endringer med økt karstivhet (11) og tegn til myokarddysfunksjon og interstitiell fibrose (12) er påvist hos nyrepasienter selv i tidlige stadier (GFR < 50 ml/min/1,73 m2). Forhøyede nivåer av BNP/NT-ProBNP, og Troponin-T, hos pasienter med nyresykdom kan derfor gjenspeile subkliniske kardiale forandringer, og ikke entydig reflekterer akkumulering. I den norske hjertesviktpopulasjonen fant vi at høye nivåer av BNP/NT-ProBNP predikerte 2-års overlevelse, uavhengig av nyrefunksjonen (13). Vi konkluderte med at BNP/NT-ProBNP reflekterer kardiovaskulær status på prøvetakingstidspunktet uavhengig av nyrefunksjon, og at prøven gir viktig informasjon sammen med GFR nivå, som en prognostisk markør hos hjertesviktpasienter.

Oppsummering

Samtidig nyresykdom er svært vanlig hos pasienter med hjertesvikt. Redusert nyrefunksjon er en viktig prognostisk faktor hos disse pasientene. Manglende evidens og frykt for å forverre nyresykdommen ytterligere, bidrar til at pasienter med hjertesvikt og samtidig nyresvikt i mindre grad blir tilbudt dokumentert hjertesviktbehandling. Dette er sannsynligvis medvirkende til pasientgruppens dårlige prognose. Økt bevissthet hos behandlere, god pasientopplæring og samarbeid mellom kardiologer og nefrologer kan bidra til en bedret håndtering av en sårbar pasientgruppe.

Tabell 1. Definisjon og prevalens av kronisk nyresykdom hos pasienter med hjertesvikt

CKD stadium	Definisjon	GFR ml/min/1.73 m2	Prevalens hos hjertesviktpasienter %
1	Nyreskade med normal GFR	≥ 90	2.8
2	Nyreskade med lett redusert GFR	60-89	10.6
3	Moderat redusert nyrefunksjon	30-59	45.5
4	Alvorlig redusert nyrefunksjon	15-29	7.8
5	Nyresvikt i endestadiet	< 15	1.3

GFR: glomerulær filtrasjonsrate
Nyreskade definert som strukturelle avvik ved nyrer eller vedvarende unormal proteinutskillelse i urinen

Referanser

1. Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TD, Cleland JG, et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. JCard Fail. 2007;13(8):599-608.
2. Damman K, Tang WH, Felker GM, Lassus J, Zannad F, Krum H, et al. Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data. J Am Coll Cardiol. 2014;63(9):853-71.
3. Masson S, Latini R, Milani V, Moretti L, Rossi MG, Carbonieri E, et al. Prevalence and prognostic value of elevated urinary albumin excretion in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-Heart Failure trial. Circ Heart Fail. 2010;3(1):65-72.
4. Waldum B, Westheim AS, Sandvik L, Flonaes B, Grundtvig M, Gullestad L, et al. Renal function in outpatients with chronic heart failure. JCard Fail. 2010;16(5):374-80.
5. Waldum-Grevbo B. What Physicians Need to Know About Renal Function in Outpatients with Heart Failure. Cardiology. 2015;131(2):130-8.
6. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, Zetterstrand S, Olofsson B, Michelson EL, et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. The Lancet. 2009;374(9689):543-50.
7. Verbeeck R, Musuamba F. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. European Journal of Clinical Pharmacology. 2009;65(8):757-73.
8. Austin WJ, Bhalla V, Hernandez-Arce I, Isakson SR, Beede J, Clopton P, et al. Correlation and prognostic utility of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal fragment in patients with chronic kidney disease. American journal of clinical pathology. 2006;126(4):506-12.
9. Abbas NA, John RI, Webb MC, Kempson ME, Potter AN, Price CP, et al. Cardiac troponins and renal function in nondialysis patients with chronic kidney disease. Clin Chem. 2005;51(11):2059-66.
10. Hallan S, Astor B, Romundstad S, Aasarod K, Kvenild K, Coresh J. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs younger individuals: The HUNT II Study. ArchInternMed. 2007;167(22):2490-6.
11. Briet M, Bozec E, Laurent S, Fassot C, London GM, Jacquot C, et al. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. Kidney Int. 2006;69(2):350-7.
12. Edwards NC, Moody WE, Yuan M, Hayer MK, Ferro CJ, Townend JN, et al. Diffuse Interstitial Fibrosis and Myocardial Dysfunction in Early Chronic Kidney Disease. The American Journal of Cardiology. 2015(0).
13. Waldum B, Stubnova V, Westheim AS, Omland T, Grundtvig M, Os I. Prognostic utility of B-type natriuretic peptides in patients with heart failure and renal dysfunction. Clinical Kidney Journal. 2013;6(1):55-62.

Atrieflimmer ved hjertesvikt

En av tre hjertesviktpasienter har atrieflimmer, og jo mer alvorlig hjertesvikten er, jo større er andelen med atrieflimmer. Pasienter med hjertesvikt og atrieflimmer har økt risiko for hjerneslag og bør vanligvis ha antikoagulasjonsbehandling. Når det gjelder valg av behandlingsstrategi for atrieflimmeren som sådan er det mange forhold å ta hensyn til, og det er nødvendig med individuell tilpasning.

Av Arnljot Tveit, avdelingssjef dr.med. Forskningsavdelingen, Bærum sykehus, Vestre Viken.

Arnljot Tveit

Innledning

Atrieflimmer forekommer ofte hos hjertesviktpasienter, både ved redusert (HFrEF) og bevart ejeksjonsfraksjon (HFpEF), og hyppigere jo mer alvorlig hjertesvikt pasientene har. I gjennomsnitt vil ca. 1/3 av hjertesviktpasientene ha atrieflimmer, mens halvparten av hjertesviktpasienter i NYHA funksjonsklasse IV har atrieflimmer (1).

Flere mekanismer kan bidra til utvikling av atrieflimmer ved hjertesvikt. Økt trykk og volum i forkamrene kan sette hjertemuskelcellene i forkammerveggen under strekk med påvirkning av refraktærtid og impulslednings-hastighet. Aktivering av reninangiotensin-aldosteron systemet kan gi økt fibrosedannelse i forkammerveggen som kan påvirke både mekaniske og elektriske egenskaper i forkammeret (1).

Pasienter med hjertesvikt som også har atrieflimmer har som gruppe dårligere prognose ennhjertesviktpasienter med sinusrytme. Den dårlige prognosen skyldes ikke nødvendigvis hjerterytmeforstyrrelsen i seg selv, men at atrieflimmer kan være et tegn på mer uttalt hjertesvikt (2).

Motsatt ser en ofte at pasienter med atrieflimmer kan utvikle hjertesvikt, særlig ved høy hjertefrekvens over tid. Begrepet «takykardiomyopati» brukes ofte der pasienter med atrieflimmer og høy hjertefrekvens utvikler hjertesvikt, men det er sådd usikkerhet omkring dette begrepet de seneste år (3). Mange pasienter tåler imidlertid forbausende høy hjertefrekvens over mange måneder uten å utvikle hjertesvikt, mens andre tilsynelatende utvikler hjertesvikt med hjertefrekvens omkring 90-100 pr. minutt. Det ser derfor ut til at det er forskjellig sårbarhet for utvikling av hjertesvikt ved atrieflimmer.

Atrieflimmer gir ofte symptomer som ligner på de man ser ved hjertesvikt, særlig i form av redusert fysisk kapasitet, funksjonsdyspne og tretthet (4). Dette er vanlig selv om hjertet har normal systolisk funksjon målt ved ejeksjonsfraksjon, og definisjonsmessig kan en godt si at disse pasientene har hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon. Fortsatt er det ingen som har noen god forklaring på at enkelte atrieflimmerpasienter har typiske, ganske uttalte hjertesviktsymptomer tross normal EF, mens andre ikke merker atrieflimmeren i de hele tatt.

Diagnostikk

Pasienter med hjertesvikt bør følges regelmessig med kontroll av EKG, og diagnosen atrieflimmer er da vanligvis enkel å stille. Tilsvarende bør alle som får påvist atrieflimmer, bli undersøkt med ekkokardiografi med tanke på om det foreligger tegn til hjertesvikt eller klaffefeil. Noen pasienter kan ha redusert venstre ventrikkelfunksjon uten at de har uttalte symptomer, og dette har betydning for behandlingen. Som regel bør man også gjøre arbeids-EKG for å se etter ischemi og vurdere hjertefrekvensrespons.

Behandling

I tillegg til behandling mot hjertesvikt må man alltid vurdere om hjertesviktpasienter med atrieflimmer skal ha antikoagulasjonsbehandling (5,6). I tillegg må en ta stilling til om man skal gjøre forsøk på å gjenopprette stabil sinusrytme (”rytmekontroll”), eller om det er tilstrekkelig med ”frekvenskontroll” som vanligvis er enklere å gjennomføre (3).

Antikoagulasjonsbehandling

I Europa brukes nå CHA2DS2-VASc score (Tabell 1) for å definere hvilke atrieflimmerpasienter som bør ha antikoagulasjonsbehandling (5,6). Pasienter med CHA2DS2-VASc score på 0 har lav risiko for hjerneslag og kan avstå fra antitrombotisk behandling. Ved CHA2DS2-VASc score på 1 foreslås antikoagulasjonsbehandling, men det er anledning til å bruke skjønn hos den enkelte pasient. Ved CHA2DS2-VASc score på 2 eller høyere anbefales antikoagulasjonsbehandling. Med antikoagulasjonsbehandling i denne sammenheng menes enten warfarin eller et direktevirkende antikoagulantium (dabigatran, rivaroksaban eller apiksaban). Acetylsalisylsyre har fått en mindre rolle ved atrieflimmer enn tidligere og anbefales nå kun til pasienter som har annen indikasjon for dette eller pasienter som ikke kan eller vil bruke antikoagulasjonsbehandling.

Den første bokstaven C i CHA2DS2-VASc score står for ”congestive heart failure”, eller hjertesvikt. Det er best dokumentasjon for økt risiko for hjerneslag når det gjelder pasienter med redusert ejeksjonsfraksjon (HFrEF) eller pasienter som nylig har vært hospitalisert for hjertesvikt uavhengig av ejeksjonsfraksjon. Det er økende evidens for at hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon (HFpEF) innebærer økt risiko for hjerneslag. De aller fleste pasienter med hjertesvikt har også andre risikofaktorer i CHA2DS2-VASc score, og vil derfor ha klar indikasjon for antikoagulasjonsbehandling.

Tabell 1. CHA2DS2-VASC SCORE.

		POENG
C	Congestive heart failure (hjertesvikt)	1
H	Hypertension	1
A2	Age ≥ 75 år	2
D	Diabetes	1
S2	Stroke (hjerneslag, transitorisk ischemisk attakk, systemisk embolisme)	2
V	Vascular disease (tidligere hjerteinfarkt, perifer karsykdom, aortaplakk)	1
A	Age 65-74	1
Sc	Sex category (hunkjønn)*	1

*Hunkjønn alene innebærer ikke økt risiko for hjerneslag hos ellers friske atrieflimmerpasienter < 65 år.

Rytmekontroll

Studier der man sammenligner rytmekontroll og frekvenskontroll, tyder på at valg av strategi ikke betyr noe for prognosen (7). I klinisk praksis opplever man imidlertid at enkelte hjertesviktpasienter blir betydelig verre når de får atrieflimmer, og slike pasienter er vanligvis eks-kludert fra kliniske studier der man sammenligner rytmekontroll og frekvenskontroll. Hos slike pasienter er det derfor rimelig å forsøke å gjenopprette stabil sinusrytme. Dette innebærer i de fleste tilfelle en kombinasjon av elektrokonvertering og medikamentell antiarytmisk behandling, vanligvis i form av amiodarone, som er det antiarytmikum som vanligvis velges ved hjertesvikt (4). Pasientens hjertesvikt bør optimaliseres så godt som mulig før elektrokonverterings-forsøk, og pasientene må antikoaguleres etter vanlige prinsipper før, og etter, elektro-konvertering. En sjelden gang kan hjertesviktpasienter dekompensere voldsomt når de får atrieflimmer, og umiddelbar elektrokonvertering kan da være livreddende. Elektrokonvertering kan imidlertid hos noen gi forbigående ”stunning” av myokard de første dagene etterpå, som kan forverre sviktsymptomene. Ablasjon er nå et tilgjengelig behandlingsalternativ for rytmekontroll, og vurderes ofte hos hjertesviktpasienter med uttalte symptomer knyttet til atrieflimmer. En må imidlertid regne med at det er noe mindre sjanse for å oppnå stabil sinusrytme enn hos disse pasientene enn hos de uten hjertesvikt.

Frekvenskontroll

De fleste pasienter med hjertesvikt og atrieflimmer behandles med frekvenskontroll, der man med frekvensdempende medikamenter gjerne sikter mot en hjertefrekvens omkring 80 pr. minutt (4). Det er imidlertid liten dokumentasjon på hva som er optimal hjertefrekvens ved hjertesvikt og atrieflimmer, og individuell tilpasning kan være fornuftig.

Selv om den godt dokumenterte effekten av betablokkere ved hjertesvikt tilsynelatende kun gjelder pasienter i sinusrytme (8), vil de fleste velge betablokkere som frekvensreduserende medikament hos hjertesviktpasienter med redusert ejeksjonsfraksjon.

Kalsiumblokkere bevarer arbeidskapasiteten bedre enn betablokkere i fravær av systolisk hjertesvikt og koronarsykdom (9). Ved hjertesvikt og bevart systolisk funksjon, kan kalsiumblokkere således være et bedre valg, og foreslås som førstevalg i europeiske retningslinjer (4).

Hvis man ikke oppnår adekvat reduksjon av hjertefrekvensen med betablokker, eller eventuelt kalsiumblokker, er det ofte effektivt å legge til digoxin. Bruk av digoxin kan imidlertid være forbundet med en viss overdødelighet, og bør ikke brukes ukritisk (10).

Amiodarone har en meget god frekvensdempende effekt ved atrieflimmer, men har en lei bivirkningsprofil og er ikke egnet for langtidsbehandling.

Hvis det er uråd å oppnå adekvat frekvenskontroll med medikamenter kan man i spesielle tilfelle ha nytte av AV-knuteablasjon med forutgående implantasjon av pacemaker (11). Ved denne metode kuttes overledningen mellom atrier og ventrikler, slik at pasientene blir pacemakeravhengig. De får da regelmessig puls, mens atriene fortsatt «flimrer for seg selv».

Referanser

1. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. AmJCardiol. 2003;91(6A):2D-8D.
2. Tveit A, Flonaes B, Aaser E, Korneliussen K, Froland G, Gullestad L, et al. No impact of atrial fibrillation on mortality risk in optimally treated heart failure patients. Clinical cardiology. 2011;34(9):537-42.
3. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). EurHeart J. 2010;31(19):2369-429.
4. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European heart journal. 2012;33(14):1787-847.
5. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. European heart journal. 2012;33(21):2719-47.
6. Retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse. www.nsth.no.
7. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. NEnglJ-Med. 2008;358(25):2667-77.
8. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. Lancet. 2014;384(9961):2235-43.
9. Ulimoen SR, Enger S, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, et al. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. European heart journal. 2014;35(8):517-24.
10. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. European heart journal. 2015;36(28):1831-8.
11. Patel D, Daoud EG. Atrioventricular junction ablation for atrial fibrillation. Cardiology clinics. 2014;32(4):573-83.

Indremedisinsk Høstmøte

5.-6. november 2015 - jubileumsutgave

Radisson Blu, v/Holbergs plass, Oslo

Norsk indremedisinsk forening 100 år!

Vi feirer med en jubileumsutgave av Høstmøtet, der vi setter av tid til et tilbakeblikk på indremedisinens historie i Norge de siste 100 år.

I tillegg har vi som vanlig et knippe foredrag fra indremedisinens ulike deler, med både kunnskapsoversikt og oppdatering om nyvinninger.

Ingen forhåndspåmelding. Registrering på møtet begge dager og innbetaling av kursavgift kr 500 gir rett til kursbevis med tellende timer for spesialiteten indremedisin. Lunsjservering begge dager.

Velkommen til jubileumsfest!

NIF 100 år

Jardiance, *Boehringer Ingelheim*
Antidiabetikum, ATC-nr.: A10B X12

Står ikke på WADAs dopingliste

TABLETTER, filmdrasjerte *10 mg og 25 mg: Hver tablett inneh.:* Empagliflozin 10 mg, resp. 25 mg, vannfri laktose 154 mg, resp. 107 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).

Indikasjoner: Til voksne med diabetes mellitus type 2, for å bedre glykemisk kontroll. Gis som monoterapi når diett og fysisk aktivitet alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og metformin er uegnet pga. intoleranse. Gis i kombinasjon med andre glukosesenkende legemidler inkl. insulin, når disse, sammen med diett og fysisk aktivitet, ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Dosering: Maks. daglig dose er 25 mg. Ved kombinasjon med sulfonylurea eller insulin kan lavere dose av sulfonylurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. Uteglemt dose skal tas så snart pasienten husker det. Det bør ikke tas dobbel dose i løpet av 1 dag. **Monoterapi og kombinasjonsbehandling:** Anbefalt startdose er 10 mg 1 gang daglig. Dosen kan økes til 25 mg 1 gang daglig hvis 10 mg 1 gang daglig tolereres godt. **Spesielle pasientgrupper:** *Nedsatt leverfunksjon:*Dosejustering er ikke nødvendig. Anbefales ikke ved alvorlig nedsatt leverfunksjon pga. begrenset erfaring. *Nedsatt nyrefunksjon:* Dosejustering er ikke nødvendig ved lett nedsatt nyrefunksjon. Skal ikke initieres ved estimert GFR (eGFR) <60 ml/minutt/1,73 m^2. Dosen bør justeres til eller opprettholdes på 10 mg 1 gang daglig dersom empagliflozin tolereres godt. Skal seponeres ved eGFR <45 ml/minutt/1,73 m^2. *Barn:* Sikkerhet og effekt er ikke fastslått, ingen tilgjengelige data. *Eldre:* Dosejustering er ikke nødvendig pga. alder. Nyrefunksjon og risiko for volumdeplesjon bør vurderes. Behandling bør ikke initieres hos eldre >85 år pga. begrenset klinisk erfaring.

Administrering: Tas med eller uten mat. Svelges hele med vann.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: Skal ikke brukes ved diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose. Effekten avhenger av nyrefunksjonen. Vurdering av nyrefunksjonen anbefales før behandlingsstart, minst årlig under behandlingen og ved tilleggsbehandling med legemiddel som kan redusere nyrefunksjonen. Skal ikke initieres ved moderat nedsatt nyrefunksjon. Seponering anbefales ved utvikling av redusert nyrefunksjon (eGFR <45 ml/minutt/1,73 m^2 eller Cl_{cr} <45 ml/minutt). Skal ikke brukes ved terminal nyresvikt (ESRD) eller ved dialyse, da effekt ikke er forventet. Leverskade er rapportert, men årsaksammenheng er ikke fastslått. Basert på virkningsmekanismen kan osmotisk diurese sammen med terapeutisk glukosurigi en liten reduksjon i blodtrykket. Forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter hvor blodtrykksfall kan utgjøre en risiko (f.eks. ved kjent kardiovaskulær sykdom, pasienter på antihypertensiv behandling med tidligere hypotensjoneller pasienter >75 år). Nøye overvåkning av volumstatus og elektrolytter anbefales ved tilstander som kan føre til væsketap. Midlertidig behandlingsavbrudd bør vurderes til væsketapet er korrigert. Midlertidig behandlingsavbrudd bør vurderes ved kompliserte urinveisinfeksjoner. Begrenset erfaring ved hjertesvikt NYHA klasse I-II, og ingen erfaring ved NYHA klasse III-IV. Pga. virkningsmekanismen vil pasienter teste positivt for glukose i urinen. Inneholder laktose og skal ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Pasienten bør informeres om risiko for hypoglykemi, spesielt ved bruk sammen med sulfonylurea eller insulin.

Interaksjoner: Empagliflozin kan øke diuretisk effekt av tiazid og loopdiuretika, og kan øke risiko for dehydrering og hypotensjon. Samtidig bruk med insulin eller insulinstimulerende legemidler, som sulfonylurea, kan øke risikoen forhypoglykemi, og lavere dose av insulin eller insulinstimulerende legemiddel kan være nødvendig. In vitro-data antyder at empagliflozin primært metaboliseres via glukuronidering av UGT 1A3, 1A8, 1A9 og 2B7. Empagliflozin er substrat for P-gp, BCRP, opptakstransportørene OAT3, OATP1B1 og OATP1B3, men ikke OAT1 og OCT2. Effekt av UGT-induksjon på empagliflozin er ikke undersøkt. Samtidig bruk med kjente UGT-induktorer bør unngås pga. mulig risiko for redusert effekt. Ingen klinisk relevante endringer er sett ved samtidig administrering med probenecid, en hemmer av UGT-enzymer og OAT3.

Interaksjonsstudie med gemfibrozil, en in vitro-hemmer av OAT3- og OATP1B1/1B3-transportører, viste ingen klinisk relevante endringer. Hemming av OATP1B1/1B3-transportører ved samtidig administrering av rifampicin viste ingen klinisk relevante endringer. Interaksjonsstudier tyder på at farmakokinetikken til empagliflozin ikke påvirkes av samtidig bruk av metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, warfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid og hydroklortiazid, og at empagliflozin ikke har klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, warfarin, ramipril, digoksin,diuretika og orale prevensjonsmidler.

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Ingen data fra bruk hos gravide. Dyrestudier har vist negative effekter på postnatal utvikling, men ingen skadelige effekter på tidlig fosterutvikling. Bør unngås tidlig i graviditeten, og er ikke anbefalt i 2. og 3. trimester. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Utskilles i melk hos dyr. Risiko for diende barn kan ikke utelukkes. Bør ikke brukes under amming. *Fertilitet:* Effekt på human fertilitet er ukjent. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter.

Bivirkninger: Svært vanlige (≥1/10): Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi ved kombinasjon med sulfonylurea eller insulin. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Hud: Pruritus (generell). Infeksiøse: Vaginal moniliasis, vulvovaginitt, balanitt og andre genitale infeksjoner, urinveisinfeksjon. Nyre/urinveier: Økt urinering.Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Hjerte/kar: Volumdeplesjon. Nyre/urinveier: Dysuri.

Overdosering/Forgiftning: *Symptomer:* Enkeltdoser opptil 800 mg viste ingen toksisitet hos friske, og gjentatte daglige doser på opptil 100 mg viste ingen toksisitet hos pasienter med diabetes mellitus type 2. *Behandling:* Ikke klinisk status. Fjerning av empagliflozin ved hemodialyse er ikke undersøkt.

Egenskaper: *Klassifisering:* Antidiabetikum. *Virkningsmekanisme:* Reversibel, potent og selektiv, kompetitiv hemmer av natriumglukose-kotransportør 2. Forbedrer glykemisk kontroll ved diabetes mellitus type 2 ved å redusere renal glukosereabsorpsjon. Uavhengig av betacellefunksjon og insulin, som bidrar til lav risiko for hypoglykemi. *Absorpsjon:* Hurtig. T_{max} er 1,5 time. Samtidig inntak av et fett- og kaloririkt måltid senker C_{max} og AUC med hhv. ca. 37% og ca. 16% sammenlignet med fastende tilstand. Ingen klinisk relevant effekt forventes som følge av disse endringene. *Proteinbinding:* Ca. 86%. *Fordeling:* Tilsynelatende distribusjonsvolum ved steady state ca. 73,8 liter. *Halveringstid:* Beregnet tilsynelatende terminal eliminasjonshalveringstid er ca. 12,4 timer og tilsynelatende clearance ca. 10,6 liter/time. Ca. 22% akkumulering ved steady state, mht. AUC i plasma. *Metabolisme:* In vitro-data antyder at empagliflozin primært metaboliseres via glukuronidering av UGT 1A3, 1A8, 1A9 og 2B7. De mest hyppige metabolittene er glukuronidkonjugatene 2-, 3- og 6-O-glukuronid. Systemisk eksponering av hver av disse er <10% av totalt legemiddelrelatert materiale. *Utskillelse:* Hos friske gjenfinnes 41% i feces (primært uendret substans) og 54% i urin (50% som uendret substans).

Sist endret: 17.10.2014

Basert på SPC godkjent av SLV: 22.05.2014

Pakninger og priser:

Jardiance, TABLETTER, filmdrasjerte: Styrke 10 mg, 30 stk. (blister), Varenr 384125, pris kr. 499,00, 90 stk. (blister), Varenr 027051, pris kr. 1402,20, Styrke 25 mg, 30 stk. (blister), Varenr 045475, pris kr. 499,00, 90 stk. (blister), Varenr 585516, pris kr. 1402,20

Boehringer Ingelheim

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

TIL VOKSNE MED TYPE 2-DIABETES, FOR BEDRING AV GLYKEMISK KONTROLL.

Jardiance® (empagliflozin)

JARDIANCE®
-kan gi pasienter som Janne:

Signifikant reduksjon i **HbA1c**[1]
Signifikant **vektreduksjon***[1]
Signifikant reduksjon i **blodtrykk**[a1]

* JARDIANCE er ikke indisert for vektreduksjon.
Vektreduksjon var et sekundært effektmål i de kliniske studiene[1]

[a] JARDIANCE er ikke indisert for senkning av blodtrykk

EMPA-REG OUTCOME®

Les mer på www.jardiance.no

Studien viste økt risiko for genitalinfeksjoner, hvilket bekrefter den sikkerhetsinformasjonen vi allerede har på Jardiance®. For øvrig var medikamentet godt tolerert.

[b] JARDIANCE er ikke indisert for kardiovaskulær risikoreduksjon

[c] ARR = absolutt risikoreduksjon

RESULTATENE VI HAR VENTET PÅ!

EMPA-REG OUTCOME®, den kardiovaskulære endepunktsstudien på Jardiance®, viste en relativ risikoreduksjon for:

Kardiovaskulær død på **38**% (ARR[c] 2,2%)
All-cause **mortality** på **32**% (ARR[c] 2,6%)
Hospitalisering for **hjertesvikt** med **35**% (ARR[c] 1,4%)

hos personer med type 2-diabetes og høy kardiovaskulær risiko[b2].

Indikasjoner:
Til voksne med diabetes mellitus type 2, for å bedre glykemisk kontroll. Gis som monoterapi når diett og fysisk aktivitet alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og metformin er uegnet pga. intoleranse. Gis i kombinasjon med andre glukosesenkende legemidler inkl. insulin, når disse, sammen med diett og fysisk aktivitet, ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Sikkerhetsinformasjon:
JARDIANCE er ikke anbefalt ved moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt, og/eller leversvikt. Legemiddelet er heller ikke anbefalt for pasienter >85 år, for gravide eller ammende, for pasienter med type 1- diabetes, eller til behandling av ketoacidose.

Refusjonsberettiget bruk:
Behandling av type2-diabetes mellitus i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea.

Refusjonskode:
ICPC kode T90: Diabetes type 2. Vilkår nr: 198
ICD kode E11: Diabetes mellitus type 2. Vilkår nr: 198

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

Referanser:
1. Jardiance (empagliflozin) SPC avsnitt 5.1, 18/12/2014

2. Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D.,et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. Published on September 17, 2015, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720

JAR151001

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

www.jardiance.no

Boehringer Ingelheim

Dilatert kardiomyopati

Ved dilatert kardiomyopati utvides og svekkes (i hovedsak venstre) hjertekammer, uten at koronarsykdom eller patologisk hemodynamisk belastning er årsaken. Tilstanden er det felles fenotypiske uttrykket for en rekke, ulike patogenetiske prosesser som affiserer selve myokard. Når svekkelsen av myokard overskrider hjertets kompensasjonsevne, utvikles symptomer på hjertesvikt. Behandlingen er som ved hjertesvikt av annen årsak. Prognosen er bedre enn ved iskemisk kardiomyopati.

Av Kaspar Broch, forsker og lege i spesialisering, kardiologisk avdeling, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet

Kaspar Broch

Definisjon

Dilatert kardiomyopati er karakterisert ved utvidelse av og redusert systolisk funksjon av venstre ventrikkel i fravær av koronar, kongenitt, valvulær eller hypertensiv etiologi[1], jf. figur 1. Denne europeiske definisjonen tar utgangspunkt i det fenotypiske uttrykket, som igjen har en rekke forskjellige årsaker. Den amerikanske klassifikasjonen tar utgangspunkt i etiologien og skiller primært mellom arvelige og ikke-arvelige kardiomyopatier.[2]

Etiologi og patogenese

Årsaker til dilatert kardiomyopati er listet opp i tabell 1. I de fleste tilfellene klarer man ikke avdekke noen spesifikk etiologi, og tilstanden betegnes ”idiopatisk” dilatert kardiomyopati. Man tror at en stor andel (30 - 50 %) av disse tilfellene er hereditære, men på grunn av inkomplett penetrans og variabelt fenotypisk uttrykk kan arvelighet være vanskelig å fastslå.[3] Mutasjon i de genene som så langt er fastslått å være involvert i patogenesen utgjør kun et fåtall av de antatt familiære tilfellene.[4] En annen årsak til dilatert kardiomyopati antas å være gjennomgått eller persisterende myokarditt.[5] Viktige, dels reversible, årsaker inkluderer langvarig takykardi, systemiske inflammasjonssykdommer, alkoholisme og hemokromatose. Uavhengig av utløsende årsak reagerer kroppen på den reduserte hjertepumpefunksjonen med en rekke kompensatoriske mekanismer. Disse inkluderer nevrohormonal aktivering med økt aktivitet i renin-angiotensin-aksen og det sympatiske nervesystem. Selve hjertet gjennomgår en såkalt remodelleringsprosess der venstre hovedkammer utvides, hjertemuskelceller dør og erstattes med bindevev, og den ekstracellulære matrixen endrer sin sammensetning. På det ultrastrukturelle plan tilkommer økt transkripsjon av føtale isoformer av kontraktile proteiner og enzymer som inngår i cellemetabolismen.

Epidemiologi og klinisk uttrykk

Dilatert kardiomyopati antas å være årsaken til ca 10 % av hjertesviktfellene i vår del av verden.[6] Typisk er pasientene yngre og har mindre komorbiditet enn den gjennomsnittlige pasienten med iskemisk betinget hjertesvikt eller hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon. Ofte er symptomutviklingen snikende, og en stor andel av pasientene har vært feildiagnostisert med astma eller luftveisinfeksjon før de legges inn i sykehus med forverring av hjertesvikten. Hos noen pasienter ses et mer dramatisk forløp med rask utvikling av fulminant hjertesvikt. Symptomene er i første rekke funksjonsdyspnoe, sjeldnere hjertebank, synkope eller hjertestans på grunn av ventrikulær arytmi. Kliniske funn kan inkludere kompensatorisk tachycardi, systolisk bilyd (p.g.a. mitralinsufficiens sekundært til dilatasjon av venstre ventrikkel), krepitasjoner over lungene, halsvenestase og perifere ødemer. Tidlig i forløpet er det ofte ingen patologiske funn ved klinisk undersøkelse!

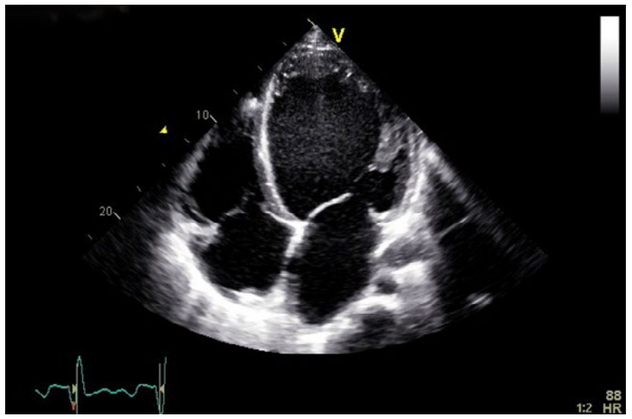
Tabell 1. Årsaker til dilatert kardiomyopati

Begge kjønn	
Hereditær	Monogenetisk, mitokondrial
Myokarditt	Viral, sarkoidose, Kawasaki sykdom, eosinofil myokarditt, kjempecellemyokarditt
Tachykardiomyopati	Atrieflimmer, atrietakykardi
Graviditet	Peripartumkardiomyopati
Endokrine	Stoffskifteforstyrrelser, akromegali
Metabolske	Hemokromatose, amyloidose, ”inborn errors of metabolism”
Mangelsykdommer	Tiamin, niacin, selen, carnitin, vitamin C, kwashiorkor
Toksiske	Cytostatika, alkohol, narkotika, tungmetaller

Årsaker til dilatert kardiomyopati. Listen er ikke uttømmende. Modifisert fra Elliott et al[1] og Maron et al[2].

Diagnose og utredning

Diagnosen må først og fremst mistenkes hos pasienter med funksjonsdyspnoe eller redusert arbeidstoleranse uten annen forklaring. Familieanamnese er viktig. Differensialdiagnostisk kan oppgangen mot lungesykdommer være vanskelig. EKG er ofte uspesifikt, men sjelden normalt. Lungefunksjonsverdier som FEV1 og FVC vil ofte være lett nedsatte p.g.a. lungestuvning og stort hjerte, men sjelden i den grad at de forklarer pasientens symptomer. B-type natriuretiske peptider (BNP) vil kunne hjelpe i den diagnostiske utredningen: Normal BNP/NT-proBNP nærmest utelukker hjertesvikt. Rtg thorax vil i de fleste tilfeller vise forstørret hjerte og eventuelt lungestuvning. Endelig diagnose stilles ved ekkokardiografi i kombinasjon med koronarangiografi og krever at det er dilatasjon og svekkelse av venstre ventrikkel som ikke kan forklares av koronarsykdom, primær klaffesykdom eller antatt langvarig hypertensjon. Inflammatorisk systemsykdom som SLE og Wegners granulomatose og metabolsk sykdom som hemokromatose er sjeldne årsaker som kan behandles og derfor må utelukkes. Videre utredning bør skreddersys den enkelte pasient. Hos ca. 10 % vil man kunne avdekke en arvelig årsak ved genetisk screening. Disse pasientene må tilbys genetisk veiledning. MR-undersøkelse med kontrast kan avdekke inflammatorisk årsak. Ved rask hjertesviktutvikling som ikke lar seg reversere ved hjelp av medikamenter, eller som ledsages av ventrikulære arytmier, er det viktig å avdekke eventuell kjempecellemyokarditt eller eosinofil myokarditt, som krever spesifikk behandling og har svært dårlig prognose ubehandlet. Disse pasientene bør biopseres. Forøvrig bør hjertebiopsi kun utføres ved mistanke om spesifikk tilgrunnliggende årsak.



Figur 1. Dilatert kardiomyopati. Ekkokardiografisk apikalt firekammerbilde av en pasient med dilatert kardiomyopati. Venstre ventrikkel (VV) er utvidet og sfærisk.

Behandling

Eventuelle reversible årsaker som takykardi, alkoholisme, inflammatorisk systemsykdom, sarkoidose og hemokromatose må avdekkes og behandles. Pasienter med hereditær årsak kan tilbys genetisk veiledning og eventuelt genetisk kaskadeundersøkelse av familiemedlemmer. For øvrig skiller ikke behandlingen ved dilatert kardiomyopati seg fra behandlingen ved hjertesvikt generelt, der diuretika, hemmere av renin-angiotensin-aldosteronaksen og betablokkade står sentralt. Ved ejeksjonsfraksjon under 35 % og QRS-bredde > 150 ms er det indikasjon for resynkronsieringsterapi, og pasienter med ejeksjonfraksjon < 35 % bør inividuelt vurderes med tanke på primærprofylaktisk hjertestarter. Effekten av retningslinjebasert hjertesviktbehandling er ofte formidabel hos pasienter med dilatert kardiomyopati og overskrider den man ser ved for eksempel hjertesvikt etter gjennomgått hjerteinfarkt. Hos et fåtall av pasientene progredierer sykdommen mot terminal hjertsvikt. Disse pasientene er ofte gode kandidater for hjertetransplantasjon.

Prognose

Prognosen ved hjertesvikt er generelt dårlig, men avhenger av årsaken. Prognosen ved idiopatisk dilatert kardiomyopati er bedre enn ved koronariskemisk hjertesvikt .[7] Mye tyder på at overlevelsesutsiktene har bedret seg over de siste tiårene med bedret hjertesviktbehandling.[8,9] I en prospektiv kohortstudie som nylig ble utført på 102 pasienter med dilatert kardiomyopati som var henvist til Rikshospitalet for utredning av hjertesvikt, opplevde flertallet av pasientene en betydelig symptomatisk bedring i løpet av et år etter diagnostisk utredning og igangsatt, retningslinjebasert hjertesviktbehandling.[10] Venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon steg fra 26 ± 10 % til 40 ± 11 % i løpet av dette året. Etter median 3,6 års oppfølging var ni pasienter transplantert og fire døde. Fem års transplantasjonsfri overlevelse var 84 %.[11]

Fremtidsperspektiv

Dilatert kardiomyopati er i dag en sekkediagnose for enhver tilstand som direkte affiserer myokard og induserer dilatasjon og nedsatt systolisk funksjon av venstre ventrikkel. Med bedret forståelse av underliggende genetikk og inflammatorisk patogenese vil man forhåpentlig i fremtiden kunne tilby bedret etiologisk diagnostikk. Som følge av dette vil diagnosen ”idiopatisk dilatert kardiomyopati” fragmenteres, og forhåpentlig vil man etter hvert kunne tilby pasientene skreddersydd behandling rettet mot den underliggende årsaken.

Referanser

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2008;29:270-276.
2. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation 2006;113:1807-1816.
3. Burkett EL, Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2005;45:969-981.
4. Fatkin D, Graham RM. Molecular mechanisms of inherited cardiomyopathies. Physiol Rev 2002;82:945-980.
5. Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. Circulation 2001;104:1076-1082.
6. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J 2003;24:442-463.
7. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. N Engl J Med 2000;342:1077-1084.
8. Castelli G, Fornaro A, Ciaccheri M, et al. Improving survival rates of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in Tuscany over 3 decades: impact of evidence-based management. Circ Heart Fail 2013;6:913-921.
9. Merlo M, Pivetta A, Pinamonti B, et al. Long-term prognostic impact of therapeutic strategies in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: changing mortality over the last 30 years. Eur J Heart Fail 2014;16:317-324.
10. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2012;14:803-869.
11. Broch K, Murbraech K, Andreassen AK, et al. Contemporary Outcome in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. Am J Cardiol 2015.

KLEXANE® enoxaparin[1]

C1 **Klexane «sanofi-aventis»**
Lavmolekylært heparin. Fysiologisk antikoagulans. ATC-nr.: B01A B0
T1 **INJEKSJONSVÆSKE *100 mg/ml:*** *1 ml inneh.:* Enoksaparin 100 mg/10 000 IE anti-Xa, sterilt vann til 1 ml.
T1 **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.
T1 **INJEKSJONSVÆSKE *150 mg/ml:*** *1 ml inneh.:* Enoksaparin 150 mg/15 000 IE anti-Xa, sterilt vann til 1 ml.
Indikasjoner: Tromboseprofylakse ved kirurgi. Langtidsprofylakse ved hoftekirurgi. Profylakse hos pasienter med kraftig økt risiko for venøs tromboembolisme og som er immobilisert pga. akutte medisinske tilstander som f.eks. ved hjertesvikt, respirasjonssvikt eller alvorlige infeksjoner. Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon. Akutt dyp venetrombose og lungeemboli, når trombolytisk behandling eller kirurgi ikke er indisert. Tilleggsbehandling av ustabil angina og myokardinfarkt uten Q-takk. *100 mg/ml:* Akutt hjerteinfarkt med ST-segmentelevasjon (STEMI), inkl. pasienter som behandles medikamentelt eller med perkutan koronar intervensjon (PCI). **Dosering:** ***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 komplisserte tromboemboliske tilstander er det anbefalt å gi 2 injeksjoner med 1 mg/kg daglig. Behandling med oralt antikoagulasjonspreparat (vitamin K-antagonist) startes vanligvis samtidig med Klexane. Behandling med enoksaparin skal fortsette inntil terapeutisk antikoagulasjonseffekt er oppnådd (INR 2-3). Pasienter med stor risiko for blødning, lever- eller nyresvikt kan kreve laboratoriemessig overvåkning av behandlingen, fortrinnsvis 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). Ferdosehetteglass 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 Cl_{CR} <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

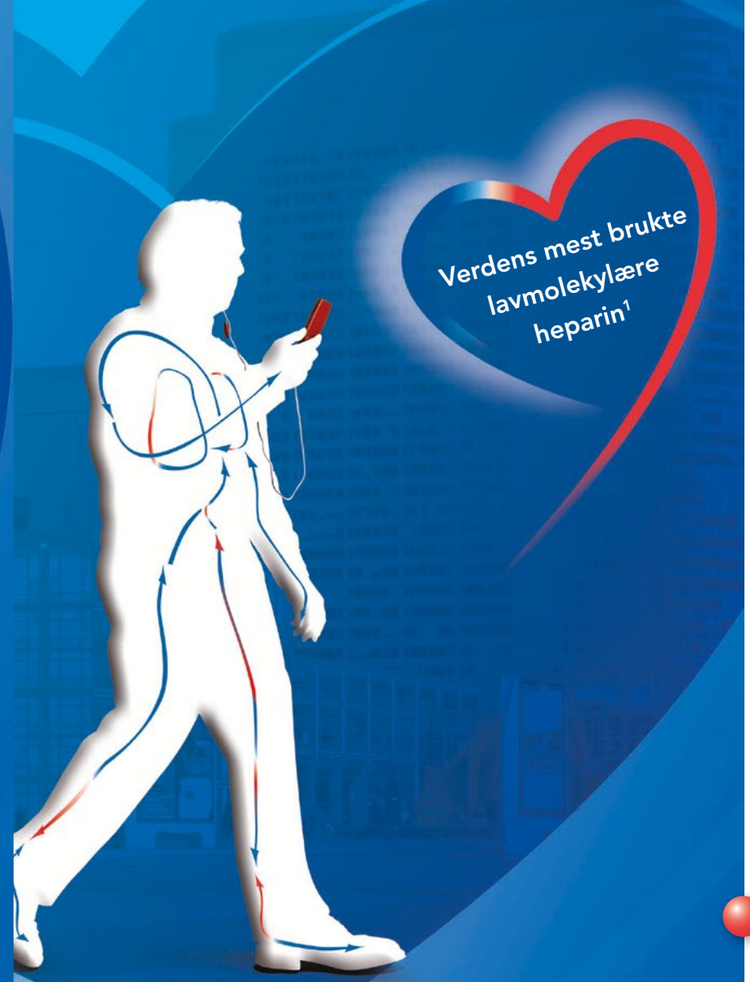
De anbefalte dosejusteringene gjelder ikke følgende indikasjon: Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon. Det foreligger ikke anbefaling om dosejustering ved mild eller moderat grad av nedsatt nyrefunksjon, men nøye klinisk overvåkning tilrådes. *Barn:* Sikkerhet og effekt hos barn er ikke klarlagt. *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/Håndtering:*** *Ferdigfylt sprøyte:* Klar til bruk til s.c. injeksjon. Må ikke blandes med andre legemidler. *Ferdosehetteglass:* 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% glukoseopplösning. 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% glukoseopplösning 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. *Arterielt 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. Laboratoritestester: 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. Tilfeller av spinale/epidurale hematomer som resulterte i langvarig eller permanent paralyse ved samtidig bruk av enoksaparin og spinal-/epiduralanestesi er rapportert. 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-/epidural punksjon, ved spinalkirurgi i anamnesen eller ryggmiddelanatomi. For å redusere den potensielle blødningsrisikoen må plassering og fjerning av kateter utføres når den antikoagulante effekten av enoksaparin er lav, dvs. minst 12 timer etter administrering av lavere doser og minst 24 timer etter høyere doser. Ved Cl_{CR} <30 ml/minutt bør utsettelsestiden dobles. Etter fjerning av kateter bør minst 4 timers utsettelse av neste enoksaparindose vurderes. Beslutter man å gi antikoagulasjon sammen med spinal-/epiduralanestesi eller lumbalpunksjon, må det foretas hyppige kontroller for å oppdage eventuelle symptomer på nevrologisk svikt, som ryggsmerter, nummenhet/kraftløshet i ben, dysfunksjon i tarm og/eller blære. Mistenkes spinalt/epiduralt 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 plasmahemmere 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: Bullos dermatitt. Øvrige: Lokal irritasjon, hudnekrose ved injeksjonsstedet. *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, spinale/epidurale hematomer 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 erytematose 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. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Lavmolekylært heparin, fremstilt ved depolymerisering av ufraksjonert sviineheparin. Relativ gjennomsnittlig molekylmasse 3800-5000 dalton, med en karakteristisk verdi på ca. 4500 dalton. *Virkningsmekanisme:* Virker antitrombotisk først og fremst ved å akselerere hemmingen av aktiverte koagulasjonsfaktorer gjennom kompleksbinding til antitrombin, først og fremst faktor Xa. Koagulasjonstider, f.eks. APTT og hemming av trombin påvirkes bare i liten grad. Enoksaparin har en relativt liten effekt på trombocyttfunksjon og -adhesivitet sammenlignet med tradisjonelt heparin, og derfor liten effekt på primær hemostase. I dyrestudier har forskjellige lavmolekylære hepariner vist ulik effekt på blødningstendens. Biologisk tilgjengelighet: Etter subkutan injeksjon tilnærmet 100% basert på anti-Xa-aktivitet. *Fordeling:* Distribusjonsvolumet er omtrent 5 liter målt ved anti-Xa-aktivitet. *Halveringstid:* Ca. 4-7 timer. *Terapeutisk serumkonsentrasjon:* Maks. aktivitet sees etter ca. 3-5 timer etter en enkelt s.c. injeksjon og tilsvarer 0,2, 0,4, 1,0 og 1,3 anti-Xa IE/ml etter respektive doser på 20 mg, 40 mg, 1 mg/kg og 1,5 mg/kg. I.v. bolus på 30 mg umiddelbart fulgt av s.c. dose 1 mg/kg hver 12. time gir initiale anti-Xa toppnivåer på 1,16 IE/ml (n=16) og gjennomsnittlig eksponering tilsv. 88% av nivået ved steady state. Steady state oppnås etter 2 dager med behandling. Kinetikken til enoksaparin er lineær i det anbefalte doseområdet. *Metabolisme:* Inaktiveres hovedsakelig i leveren. *Utskillelse:* Små mengder utskilles uendret via nyrene. Ved Cl_{CR} <30 ml/minutt er AUC signifikant økt. **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 (ferdigfylt sprøyte, 20 mg) 237,40. 50 × 0,2 ml (ferdigfylt sprøyte, 20 mg) 1033,60. 10 × 0,4 ml (ferdigfylt sprøyte, 40 mg) 389,00. 50 × 0,4 ml (ferdigfylt sprøyte, 40 mg) 1779,80. 10 × 0,6 ml (ferdigfylt sprøyte, 60 mg) 495,70. 10 × 0,8 ml (ferdigfylt sprøyte, 80 mg) 546,20. 10 × 1 ml (ferdigfylt sprøyte, 100 mg) 609,10. ***100 mg/ml med konserveringsmiddel:*** 3 ml (hettegl., 300 mg) 263,90. ***150 mg/ml:*** 10 × 0,8 ml (ferdigfylt sprøyte, 120 mg) 798,60. 10 × 1 ml (ferdigfylt sprøyte, 150 mg) 893,00. **Refusjon:** *Refusjonsberettiget bruk:* 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 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. *Refusjonskode:* ICPC: -20 Tromboseprofylakse ved kirurgi (136), -51 Organtransplantasjon (136), -90 Palliativ behandling i livets sluttfase (136), B83 Koagulasjonsdefekt INA (136), B83 Koagulasjonsdefekt spesifisert, K74 Angina pectoris ustabil, K75 Akutt hjerteinfarkt, K93 Lungeemboli, K94 Dyp venetrombose, U28 Redusert funksjonsevne nyredialyse, ICD: -20 Tromboseprofylakse ved kirurgi (136), -90 Palliativ behandling i livets sluttfase (136), D68.8 Andre spesifiserte koagulasjonsdefekter, D68.9 Uspesifisert koagulasjonsdefekt (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 (136), Z99.2 Avhengighet av nyredialyse. *Vilkår:* 136 Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder.

Sist endret: 07.08.2014
Basert på SPC
godkjent av SLV 22.07.2014

N0-ENO-15-05-01

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



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

Ref 1: IMS 2014 2. Klexane SPC 22.07.2104 Avsnitt 4.1

KLEXANE® enoxaparin[1]

EFFEKTIV
TROMBOSEPROFYLAKSE OG BEHANDLING VED

- AKUTTE MEDISINSKE TILSTANDER SOM GIR IMMOBILISERING[2]
- USTABIL ANGINA, NSTEMI OG STEMI[2]
- AKUTT DYP VENETROMBOSE OG LUNGEEMBOLI[2]

N0-ENO-15-05-01

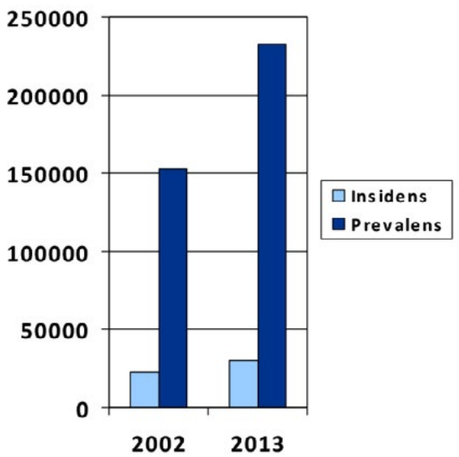
Kardio-onkologi

Medisinsk diagnostikk og behandling av kreftpasienter har blitt bedre og mer individualisert over de siste årtier, behandlingen er mindre belastende og flere overlever kreft og kreftbehandling i dag enn tidligere Likevel får mange pasienter komplikasjoner etter avsluttet behandling, såkalte seneffekter. Disse kan i prinsippet ramme alle organsystemer og også pasientens mentale tilstand. Vi skal her omtale seneffekter av kreftbehandling på hjertet

Av Svend Aakhus, seksjonsoverlege, Kardiologisk avdeling, OUS Rikshospitalet, Professor, Det medisinske fakultet, NTNU
Cecilie Kiserud, Enhetsleder, PhD, Nasjonal kompetansetjeneste for seneffekter etter kreft, OUS, Radiumhospitalet

Svend Aakhus

Medisinsk diagnostikk og behandling av kreftpasienter har blitt bedre og mer individualisert over de siste årtier. Det er derfor mange flere som overlever kreft og kreftbehandling i dag enn tidligere, og prevalensen av kreftoverlevere øker (Figur 1). Noe av forklaringen er en mer effektiv og samtidig skånsom kreftbehandling. For eksempel er man meget nøye med å ikke overskride kumulativ maksimaldose av anthracyckliner, og med å optimalisere strålebehandling. Dagens kreftbehandling er mindre belastende enn for 20 år tilbake for noen pasientgrupper. Dette er den virkelig gode medisinske nyheten. Likevel får mange pasienter komplikasjoner etter avsluttet behandling, såkalte seneffekter. Disse kan i prinsippet ramme alle organsystemer og også pasientens mentale tilstand. Vi skal her omtale seneffekter av kreftbehandling på hjertet.



Figur 1: Prevalens og insidens av kreftsykdom i Norge 1998 og 2013. (Kilde: Kreftregisteret).

Kreftbehandling og hjertet

Strålebehandling mot mediastinum og hjerte er aktuelt ved behandling av lymfomer og brystkreft, og kan gi fibrose i perikard, klaffer og koronarkar (Figur 2). Mest utsatt er perikard og aortaklaffen. Det tar ofte lang tid fra skaden er etablert til klaffefeil av betydning oppstår. Wethal og medarbeidere (1) fant for eksempel at 39% av lymfompasienter utviklet aortastenose mellom første og andre dekade etter avsluttet mediastinal strålebehandling.

Anthracykliner er et cytostatikum som anvendes ved en rekke kreftsykdommer for eksempel brystkreft og lymfom. Anthracykliner påvirker cellenes arvestoff, og kan i høye doser gi en varig svekkelse av hjertemuskulaturen. Hjerteforandringene kan komme akutt eller etter avsluttet behandling. Man er derfor blitt meget nøye med ikke å overskride anbefalte maksimale kumulative doser for anthracycliner, og vi ser færre anthracyclininduserte kardiomyopatier nå enn tidligere. Likevel antas 2-5% av pasientene å få en målbar svekkelse av venstre ventrikkel.

Norske forskningsgrupper har undersøkt kardiovaskulær funksjon etter kreftbehandling. Murbraech og medarbeidere (2) undersøkte voksne lymfompasienter behandlet med høydose cytostatika og autolog stamcellestøtte, gjennomsnittlig 13 år etter at diagnosen ble stillet. De fant at 16% hadde redusert venstre ventrikkelfunksjon (EF < 50%), og 11% hadde symptomer på hjertesvikt. I samme gruppe, hadde 22% klaffefeil bedømt med ekkokardiografi, og de som hadde fått mediastinal bestråling hadde høyest forekomst (3).

Trastuzumab (Herceptin) er et monoklonalt antistoff mot HER2 og brukes i behandling av enkelte typer mammacancer. Herceptin kan lede til hjertesvikt ved direkte hemning av kardiomyocyttenes funksjon. Ca 10% får en påvisbar, men asymptomatisk, svekkelse av venstre ventrikkel, mens 3% får en symptomatisk hjertesvikt. Effekten er heldigvis reversibel hos de fleste, og hjertet vil gjenvinne normal funksjon når trastuzumab seponeres.

Cisplatin brukes ved testikkel- og ovarialcancer. Cisplatin kan skade endotel og derved medføre seneffekter på arteriene. Pasienten har derfor øket risiko for å utvikle hypertensjon og arteriosklerose. Haugnes og medarbeidere fant at cisplatinbehandlede overlevere etter testikkelkreft hadde henholdsvis 2 og 4 gangers øket risiko for hypertensjon og diabetes, sammenlignet med befolkningen forøvrig (4). Pasienter som hadde fått både cisplatin og stråleterapi hadde høyest risiko. Spesielt må man være oppmerksom på utvikling av koronarsykdom hos disse pasientene.

Cisplatin kan også ha effekter på hjertemuskulatur. Murbraech og medarbeidere fant at både diastolisk venstre ventrikkelfunksjon og systolisk høyre ventrikkelfunksjon var redusert hos pasienter som var behandlet med høydose cisplatin mot ovarialcancer (5).

Kreftbehandling av barn og unge

Kreftbehandling av barn og unge representerer en egen utfordring. Christiansen og medarbeidere fant i en undersøkelse av unge lymfomoverlevere at 50% hadde tegn på venstre ventrikkel dysfunksjon eller signifikant klaffefeil vel 20 år etter at diagnose var stilt, og at 55% av de som hadde fått mediastinal strålebehandling, hadde klaffefeil (6). Det er likevel viktig å merke seg at forskjellen mellom pasienter og kontrollgruppen ikke var store, Hos overlevere etter akutt leukemi, behandlet før voksen alder, fant samme forfatter noe redusert arbeidskapasitet bedømt ved ergospirometri, i alt overveiende hos de behandlet med antracyckliner (56% med subnormalt maksimalt O2 opptak). Disse pasientene hadde også noe redusert venstre ventrikkelfunksjon, men forskjellene var heller ikke her store (7). Samlet understreker disse arbeidene at kreftbehandling av både barn og voksne gir målbare negative effekter på hjertefunksjonen, men at forskjellen fra en normalbefolkning er liten, og at de fleste kommer godt ut etter behandlingen med et bra fysisk funksjonsnivå.

Risiko for utvikling av kardiovaskulær sykdom øker med kreftbehandlingens kompleksitet. Høyest forekomst av kardiovaskulære bivirkninger er vist hos kreftoverlevere som har vært behandlet med både anthracykliner og stråling (8). Det samme gjør seg gjeldende sent i forløpet etter kreftbehandlingen (2-3, 5-7).

Kontrollopplegg

Det er altså et økende antall pasienter som overlever sin kreftbehandling, men med en økt risiko for å utvikle hjerte- og karsykdom. Hvordan skal dette håndteres?

De fleste av pasientene har lite bivirkninger og kan følges av fastlege. Det viktigste er at legen kjenner til pasientens tidligere kreftbehandling, og er oppmerksom på mulige komplikasjoner til denne. Det vil være naturlig å henvise pasienter til sykehus dersom de utvikler symptomer, eller hvis en har andre holdepunkter for at seneffekter har tilkommet.

Tradisjonelt har venstre ventrikkel blitt vurdert ved scintigrafiske teknikker (MUGA). Ekkokardiografi er imidlertid mer tilgjengelig, rimeligere og uten bivirkninger (ingen ioniserende stråling), og er derfor blitt den anbefalte teknikk for oppfølging av hjertefunksjonen hos disse pasientene.

Det er viktig å redusere behandlingsintensitet der dette er mulig, eventuelt avbryte behandlingen om pasienten utvikler hjertesvikt. Denne beslutningen kan naturlig nok få store konsekvenser for pasienten og må vurderes nøye.

Etablerte kriterier for kardiotoksisk effekt foreligger likevel ikke. Mest brukt er kriteriet om reduksjon i EF på minst 15% om EF før behandling var normal (> 50%), eller minst 10% om EF var redusert (< 50%). Nyere og mer presise ekkokardiografiske teknikker forventes å supplere EF som mål på venstre ventrikkel funksjon.

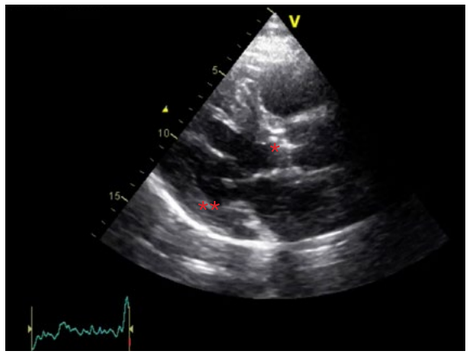
Det er fortsatt uavklart om man kan unngå hjertesvikt ved å behandle pasienter med hjertesviktmedikamenter under kardiotoksisk behandling. Preliminære data indikerer dette (9). Flere studier påghår nå for å gi svar på dette, deriblant multisenterstudien Succour (ANZ Clinical Trial Registry) hvor Oslo universitetssykehus deltar.

Kardiologisk oppfølging av kreftoverlevere.

Vanlige retningslinjer for reduksjon av hjerte- og karrisiko gjelder også for denne populasjonen. Målet er normalt blodtrykk, blodsukker og blodlipider, evt. ved hjelp av medikamentell behandling. Pasienter som utvikler kliniske eller ekkokardiografiske symptomer på hjertesvikt bør snarlig utredes. ProBnP er en nyttig biokjemisk parameter. Konvensjonell hjertesviktbehandling med ACE hemmere og betablokker bør startes tidlig i forløpet. Ved uttalt hjertesvikt med redusert venstre ventrikkel og venstre grenblokk kan det også være indikasjon for resynkroniseringsterapi med biventrikulær pacemaker (se egen artikkel). Endel pasienter utvikler etter strålebehandling behandlingstrengende klaffesykdom, vanligst er aortastenose. Disse kan være tilgjengelige for konvensjonell kirurgi med innsettelse av kunstig hjerteventil. En skal være oppmerksom på at operasjonsrisiko er øket på grunn av stråleskader i perikard og hjertets bindevev. Enkelte pasienter utvikler en betydelig stråleskade i perikard, med kronisk perikarditt og konstriksjon som konsekvens. Av og til blir det aktuelt med kirurgisk behandling av tilstanden. For noen få pasienter vil hjertetransplantasjon være alternativet.

Oppsummering

Det er viktig at pasienten og fastegen har kunnskap om pasientens medisinske historie og mulige seneffekter av behandling. Spesialisthelsetjenesten må samarbeide om å etablere et kompetent tilbud for oppfølging av de mer kompliserte onkologiske pasientene (10,11). Her må blant andre onkolog, kardiolog og thoraxkirurg delta i vurderingene. Legeforeningen har anbefalt at en slik kardio-onkologisk enhet etableres på Oslo universitetssykehus (12). En antar at ca 10% av kreftoverlevere vil ha behov for slik spesialisert teamoppfølging (13).



Figur 2: Ekkokardiografi. Fibrose og kalk i aortaklaff (*) og i perikard (**).

Referanser

1. Wethal T, Lund MB, Edvardsen T, et al. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study. Br J Cancer 2009;101:575-81.
2. Murbraech K, Smeland KB, Holte H, et al. Heart failure and asymptomatic left ventricular dysfunction in lymphoma survivors treated with autologous stem cell transplantation – Results from a National Cross-Sectional Study J Clin Oncol 2015: (in press).
3. Murbraech K, Wethal T, Smeland K, et al. Valvular Dysfunction in Lymphoma Survivors treated with Autologous Stem Cell Transplantation – Results from a National Cross-Sectional Study J Am Coll Cardiol., Cardiovasc Img 2015 (in press).
4. Haugnes HS, Wethal T, Aass N, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. J Clin Oncol 2010;28:4649-57.
5. Murbraech K, Solheim O, Aulie HM, et al. The impact of cisplatinum-based chemotherapy on right ventricular function and cardiovascular risk factors in female survivors after malignant germ cell cancer. ESC Heart Failure 2015 (in press).
6. Christiansen JR, Hamre H, Massey R, et al. Left venticular function in long-term survivors of childhood lymphoma. Am J Cardiol 2014;114:483-90.
7. Christiansen JR, Kanellopoulos A, Lund MB, et al. Impaired exercise capacity and left ventricular function in adult survivors of childhood leukemia Ped Blood Cancer 2015; online: DOI 10.1002/pbc25492
8. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. Blood. 2007;109:1878-867.
9. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). J Am Coll Cardiol. 2013;61:2355-62.
10. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2012;23: Suppl 7:vii155-66.
11. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2013;26:1013-32.
12. Høring – Rapport om seneffekter av kreftbehandling. Den Norske Legeforening 26.9.2011
13. Ganz PA. Quality of care and cancer survivorship: the challenge of implementing the institute of medicine recommendations. J Oncol Pract. 2009;5:101-5.

Søvnapné og hjertesvikt

I årene fremover er det ventet et betydelig antall pasienter med kardiovaskulær sykdom. Dette grunnet økt levealder i den vestlige verden, bedring av diagnostikk og behandling, men også økt forekomst av risikofaktorer som hypertoni, metabolsk syndrom og diabetes. Selv om behandlingen er blitt bedre, har sykdomsgruppen fortsatt høy morbiditet og mortalitet. Av mekanismene som fører til kardiovaskulær sykdom spiller søvnapné en viktig rolle, men SERVE-HF studien har nettopp vist oss at vi må tenke nytt når det gjelder behandling av hjertesviktpasienter med predominant sentral søvnapné.

Av Gunn Marit Traaen, stipendiat, ØNH-spesialist, kardiologisk avdeling, Oslo Universitetsykehus (OUS), Rikshospitalet

Gunn Marit Traaen

Respirasjonsforstyrrelser under søvn

Søvnapné er den vanligste respirasjonsforstyrrelsen under søvn, og karakteriseres av unormalt lange pauser i respirasjon. Pustepausene kan vare fra sekunder til minutter og føre til fall i oksygenmetningen.

Det er vanlig å dele pustepausene inn i delvis opphør (hypopné) og fullstendig opphør (apné). Definisjonene er satt av American Academy of Sleep Medicine (AASM):

- Hypopné defineres som minst 30% reduksjon i luftstrømning med påfølgende surstoffmetningsfall på minst 3% i ≥10 sekunder.
- Apné defineres som fullstendig opphør i luftstrømningen eller redusert med ≥90 % i minst 10 sekunder.

Man deler tradisjonelt inn i tre typer søvnapné: sentral søvnapné (CSA), obstruktiv søvnapné (OSA), og kompleks/blandet (mikset) apné som er en kombinasjon av de to første. Ved polysomnografi registreres antall apneer og hypopneer, eller arousals (oppvåkninger) pga økende respiratorisk pustebesvær, per time pasienten sover. Dette gir en apné-hypopné-indeks (AHI) eller «respiratory disturbance index» (RDI). En AHI/RDI-verdi > 5 hos voksne regnes som patologisk.

Tabell 1. Inndeling av alvorlighetsgrad av respirasjons- forstyrrelser under søvn hos voksne.

Mild grad av respirasjonsforstyrrelser under søvn	AHI > 5
Moderat grad av respirasjonsforstyrrelser under søvn	AHI > 15
Alvorlig grad av respirasjonsforstyrrelser under søvn	AHI > 30

Tabell 1: AHI-verdi (apné-hypopné-index) er antall apneer eller hypopneer per time søvn.

Forekomst

Søvnapné er en vanlig tilstand både i den generelle befolkningen og i forskjellige pasientgrupper. Prevalensen av obstruktiv søvnapné i den generelle befolkning i Norge er estimert til 16% ved AHI ≥ 5 og 8% ved AHI ≥ 15. (1)

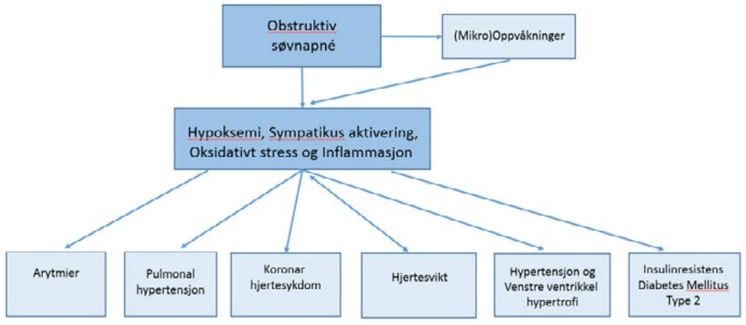
Obstruktiv søvnapnésyndrom (OSAS) diagnostiseres ved tilstedeværelse av minst 5 obstruktive respiratoriske hendelser per time og typiske symptomer, som dagtretthet (Epworth søvnighetsskala, der totalskore > 10 anses som patologisk), høylytt snorking, bevitnet pustestopp eller oppvåkninger ledsaget av gisping etter luft/kvelningsfornemmelse eller ved minst 15 obstruktive respiratoriske hendelser per time påvist ved søvnregistrering. OSAS forekommer hos 2-4% av den voksne befolkning. (2) Søvnapné er også vanlig hos barn (2–3%) (3), med alvorlige konsekvenser for læring og kognitiv utvikling. Hos barn er årsaken vanligvis store tonsiller og adenotonsillektomi er vanligvis kurativt. Det kan også nevnes at allerede hos barn som snorker er det påvist signifikant høyere blodtrykk, samt hypertrofi av venstre ventrikkel. (3)

Søvnapné er hyppig blant pasienter med hjertesvikt med en prevalens på 45-75%, (4) (5) og den dominerende søvnforstyrrelse er sentral (CSA). Tilstanden forekommer hyppigst hos menn og øker med alder. Det er sannsynlig store mørketall, og en stor gruppe av pasienter er udiagnostiserte. Mange pasienter med hjertesvikt vet ikke at de har søvnapné.

Obstruktiv søvnapné

Obstruktiv søvnapné er den vanligste formen for respirasjonsforstyrrelser under søvn og skyldes kollaps av øvre luftveier. Personer med obstruktiv søvnapné er hyppig også snorkere. Når bløtvevet stenger for luftpassasjen videre ned til lungene inntreffer pustestopp/søvnapné. Dette kan blant annet skyldes kraniofaciale deformiteter og anatomiske anomalier eller trange øvre luftveier forårsaket av for mye bløtvev, som lang, ødematøs bløt gane, store tonsiller, stor tunge og tilbaketrukket eller liten underkjeve. (3) Med økende alder reduseres gradvis muskeltonus i bløtvevet og øvre luftveier kollapser lettere. Alkohol og medikamenter som hypnotika og sedativer vil også kunne gi tilsvarende nedsatt muskeltonus. Ved fedme og økt nakkeomfang legger det seg fett orofaryngealt som også medfører kompresjon og trange øvre luftveier. Samme effekt vil noctural rostral væskeforflytning (Fluid-shift) gi, med ødem i vevet rundt øvre luftveier når man legger seg ned.

Uansett årsak gir trange øvre luftveier økt luftveismotstand. Dette gir økt negativt trykk i de øvre luftveier ved inspirasjon og dermed kollaps. Redusert intratorakalt trykk fører til økt venøs tilbakestrømning til hjertet, endring av transmuraltrykket og økt oksygenbehov i myokard, hvilket igjen kan gi iskemi. Hypoksemi og CO2-retensjon i forbindelse med apnéperiodene samt stadige oppvåkninger pga dårlig søvnkvalitet fører til aktivering av det sympatiske nervesystemet med påfølgende vasokonstriksjon, påvirkning av hjerterytme og fluktasjoner i blodtrykket. (6)



Figur 1: Pusteforstyrrelser under søvn fører til fall i oksygenmetningen, noe som vil sette i gang kaskadereaksjoner på cellenivå, øke katekolaminnivået i blodet, øke blodtrykket samt føre til fragmentering av søvnen. Flere populasjonsstudier har vist at det er en sammenheng mellom pusteforstyrrelser under søvn og hjerte- og karsykdommer, inkludert høyt blodtrykk, koronar hjertesykdom og hjertesvikt.

Sentral søvnapné

Selve pusteevnen under obstruktive perioder er bevart, men mekanisk hinder i øvre luftveier fører til hypopné eller apné. Mens luftveiene kollapser forsøker pasienten å puste, og thorax og abdomen beveger seg. Ved sentral søvnapné, derimot, mangler pusteevnen i perioder, men intet mekanisk hinder blokkerer luftveiene. Dette har sammenheng med unormal sentralnervøs regulering. Det er ingen ventilasjonsdrive under disse apnéperiodene. Ved polysomnografi sees da ingen bevegelse i beltene over thorax og abdomen.

Ved sentral søvnapné er hyperventilering og endringer i pCO2 det essensielle. Spesielt hjertesviktpasienter er svært sensitive for små endringer i pCO2 og kan ha relativt lave verdier av pCO2 også på dagtid. (6) På grunn av sensitivt respirasjonssenter har de tendens til hyperventilasjon selv ved små økninger i pCO2. Dette gjelder spesielt på natten når respirasjonen er under metabolsk kontroll. Hyperventilasjon leder til apné og pCO2-stigning. Når perifere kjemoreseptorer senser at pCO2-nivået igjen stiger over apnéterskel induseres på ny hyperventilasjon som igjen driver pCO2-verdien under apnéterskelen. (6) Dette respirasjonsmønsteret er kjent som Cheyne Stokes respirasjonsmønster (CSR). CSR er et periodisk pustemønster hvor sentrale apneer eller hypopneer alternerer med perioder med hyperventilasjon. CSR diagnostiseres når det gjennom polysomnografi viser minst tre sammenhengende sykluser med crescendo/decrescendomønster i flowsignalet. Varigheten av en syklus skal være på minst 40 sekunder. I tillegg skal det være minst 5 centrale apneer eller hypopneer per time søvn i sammenheng med crescendo/decrescendo respirasjonsmønster over en periode på minst 2 timers monitorering. Definisjonen er satt av AASM.

Prevalens av respirasjonsforstyrrelser under søvn hos pasienter med symptomatisk hjertesvikt er høy. Spesielt hyppig er Cheyne-Stokes respirasjonsmønster hos hjertesviktpasienter, til tross for optimal medikamentell behandling. (4)

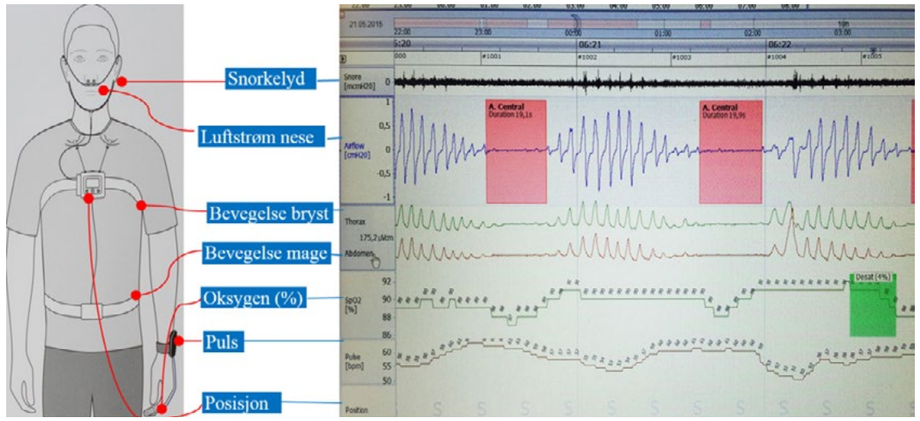
Kliniske symptomer

Kraftig snorking om natten er ett av de vanligste symptomene på pusteforstyrrelser under søvn (OSA). I tillegg kan ofte partner fortelle om uregelmessig pust og observerte apneer. Pasienten kan selv merke gisping etter luft med hyppig oppvåkning og urolig søvn. Nocturi er nokså vanlig pga fragmentert søvn med nedsatt utskillelse av vasopressin. En del klager over at de er slitne om morgenen, og ofte er de mer slitne og søvnige når de står opp om morgenen enn når de legger seg om kvelden. Mange hjertesviktpasienter med søvnapné har derimot lite symptomer fra sin søvnforstyrrelse, kanskje fordi de relaterer sine symptomer til sin hjertesykdom. Overvekt er vanlig hos voksne med pusteforstyrrelser under søvn, men mange er også normalvektige. (3) Fedme er en viktig risikofaktor hos de med OSA, mens pasienter med CSA derimot har oftere lav eller normal vekt. Søvnighet på dagtid, nedsatt livskvalitet, angst og depresjon er hovedsymptomer, men ikke tilstrekkelig til å stille diagnosen. Dette fordi det kliniske bildet i liten grad stemmer overens med resultater av standardiserte søvnundersøkelser. Det finnes heller ingen spørreskjemaer som er gode nok til å fange opp hvem som bør screenes for respirasjonsforstyrrelser under søvn eller ikke.

Risiko for ulykker

Uttalt søvnighet på dagtid er assosiert med økt risiko for ulykker. Søvnsykdommers betydning i sammenheng med økt trafikksikkerhetsrisiko har fått økende oppmerksomhet de siste tiår. Vegdirektoratet sendte i 2014 ut forslag til endring av førerkortforskriften. Forslaget som er utarbeidet av Helsedirektoratet innebærer strenge endringer i helsekravene til førerett ved obstruktiv søvnapné syndrom. Et av forslagene er at selv ved mild obstruktiv søvnapné må CPAP benyttes minst fire timer daglig 70% av dagene, kroppsmasseindeksen må være mindre enn 35 kg/m^2 og hypertensjon under god kontroll for at helsekravet skal være oppfylt. Ved alvorlig obstruktiv søvnapné og samtidig dagtretthet er helsekravet ikke oppfylt. Helsedirektoratets forslag blir vanskelig å gjennomføre, noe de også har fått tilbakemelding om under offentlig høring. Det finnes ingen gode objektive metoder for måling av søvnighet. Det er heller ikke slik at pasienter med høy AHI nødvendigvis har økt søvnighet. Motsatt kan pasienter med lav AHI være påfallende dagtrette. Helsedirektoratet behandler nå høringssvarene.

> Spesielt sentrale apneer ser ut til å være en markør for alvorlighetsgraden av hjertesvikt



Figur 2: Polygrafisk måling (NOX T3 ResMed) med mønster som ved sentral søvnapné, hos pasient med alvorlig hjertesvikt. Bruk av illustrasjon med tillatelse fra dr Sverre Lehmann, Haukeland Universitetssykehus.

> Mange pasienter med hjertesvikt vet ikke at de har søvnapné

Diagnostikk

Diagnosen stilles ved søvnundersøkelser. Polysomnografi er gullstandarden. Ved denne undersøkelsen måler man søvnstadier (EEG) inkludert øyebevegelser og benbevegelser, samtidig med luftstrøm, bevegelse av thorax og abdomen, hjerteaktivitet og oksygenmetning. Dette er en ressurskrevende undersøkelse, og krever innleggelse i avdeling over natten. En forenklet undersøkelse er polygrafi hvor man gjør de samme målinger, men uten registrering av søvnstadier. Dette utstyret kan pasienten ta med hjem og forenkler diagnostikken. Antall apneer og hypopneer per time søvn gjennom natten blir registrert og man får en AHI-verdi. Ulempen med polygrafi er at man ikke får målt søvnstadier og slik ikke sikkert vet hvor mye pasienten har vært våken gjennom natten. Dersom pasienten har ligget mye våken, kan AHI-verdien bli lavere enn den reelt er. Symptomatiske pasienter med negativ polygrafi bør henvises videre til full PSG både med tanke på differentialdiagnostikk og eksklusjon av OSAS-diagnosen. Det foreligger en del variabilitet i målresultatene også ved PSG som natt til natt variasjon, samt tekniske forhold. (7) First-night effekt kan unngås ved å gjøre registreringer to netter etter hverandre.

Ved mistanke om adipositas hypoventilasjonssyndrom må transkutan CO2-monitorering og blodgasser gjøres i tillegg.

Behandling av søvnapné

OSA

Første behandlingsalternativ for pasienter med middels til alvorlig grad av obstruktiv søvnapné er kontinuerlig overtrykksventilasjon med CPAP (Continuous Positive Airway Pressure). Luftveiene holdes da oppe ved hjelp av et lufttrykk. Behandlingen har vist seg å bedre søvnkvalitet, redusere antall apneer, senke blodtrykket, bedre hjertets ejeksjonsfraksjon (EF) og bevare oksygenmetningen under søvn. Behandlingen er anbefalt selv om man ikke har store randomiserte studier som kan påvise mortalitetsreduksjon. (6) Alternative behandlinger er bittskinner og kirurgisk behandling. Bittskinner må tilpasses den enkelte pasient av tannlege med kompetanse på området og brukes ved mildere former for søvnapné eller ved dårlig compliance ved ventilasjonsbehandling. Noen pasienter trenger neseseptumplastikker og conchotomi for å kunne nyttiggjøre seg kontinuerlig overtrykksbehandling. Hos pasienter med mild til middels søvnapné kan kirurgi i form av ganeplastikk med eller uten tonsillektomi være et behandlingsalternativ. Det er viktig å selektere de som kan ha nytte av et kirurgisk inngrep.

Konservativ behandling i form av livsstilsendringer som røykeslutt og vektreduksjon er svært viktig. Mange pasienter er imidlertid så slitne og søvnige på dagtid at de ikke klarer å være særlig fysisk aktive. Sideleie kan ved stillingsindusert søvnapné ha god effekt, det samme hevet hodeende. Problemet er å finne gode metoder som gjør at pasienten ligger mesteparten av tiden i ønsket leie. (3)

CSA

Mens OSA er en risikofaktor i seg selv for utvikling av hjertesvikt, ser det ut til at prevalensen av CSA med Cheyne-Stokes respirasjon (CSR) øker med alvorlighetsgraden av hjertesvikt. Man kan si at tilstedeværelsen av CSA-CSR speiler hjertets funksjon. (8)

CPAP har også vært brukt til behandling av pasienter med kronisk hjertesvikt og Cheyne-Stokes respirasjonsmønster selv om behandlingen har vært mer kontroversiell. CPAP øker det intratorakale trykket, senker venstre ventrikkels transmurale trykk og reduserer preload og afterload. (6) På bakgrunn av at pCO2 spiller en nøkkelrolle i dannelsen av Cheyne-Stokes mønsteret, ble en ny type ventilasjonsbehandling introdusert tidlig på 2000-tallet: Adaptiv Servo-Ventilasjon (ASV). Denne maskinen leverer et ekspiratorisk trykk for å sikre åpne luftveier om pasienten også skulle ha en obstruktiv komponent. (6) I tillegg har maskinen en algoritme som måler pasientens minuttventilasjon og kalkulerer fortløpende målvolumet. Trykkstøtten økes raskt ved hypopneer og apneer og senkes ved hyperventilasjon. Slik stabiliseres ventilasjonen.

Mindre randomiserte studier har vist lovende resultater hos hjertesviktpasienter behandlet med ASV. I mai 2015 kom derimot foreløpige resultater fra SERVE-HF studien. SERVE-HF er en multinasjonal, randomisert og kontrollert studie designet for å vurdere om behandling av hovedsakelig sentral søvnapné (AHI >15/h, ≥ 50% sentrale events, cAHI ≥ 10/h) reduserer dødelighet og sykelighet hos pasienter med kronisk hjertesvikt (NYHA 2-4, LVEF ≤ 45%). Studien rekrutterte totalt 1325 pasienter som ble randomisert til behandling med ASV eller kontroll. Resultatene fra studien viste at ASV-behandling effektivt reduserte antall sentrale apneer, men at man likevel identifiserte en signifikant høyere dødelighet i ASV-gruppen enn i kontrollgruppen (All-cause og kardiovaskulær mortalitet). Resultatene er overraskende, og ASV-behandling er nå kontraindisert hos pasienter med symptomatisk, kronisk hjertesvikt og moderat til alvorlig predominant sentral søvnapné.

Pasientene som døde i behandlingsgruppen ble ikke hospitalisert pga forverring, men døde plutselig. Dette kan tyde på økt dødelighet pga arytmier. Data fra overlevende pasienter i behandlingsgruppen med ICD blir nå analysert.

For ordens skyld presiseres at kontraindikasjonen ikke gjelder for CPAP-behandling. CPAP (continuous positive airway pressure) gis til pasienter med hovedsakelig obstruktiv søvnapné. Studien har vært sponset av ResMed.

Søvnapné og hjertesvikt

Det ser ut til at selv milde former for pusteforstyrrelser under søvn gir økt risiko for kardiovaskulær sykdom. Det viser seg også at hjertesviktpasienter med søvnapné har dårligere prognose enn pasienter uten søvnapné. (8) Pustestopp ved søvnapné fører til fall i oksygenmetning og setter i gang mange uheldige kaskadereaksjoner på cellenivå. Over tid kan dette føre til en rekke fysiologiske og biokjemiske endringer assosiert med forhøyet blodtrykk, hjerterytmeforstyrrelser, åreforkalkning og hjertesvikt. Uavhengis av fedme er obstruktiv søvnapnesyndrom (OSAS) også assosoiert med insulinresistens og diabetes mellitus type 2. (3) Søvnapné kan forverre hjertesvikt, trolig gjennom mekanismer som økt sympatikusaktivering, oxidativt stress, økt inflammasjon, autonom dysbalanse og iskemi som igjen fører til remodellering av myokard.

Prevalensen for respirasjonsforstyrrelser under søvn hos hjertesviktpasienter er hyppig og øker med alvorlighetsgraden av hjertesvikt.

Behov for flere studier

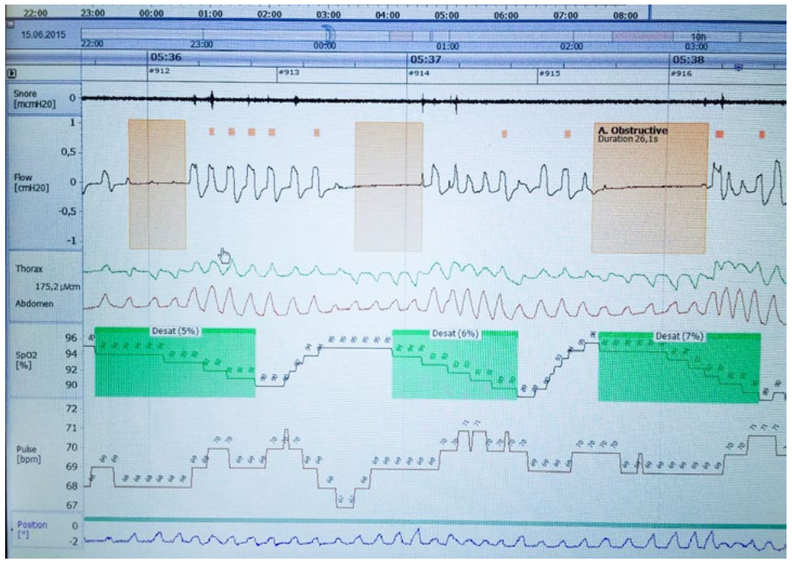
Pasienter med hjertesvikt og søvnapné utgjør trolig en nokså heterogen gruppe. Det er fortsatt mange ubesvarte spørsmål vedrørende behandling av denne pasientgruppen. Vi tror at det er en sterk sammenheng mellom hjertesvikt og søvnapné, og at behandling av den ene sykdommen vil kunne bedre den andre. Spørsmålet er hvilken behandling og til hvilke pasienter.

Ved kardiologisk avdeling på Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet er vi i gang med en studie som skal undersøke om hjertetransplantasjon vil føre til bedring av søvnapné.

Hjertetransplantasjon er en effektiv behandling for pasienter med alvorlig hjertesvikt. Siden transplantasjonspasienter oppnår en nærmest normal hemodynamikk etter kirurgi, er dette en god modell for å undersøke om respirasjonsforstyrrelser under søvn bedres etter utført transplantasjon.

Referanser

1. Hrubos-Strøm H et al. A Norwegian population-based study on the risk and prevalence of obstructive sleep apnea. J. Sleep Res. 2010, 20, 162-170
2. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993; 328: 1230–5.
3. Akre H et al. Respirasjonsforstyrrelser under søvn. Tidsskr Nor Legeforening nr 17, 2009;129:1762-5
4. Oldenburg O. Cheyne-Stokes Respiration in Chronic Heart Failure. Treatment with adaptive servoventilation therapy. Circ J. 2012;76(10):2305-17
5. Schulz R. Sleep apnoea in heart failure. Eur Respir J 2007; 29 (6): 1201-1205
6. Hetland A. Hjertesvikt og søvnapné. Hjerteforum N 1/2014/vol 27
7. Lehmann S. Måling av respirasjonsforstyrrelser under søvn hos voksne. Søvn nr 1 2011
8. Oldenburg O et al. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure. A contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. European Journal of Heart Failure 9 (2007) 251-257



Figur 3: Polygrafisk 7-kanalers måling med mønster som ved obstruktiv søvnapné. Legg merke til kontinuerlig bevegelse i beltene også under apneer. Ved sentrale apneer vil det ikke være bevegelse i beltene.

Indremedisinsk Høstmøte

5.-6. november 2015 - jubileumsutgave

Radisson Blu, v/Holbergs plass, Oslo

Norsk indremedisinsk forening 100 år!

Vi feirer med en jubileumsutgave av Høstmøtet, der vi setter av tid til et tilbakeblikk på indremedisinens historie i Norge de siste 100 år.

I tillegg har vi som vanlig et knippe foredrag fra indremedisinens ulike deler, med både kunnskapsoversikt og oppdatering om nyvinninger.

Ingen forhåndspåmelding. Registrering på møtet begge dager og innbetaling av kursavgift kr 500 gir rett til kursbevis med tellende timer for spesialiteten indremedisin. Lunsjservering begge dager.

Velkommen til jubileumsfest!

NIF
100 år

C Multaq «sanofi-aventis» **T Antiarytmikum.** ATC-nr.: C01B D07
TABLETTER, filmdrasjerte 400 mg: Hver tablett inneh.: Dronedaronhydroklorid 400 mg, laktosemonohydrat. Fargestoff: Titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** Vedlikehold av sinusrytme etter vellykket hjertekonvertering hos voksne, klinisk stabile pasienter med paroksysmal eller persisterende atrieflimmer (AF). Bør pga. sikkerhetsprofilen bare forskrives etter at alternative behandlingsmuligheter er vurdert. Skal ikke gis til pasienter med venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon eller til pasienter med pågående eller tidligere episoder av hjertesvikt. **Dosering:** Behandling bør kun startes og følges opp under veiledning av spesialist. Behandling kan startes opp poliklinisk. Anbefalt dose er 400 mg 2 ganger daglig. Ved uteglemt dose skal neste dose tas ved planlagt tidspunkt uten å dobles. **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. Kan ikke deles i like doser. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. AV-blokk grad II eller III. Fullstendig grenblokk. Distal blokk. Sinusknutedysfunksjon. Ledningsdefekter i atriene. Syk-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, cisapid, bepridil, trisykliske antidepressiver, terfenadin, visse orale makrolider (som erytromycin), antiarytmika klasse I og III. QT_C Bazett intervall ≥500 millisekunder. Alvorlig nedsatt leverfunksjon. Sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt). Samtidig bruk av dabigatran. **Forsiktighetsregler:** Regelmessig kontroll av hjerte-, lever-, nyre- 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 5 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 bør straks 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. Kalium- eller magnesiummangel skal korrigeres før oppstart og under behandling. Dronedaron kan indusere en moderat QT_C Bazett-forlengelse (ca. 10 millisekunder), relatert til forlenget repolarisering. Disse endringene er knyttet til den terapeutiske effekten av dronedaron og er ikke tegn på toksisitet. Oppfølging, inkl. EKG, anbefales under behandling. Hvis QT_C 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, 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 bør overvåkes nøye. 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. Antikoagulantia gis iht. AF-retningslinjer. Klinisk signifikant INR-økning (>5) er rapportert. INR overvåkes derfor nøye ved bruk av vitamin K-antagonister. Dronedaron metaboliseres primært av CYP 3A4, og er en potent P-glykoprotein (P-gp)-hemmer, moderat CYP 3A4-hemmer og svak CYP 2D6-hemmer. Samtidig bruk av digoksin (P-gp-substrat) anbefales ikke da dette vil gi økt plasmakonsentrasjon av digoksin og mulig synergistisk effekt på hjertefrekvens og AV-ledning. Klinisk og biologisk undersøkelse, inkl. blodprøver og EKG, anbefales, og digoksindosen bør halveres. Statiner (CYP 3A4- og/eller P-gp-substrater) skal brukes med forsiktighet, lavere start- og vedlikeholdsdose skal vurderes, og pasienten monitoreres for tegn på muskeltoksisitet. Dronedaron kan øke plasmakonsentrasjonen av takrolimus, sirolimus, everolimus og ciklosporin (CYP 3A4-substrater), og dosen justeres om nødvendig. Betablokkere som metoprolol, propranolol (CYP 2D6-substrat) eller kalsiumantagonister som verapamil, diltiazem (substrater og/eller moderate hemmere av CYP 3A4) 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. Hos pasienter som allerede bruker kalsiumantagonister eller betablokkere ved start av dronedaronbehandling, skal EKG tas og dosen justeres om nødvendig. Sotalol må seponeres før start. Potente CYP 3A4-induktorer som rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin og johannesurt (prikkperikum) er ikke anbefalt. MAO-hemmere kan redusere utskillelse av den aktive metabolitten til dronedaron og brukes med forsiktighet. **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 QT_C 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 (fatigue), 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. (blister) 335,50. 100 stk. (endose) 1496,80. **Sist endret:** 02.10.2014. Basert på SPC godkjent av SLV: 22.09.2014.

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

SANOFI

MULTAQ®
dronedaron

Klinisk erfaring hos 1,5 millioner pasienter [3]

– Et effektivt antiarytmikum [1,2]

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

MULTAQ® kan forskrives på blå resept

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

NO-DRO-15-01-02

1. Multaq SPC 22.09.14. 2. 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. 3. IMS desember 2014. 4. 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. * AAD = Antiarytmikum.

SANOFI

Hjertesvikt og svangerskap

Gravide kvinner med hjertesykdom, og utvikling av hjertesvikt i svangerskapet, har fått mer fokus de siste 5-10 årene. Hjertesyke gravide krever ofte tverrfaglig kompetanse og kan være vanskelig å håndtere fordi det skjer store hemodynamiske endringer under et svangerskap. De hemodynamiske endringene tolereres som regel godt, disse forandringene få store konsekvenser som alvorlig hjertesvikt, og i noen tilfeller kan de gi katastrofale følger under svangerskapet, fødselen eller i den første tiden etter forløsning.

Av Mette-Elise Estensen, Kardiolog. Anne-Sofie Letting, Gynekolog. Eldrid Langesæter, Anestesiolog. Oslo universitets sykehus, Rikshospitalet

Mette-Elise Estensen

Hemodynamiske endringer i svangerskapet

De viktigste hemodynamiske endringene som normalt skjer i alle svangerskap er 30-50 % økning av hjertets minuttvolum, økning i hjertefrekvensen med 10-20 slag pr min, og fall i perifer karmotstand med 20-30 % - jfr. figur 1. Østrogen øker reninnivået og medfører retensjon av natriumklorid og fører til en økning i total mengde kroppsvæske. Under selve forløsningen medvirker smerte, angst og kontraksjoner av uterus til ytterligere endringer i hemodynamikken. I løpet av den første delen av fødselen kan uteruskontraksjoner føre til en økning i blodvolumet med 500 ml, såkalt autotransfusjon. Hjertefrekvensen øker også i denne fasen.

Dette er endringer som tolereres godt av friske hjerter, men som kan være en stor belastning på ikke-friske hjerter. De største hemodynamiske endringene skjer allerede i løpet av første trimester, og størsteparten av endringene har skjedd i løpet av de første 14-16 ukene av svangerskapet.

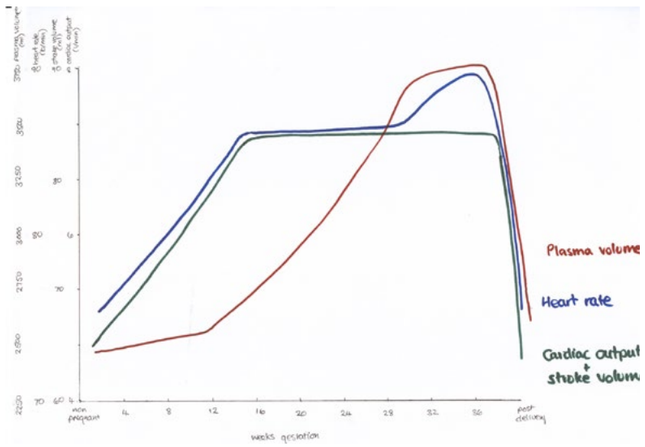
De hemodynamiske forandringene går vanligvis tilbake etter normale svangerskap. Minuttvolumet, perifer vaskulær motstand, blodtrykket og hjertefrekvensen normaliseres som regel raskt i løpet av de første 1-2 ukene postpartum. Erfaringen viser imidlertid at det tar inntil 6-12 måneder før selve hjerte-karfunksjonen er tilbake til utgangsverdiene før svangerskapet.

Forekomst

Hjertesyke gravide deles inn i 4 grupper, etter hvilken type hjerte-sykdom som foreligger:

1. medfødte hjertefeil
2. kardiomyopatier (peripartum kardiomyopati, dilatert kardiomyopati og hypertrofisk kardiomyopati)
3. iskemisk hjertesykdom
4. arytmier

Vi har ikke tall på hvor mange kvinner med kardiomyopati, iskemisk hjertesykdom eller arytmi som gjennomgår svangerskap. Vi vet imidlertid at hjertesykdom (både medfødt og ervervet) kompliserer 0,2 – 4 % av alle svangerskap i vestlige industrialiserte land. Andelen gravide med koronar hjertesykdom er økende, noe man tror skyldes eldre førstegangsfødende og økt forekomst av risikofaktorer som diabetes, hypertensjon og overvekt. Udiagnostisert hjertesykdom som avdekkes i svangerskapet ser vi hovedsakelig blant innvandrer kvinner og asylsøkere. Revmatisk klaffesykdom dominerer blant innvandrere fra ikke-industrialiserte land.



Figur 1: Physiological Changes in Pregnancy.

Kardiomyopatier

Hypertrofisk kardiomyopati

Hypertrofisk kardiomyopati med obstruksjon (HOCM) er høyrisiko-svangerskap. Det anbefales bruk av betablokker (metoprolol) for å forebygge en eventuell arytmi, og som frekvensregulerende behandling for å øke fylningstiden hos de med alvorlig obstruksjon. Metoprolol kan brukes i opptrappende dose (maks dose under svangerskap er 200 mg). Atrieflimmer tolereres dårlig hos disse pasientene, og rytmekontroll til sinusrytme er nødvendig. Vi ser imidlertid at asymptomatiske pasienter uten obstruksjon (HCM) tolererer svangerskap godt.

Dilatert kardiomyopati

Kvinner med dilatert kardiomyopati har på grunn av de store hemodynamiske endringene, økt risiko for forverring og økende dilatasjon under svangerskapet også i perioden postpartum. Symptomene vil være hjertebank, økende dyspnoe og tegn på hjertesvikt. Dersom EF er < 40 %, er det betydelig økt risiko for utvikling av hjertesvikt under svangerskap. Dersom EF er < 20 % er det meget høy risiko for mortalitet, og svangerskap bør da frarådes.

Peripartum kardiomyopati

Peripartum kardiomyopati (PPCM) defineres som hjertesvikt med redusert venstre ventrikkelfunksjon, d.v.s. EF < 45 % siste mnd. av svangerskap, eller i løpet av de 5 første måneder postpartum. Forekomsten er 1 pr 3000 – 15.000 svangerskap, og det er store geografiske variasjoner.

Mortaliteten er opp til 20 %. Det foreligger økt risiko for utvikling av PPCM hos de med hypertensjon, preeklampsi og flerlingesvangerskap.

Som behandlende lege må man ha lav terskel for å henvise eller ta ekkokardiografi av gravide kvinner med nyoppstått dyspnoe, ødemer og takykardi 50 % av kvinnene som utvikler PPCM får persisterende redusert venstre ventrikkelfunksjon. Disse kvinnene bør frarådes nye svangerskap. Kvinner som får normal venstre ventrikkelfunksjon etter gjennomgått PPCM, oppnår dette vanligvis i løpet av 6-12 måneder etter påbegynt behandling.

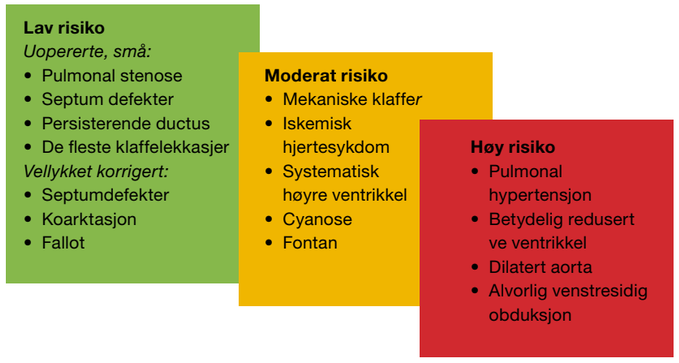
Behandlingen er konvensjonell hjertesviktbehandling. Foreløpig er det ikke konsensus på hvor lenge man skal behandles. Men, dersom det ikke foreligger normalisering av venstre ventrikkelfunksjonen, skal man ha livslang behandling. Ved normalisering, er det anbefalt minimum 2 års behandling.

Det foregår mye forskning på temaet PPCM, og det pågår store registerstudier. Behandling med bromokriptin i akuttfasen har vist svært lovende resultater. Det er foreløpig ikke godkjent som behandling, men flere land har tatt det i bruk. I Norge har vi foreløpig vært avventende.

Hjertesvikt

Begynnende hjertesvikt er ofte vanskelig å diagnostisere i svangerskap, da symptomene på begynnende hjertesvikt ofte er de samme som noen kvinner får ved normale svangerskap; dyspnoe, lett tachycardi, og hevelse i underekstremitetene. Pro-B-natriuretisk peptid (ProBNP) er en markør på hjertesvikt som kan være nyttig å ta for å følge utviklingen av svikten. Selv om proBNP kan øke litt i normale svangerskap, så vil man se høyere verdier ved utvikling av hjertesvikt.

Behandlingen ved utvikling av hjertesvikt hos gravide og perioden postpartum er som ved konvensjonell sviktbehandling: betablokker, diuretika og ACE-hemmer (skal kun brukes postpartum). Ved EF < 30 % bør man vurdere å starte behandling med antikoagulasjon.



Figur 2: Risikoparametre og risikovurdering av svangerskap ved hjertesvikt.

Risikoinndeling, utvikling av hjertesvikt under svangerskapet

Hos kvinner som utvikler hjertesvikt i svangerskapet, må man gjøre en fortløpende vurdering av alvorlighetsgraden. Denne risikovurderingen er viktig fordi den sier noe om hvor tett kvinnen skal følges opp, hvor hun skal følges opp, og om hun i det hele tatt bør fortsette svangerskapet. Vi deler inn i lavrisiko, moderat risiko, og høyrisiko svangerskap. Denne inndelingen er basert på hvilken hjertesykdom kvinnen har. Jf Fig.2

Kvinnens hjertesvikt kan forverres under graviditeten, noe som kan medføre at hun da må klassifiseres i en høyere risikogruppe enn ved starten av svangerskapet. Det er viktig å presisere at risikoen hos disse pasientene må vurderes fortløpende gjennom svangerskapet. Dette er et arbeid som er krevende for helsepersonell, og som er en utfordring fordi det krever at ulike profesjoner har tett samarbeid, og ikke minst at ulike sykehus har god dialog rundt pasienten og kan samarbeide rundt oppfølgingen og planleggingen av hvor kvinnen skal følges, behandles og forløses.

Oppfølging i svangerskapet

Hvor ofte kvinnen skal undersøkes i svangerskapet avhenger av hvor alvorlig hennes hjertesykdom/svikt er. Dette må i hvert enkelt tilfelle individualiseres. I ulike grad bør kontrollene inneholde: Måling av puls og blodtrykk, undersøkelse av urin, auskultasjon av hjerte og lunger, vurdering av almenntilstand og eventuell grad av dyspnoe, samt om det foreligger kliniske tegn til hjertesvikt. Vurdering av funksjonsnivået i svangerskapet, kan undersøkes enkelt ved å gå med den gravide kvinnen i trapp. Man kan da registrere funksjonsnivået, pulsstigning og eventuele endringer i oksygenmetning under aktivitet. Dersom det tilkommer endringer her som ikke kan forklares utifra normale svangerskapsvariasjoner, bør man vurdere å henvise pasienten videre til en kardiologisk vurdering.

> Som behandlende lege må man ha lav terskel for å henvise eller ta ekkokardiografi av gravide kvinner med nyoppstått dyspnoe, ødemer og takykardi

Referanser

1. Heart Disease in Pregnancy, Celia Oakley, Carole A. Warnes, Blachweell (2007)
2. Heart Disease and Pregnancy, Philip J. Steer, Michael A. Gatzoulis, Philip Baker, RCOG Press (2006)
3. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J (2011) 32, 3147–319

Retningslinjer for kardial resynkroniseringsterapi (CRT) ved kronisk hjertesvikt

Sykelighet og dødlighet av hjertesvikt er høy til tross for moderne farmakologisk behandling. Kardial resynkroniseringsterapi (CRT) øker overlevelse, bedrer livskvalitet og reduserer antall liggedøgn i sykehus hos pasienter med kronisk hjertesvikt. Vi vil her gi en kort oversikt over de norske retningslinjene for kardial resynkroniseringsterapi og samtidig minne om at flere pasienter bør henvises til denne behandlingen.

Av Torbjørn Holm, overlege dr.med, og Erik Kongsgård, seksjonsoverlege dr.med, Arrytmiseksjonen, Kardiogisk avdeling, Rikshospitalet, OUS

Torbjørn Holm

Ca. 25 % av pasienter med moderat eller alvorlig hjertesvikt har venstre grenblokk med QRS-bredde > 120 ms (1). Ved hjertesvikt vil grenblokk føre til en asynkron bevegelse av ventrikkelkontraksjonen med ytterligere endret form og struktur av hjertet (remodulering) og betydelig forverret prognose (1).

Et biventrikulært pacemakersystem resynkroniserer en asynkron venstre ventrikkelkontraksjon som skyldes intraventrikulær eller interventrikulær ledningsforstyrrelse. Denne formen for behandling kalles kardial resynkroniseringsterapi (CRT).

Et CRT-system implanteres ved at en pacemakerledning plasseres via sinus coronarius i en koronarvene over laterale del av venstre ventrikkel og en ledning endokardialt i høyre ventrikkel. Hos pasienter med sinusrytme implanteres i tillegg en ledning til høyre atrium for sensing av egenrytme og for å synkronisere AV-overledningen. Se figur 1.

Med biventrikulær pacing øker fylningstiden av venstre ventrikkel, det reduserer både mitralinsuffisiens, endediastolisk og endesystolisk volum, og det bedrer ejeksjonsfraksjonen (EF) (1). Endret elektrisk og mekanisk aktiveringsmønster reverserer/motvirker remoduleringsprosessen.

Et biventrikulært pacemakersystem kan implanters med, eller uten hjertestarterfunksjon, og kalles da henholdsvis CRT-D eller CRT-P. Inngrepet gjøres i lokalanestesi med normalt ett liggedøgn i sykehus, men prosedyren krever erfaren operatør for å oppnå et godt resultat og lavest mulig komplikasjonsrate.

EKG og ejeksjonsfraksjon (EF)

For å ha nytte av CRT, kreves symptomer og kliniske funn typisk for hjertesvikt i kombinasjon med redusert EF. I de norske retningslinjene for CRT, må pasientene ha symptomer tilsvarende New York Heart Association (NYHA) funksjonklasse II – IV og ha EF < 35 % målt med ekkocardiografi (1). Pasienter med kronisk atrieflimmer bør ha symptomer i NYHA klasse III - IV. Se tabell 1 og 2.

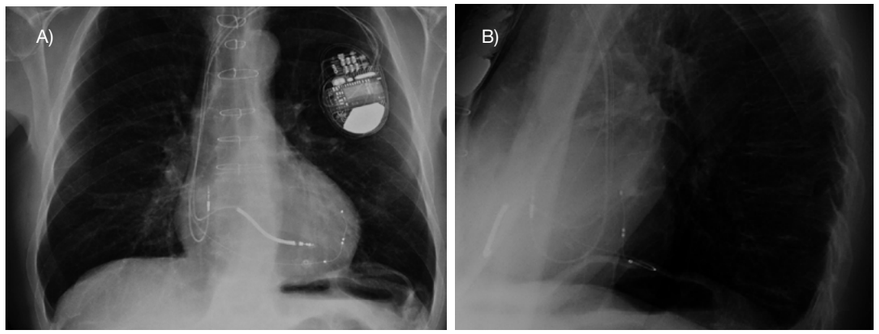
Mekanisk dyssynkroni målt med ekkokardiografi inngår ikke i de nye retningslinjene for utvelgelse av pasienter da dette ikke har vist å predikere respons. Pasientene må imidlertid ha et breddeforøket QRS kompleks > 120 ms som tegn på forsinket aktivering.

Pasienter med tydelig venstre grenblokk, eller med en komponent av venstre grenblokk i form av intraventrikulært blokk, er vist å profitere mest på CRT både med reduksjon av mortalitet og morbiditet. Pasienter med rent høyre grenblokk har generelt liten effekt av CRT. Dette tydeliggjøres sterkere i de nye norske retningslinjene sammenlignet med tidligere internasjonale retningslinjener, hvor kun de med venstre eller intraventrikulært-grenblokk har fått den sterkeste anbefalingen for CRT, både for reduksjon av mortalitet og morbiditet. En subgruppe av pasienter med uttalte symptomer og uspesifikt grenblokk har fått en svakere anbefaling, men kan vurderes for CRT da man ser at noen av disse pasientene kan profitere symptomatisk.

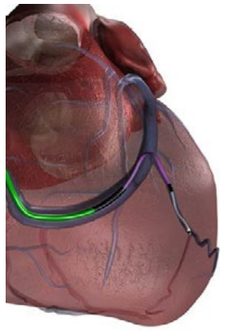
Tabell 1. Anbefalinger for CRT ved NYHA klasse II*

Anbefalinger	Pasient karakteristikk
CRT-P/CRT-D er anbefalt for reduksjon av både mortalitet og morbiditet.	1.Venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon ≤35% *og* 2.Sinusrytme *og* 3.Venstre grenblokk og QRS ≥130 ms *eller* Intraventrikulær ledningsforstyrrelse1 og QRS ≥150ms

*Anbefalinger for CRT-behandling hos pasienter med hjertesvikt i NYHA funksjonsklasse II. Alle pasienter skal være optimalt medisinsk behandlet og forventet overlevelse skal være mer enn 1 år.



Figur 1: A) Røntgen thorax (frontbilde) av pasient med hjertesvikt og atrioventrikulært hjertestartersystem (CRT-D). Vi ser en ledning til høyre aurikkel, en til nær apeks av høyre ventrikkel og en ledning i en koronarvene over venstre ventrikkel. B) Sidebilde viser ledning liggende i epikardiell vene over laterale del av venstre ventrikkel.



Figur 2: Tegningen viser ledning som er plassert i en koronarvene via sinus coronarius epikardielt over laterale del av venstre ventrikkel.

Konvensjonell pacemaker-indikasjon og CRT

Ved bruk av konvensjonell pacemaker, med pacing i høyre ventrikkel, gir dette unormal elektrisk og mekanisk aktivering som ligner det en ser ved venstre grenblokk. Flere studier har vist at høy grad av høyre-ventrikkelpacing er assosiert med forverring av pumpefunksjonen og økt grad av hjertesvikt. For pasienter med konvensjonell pacemaker og høy grad av ventrikkelpacing som utvikler svikt bør man derfor sterkt vurdere oppgradering til CRT. Hos pasienter med kun lett redusert venstre ventrikkel funksjon (EF <45%), og indikasjon for pacemaker pga bradykardi hvor man forventer høy grad av ventrikkelpacing, bør man vurdere implantasjon av CRT direkte (1).

Oppfølging av pasienter med CRT

Kronisk hjertesvikt er en kompleks tilstand, og pasientene bør derfor følges regelmessig med henblikk på symptomer og optimalisering av den medikamentelle behandlingen. Man må forsikre seg om at pasienten er biventrikulært pacet minst 93% av tiden, helst oppunder 100% (1). Hos pasienter som viser ingen, eller liten effekt av CRT, er det viktig å optimalisere ledningstiden mellom ventriklene, og mellom atrier og ventrikler (atrioventriklært) (1). Dette gjøres best med ekkokardiografi. De fleste pasienter bør ha et CRT-system som kan fjernmonitoreres for å sikre adekvat biventrikulær pacing samt oppdage tidlig forverring av hjertesvikt og eventuelle feil ved systemet/programmering.

Flere pasienter bør henvises til CRT

Tall fra European Heart Failure Survey anslår at ca. 10 % av hjertesviktpopulasjonen vil kunne profitere på CRT, jfr. tidligere beskrevet insidens og prevalens av hjertesvikt samt grenblokk i EKG (1). Implantasjonsraten i Norge bør derfor ligge opp mot 3 - 400 implantasjoner/million innbyggere/år (1). Implantasjonsraten i Norge var 101 implantasjoner/million i 2014, som er vesentlig mindre enn for eksempel Danmark der implantasjonsraten var 173/million (3). Flere pasienter bør derfor henvises til denne behandlingen som øker overlevelse, bedrer livskvalitet og er svært kostnadseffektiv (1).

Tabell 2. Anbefalinger for CRT ved NYHA klasse III og ambulatorisk klasse IV*

Anbefalinger	Pasient karakteristikk
CRT-P/CRT-D er anbefalt for reduksjon av både mortalitet og morbiditet	1. Venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon ≤35% *og* 2.Venstre grenblokk og QRS ≥120ms *eller* Intraventrikulær ledningsforstyrrelse[1] og QRS ≥150ms

[1] Intraventrikulær ledningsforstyrrelse: Ikke typisk venstre- eller høyre-grenblokk (EKG-avledning I,V1 og V6).

*Anbefalinger for CRT-behandling hos pasienter med hjertesvikt i NYHA funksjonsklasse III og ambulatorisk funksjonsklasse IV. Alle pasiener skal være optimalt medisinsk behandlet og forventet overlevelse skal være men enn 1 år.

Referanser

1. Holm T, Færestrand S, Larsen JI, Jønland K et al. Kardial resynkroniseringsterapi ved hjertesvikt-norske retningslinjer. Tidsskrift Nor Legeforen 2014
2. Platou ES. Norsk pacemaker og ICD statistikk for 2014. Hjerteforum nr 2-2015
3. The EHRA(European Heart Rhythm Association) White Book 2015

ICD ved kronisk hjertesvikt og noen praktiske problemstillinger

Automatiske defibrillatorer (ICD) benyttes i økende grad for å bedre prognose og overlevelse for pasienter med hjertesvikt og økt risiko for maligne arytmier. Vi vil her gi en summarisk oversikt over indikasjonene for denne behandlingen hos pasienter med kronisk hjertesvikt. Vi vil samtidig nevne noen spesifikke og praktiske problemstillinger knyttet til ICD-behandling, som det er viktig at alle leger som behandler disse pasientene kjenner til.

Av Torbjørn Holm, overlege dr.med, Arytmiseksjonen, Kardiologisk avdeling, Rikshospitalet, OUS
Erik Kongsgård, seksjonsoverlege dr.med, Arytmiseksjonen, Kardiologisk avdeling, Rikshospitalet, OUS

Torbjørn Holm

Generelt om ICD

Det ble i 2014 implantert 803 nye ICD-er i Norge, det vil si 157 per million innbyggere (1). Et ICD-system består av en generator typisk plassert subkutant, som regel i venstre pectoralis region med en eller flere intrakardiale elektroder. Hos noen få utvalgte pasienter kan man implantere et komplett subkutant system (både generator og ledning ligger subcutant).

Den primære funksjonen for en ICD er å behandle alvorlige ventrikkelarytmier med enten anti-takykardi pacing (ATP) eller defibrillering. ATP gis når hjertefrekvensen overstiger en programmert grense og derved når inn i en definert sone med ventrikkeltakykardi (VT) eller ventrikkelflimmer (VF). ATP er som regel effektivt ved behandling av VT og har vist å kunne redusere behov for defibrillering med 80%. For å redusere risiko for uberettiget terapi ved raske supraventrikulære takykardier, kan anti-takykardi terapier holdes tilbake ved hjelp av programmerbare diskriminatorer som på den måten skiller ventrikulære og supraventrikulære arytmier. Man programmer som regel også inn en "monitor-sone" som overvåker hjerterytmen i et valgt frekvensområde, hvor det heller ikke gis terapi. Alle pasienter kan få med seg en monitor hjem, som overvåker pasientens ICD system. Denne plasseres i nærheten av hvor pasienten oppholder seg og gjør en teknisk kontroll og gir beskjed til oppfølgende ICD-senter hvis pasienten har fått terapier, hatt takykardier eller det er tegn på elektrode/generator-feil.

Alle ICD´er har brady-pace funksjon, slik at de også fungerer som en pacemaker.

ICD-systemet kan suppleres med en ledning i sinus corinarius over venstre ventrikkel og gi resynkroniseringsterapi (se egen artikkel om CRT). Dette systemet kalles da en CRT-D.

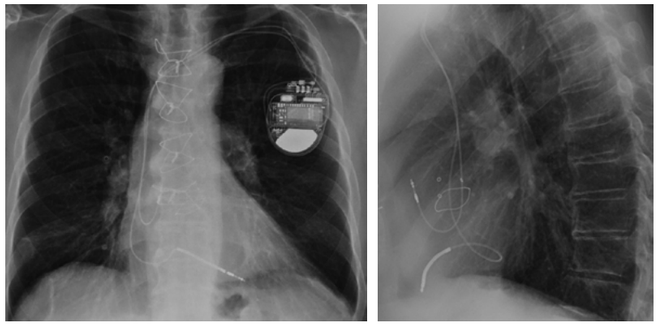
Indikasjoner for ICD-behandling hos pasienter med kronisk hjertesvikt

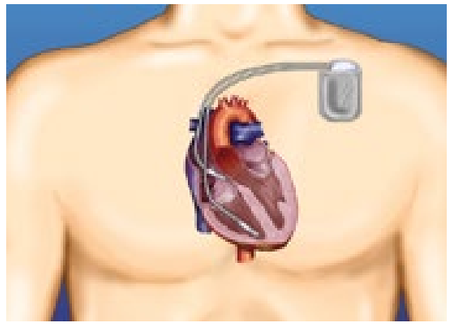
Generelle betrakninger

Det er godt dokumentert at ICD-behandling øker overlevelse hos selekterte hjertesviktpasienter med økt risiko for plutselig uventet hjertestans, enten som sekundær- eller primærprofylakse. Hos pasienter med dokumentert vedvarende ventrikkeltakykardi og/eller hjertestans har man en særlig gevinst av denne behandlingen. Men det er verdt å merke seg at noen ganger kan hendelsen ha vært i en spesiell klinisk setting som er forbigående eller at årsaken er reversibel. Hos pasienter uten dokumenterte ventrikulære arytmier eller hjertestans, har ICD-behandling best dokumentert effekt på overlevelse hos pasienter med iskemisk kardiomyopati og redusert venstre ventrikkel funksjon (dvs ejeksjonsfraksjon (EF) ≤35%).

Effekten av ICD-behandling hos pasienter med kronisk hjertesvikt, og kun moderat redusert venstre ventrikkelfunksjon (EF >35%), er lite dokumentert. Dette gjelder særlig hos pasienter med non-iskemisk dilatert kardiomyopati og hvor moderne medikamentell sviktbehandling med betablokkere er implementert.

Gevinsten av ICD behandling hos eldre pasienter er også i mindre grad dokumentert. Dette skyldes delvis at få studier har inkludert pasienter med høy alder (>80 år), men også at overlevelsesgevinsten ved ICD-behandling hos eldre blir mindre grunnet øket hyppighet av andre konkurrerende dødsårsaker, som f.eks. terminal hjertesvikt og kreft. Man må også ta i betraktning at ICD-behandling kan medføre komplikasjoner knyttet til implantasjon (tamponade, pneumothorax, infeksjoner, elektrodedislokasjon) og ved langtidsbehandling (utilsiktet terapi, infeksjoner, elektrodedefekter, tromboemboliske komplikasjoner) med en summert rate på opp mot 10 – 15 % første året etter ICD-implantasjon. Alle pasienter, hvor man vurderer implantasjon av ICD, må ha forventet levetid mer enn 1 år, ha forholdsvis godt funksjonsnivå og kunne samarbeide om behandlingen.


Figur 1: Røntgen thorax (front- og sidebilde) av pasient med hjertesvikt og intrakardial defibrillator (ICD). Vi ser en ledning til høyre aurikkel og en til nær apeks av høyre ventrikkel.


Figur 2: Ilustrasjon av implantert 2-kammer ICD med ledning til høyre atrie og til høyre ventrikkel.

Risikostratifisering

Det er altså kun tilstedeværelse av redusert ventrikkelfunksjon og nedsatt funksjonsnivå som så langt kan predikere gevinst av ICD. Det foreligger ikke studier som har vist gevinst av ICD hos asymptomatiske pasienter (dvs pasienter i New York Heart Association (NYHA) klasse I) med EF ≤35% eller pasienter med redusert systolisk funksjon med EF >40%. Det er således ikke indikasjon for ICD hos disse pasientene.

Denne pasientpopulasjonen har imidlertid noe øket risiko for plutselig hjertedød, og det er derfor behov for forbedret risikostratifisering. Faktorer som vi vet er avgjørende for plutselig hjertedød, er bl.a. myokard/arytmisubstratet, det autonome nervesystemet og endring i repolariseringen. Genetisk testing vil sansynligvis også bidra til å identifisere flere pasienter med risiko for plutselig hjertedød. Det er behov for å utvikle og teste modeller som kombinerer parametre og som reflekterer flere risikofaktorer.

Spesifikke anbefalinger

De spesifikke anbefalingene for ICD-behandling i Norge bygger på europeiske og amerikanske retningslinjer(2,3,4). Dette gjelder både for sekundær- og primærprofylaktiske indikasjoner (2, 3,4). Forfatterene vil her gi et resyme av disse internasjonale retningslinjene og kommentere kort noen vurderinger som gjøres rundt disse i Norge. Det er verdt å bemerke at dette er generelle retningslinjer. Pasienter som vurderes for ICD-behandling skal henvises til et ICD-senter hvor man gjør en individuell vurdering av hver pasient, hvor etiologi, symptomer, arytmitendens og ikke minst ko-morbiditet er vesentlig for beslutningen.

Sekundærprofylaktisk implantasjon av ICD anbefales til:

- Pasienter som har overlevd hjertestans som følge av antatt arytmi (VT/VF) eller som har hatt hemodynamisk betydningsfull VT og hvor årsak ikke er reversibel. Reversibel årsak kan være intoksikasjon, elektrolyttforstyrrelser, andre proarytmiske situasjoner/ medikamenter eller skyldes forbigående iskemi (f.eks. akutt infarkt i tidlig fase <48 timer, eller koronar stenose korrigert med PCI) eller være knyttet til behandling på annen måte (f.eks. radiofrekvensablasjon). Pasienten bør ha optimal medikamentell behandling og ha forventet levetid på minst ett år med god funksjonell status.
- Pasienter med uforklarlig synkope eller andre alvorlige arytmisymptomer, og som har induse rbar arytmi ved invasiv elektrofysiologisk undersøkelse.

Primærprofylaktisk implantasjon anbefales til pasienter med:

- EF ≤35 %, NYHA-klasse II - III, med optimal medikamentell behandling > 3 måneder, siste infarkt >40 dager siden. Pasienten bør ha optimal medikamentell behandling og ha forventet levetid med god funksjonell status minst et år.
- NYHA-klasse IV kan aksepteres hvis pasienten er kandidat for hjertetransplantasjon eller det er CRT-indikasjon.
- Uforklart synkope etter kjent myokardskade, eller vedvarende/ residiverende VT ved dilatert kardiomyopati eller tidligere infarkt tross normal EF.
- Spesifikke kardiomyopatier. Primærprofylaktisk implantasjon hos pasienter med hjertesvikt grunnet hypertrofisk kardiomyopati, kanalopatier, arytmogen høyre ventrikkel dysplasi, Brugadas syndrom, genfeil i sarcomerproteiner/myokard og myokardsarcoidise har spesifikke kriterier og omtales ikke her.

Håndtering av spesifikke situasjoner og problemer

Pasienter som har fått implantert ICD, følges med kontroller fra sitt

lokale ICD-senter som har kompetanse på denne behandlingen. Det er vanlig med polikliniske kontroller hver 6.–12. måned avhengig; av klinisk forløp og arytmitendens. Hvis pasienten har hjemmemonitorering kan man tillate sjeldnere polikiniske kontroller. Spesifikke problemstillinger og situasjoner knyttet til ICD-behandling oppstår utenfor de vanlige kontrollene. Det er derfor viktig at alle leger som behandler disse pasientene kjenner til de viktigste situasjoner og problemstllinger.

> Pasienter som vurderes for ICD-behandling skal henvises til et ICD-senter

Pasienten har fått et "støt"/ defibrillingsterapi fra sin ICD:
Det er sannsynlig at pasienten har fått en korrekt og adekvat terapi fra sin ICD. Pasienten bør kontakte sitt ICD-senter samme dag eller neste hverdag for å lese av generatoren og arytmihendelsen. Dette bør gjøres for å verifisere at ICD´en har gitt en riktig terapi på en adekvat arytmi, samt vurdere om programmeringen og medikamentell behandling er optimal.

Pasienten har i løpet av kort tid fått flere "støt"/ defibrilleringsterapier fra sin ICD:
Man bør i denne situasjonen vurdere muligheten for at pasienten har VT-storm med maligne ventrikulære arytmier som stadig residiverer. Det er også en mulighet for at pasienten får uberettiget støt grunnet f.eks. svært raskt overledet atrieflimmer med hurtig ventrikkelaksjon, eller at det foreligger elektrodefeil. I denne situasjonen bør pasienten innlegges akutt på lokalsykehus. Ved sterk mistanke om uberettiget terapi, må ICD deaktiveres med en magnet for å hindre nye støt (se under), og dette bør gjøres allerede i ambulansen på vei inn til sykehus.

Effekt av magnet lagt over ICD:
Hvis man legger en kraftig magnet over pasientens ICD, vil både ATP og defibrilleringsterapi inaktiveres så lenge denne er plassert på huden over ICD generatoren. Bradykardi-pacefunksjonen påvirkes ikke av magneten over en ICD, dette i motsetning til en vanlig pacemaker som vil stimulere asynkront ved magnetpålegging. Når magneten igjen blir fjernet,er ICD´en programmert likt som før man la magneten over. Ekstra kontroll etter midlertidig deaktivering med en magnet er ikke nødvendig. Hvis man ønsker å deaktivere anti-takyterapier (ATP og defibrillering) med en magnet over lengre tid, bør magneten tapes til huden for å unngå at magneten forflyttes. Det er viktig at alle som håndterer pasienter med ICD kjenner til effekten av magnet på ICD og at man på denne måten raskt kan avslutte utilsiktede terapier.

En pasient med ICD skal opereres: Elektrokoagulasjon som brukes under kirurgi, gir elektriske signaler som en ICD kan tolke som arytmi og gi uberettigede "støt". Under kirurgi må derfor all anti-takyterapi inaktiveres. Dette gjøres enklest ved at man under kirurgi taper en magnet over huden der ICD-en er plassert. Alternativt kan antitachy-terapi programmeres av før kirurgi, men man må da ha rutiner for at dette blir programmert på igjen etter det kirurgiske inngrepet. Pasienten skal være monitorert mens magneten er lagt på ICD´en og anti-takyterapi er avslått.

Pasienter med ICD og MR-undersøkelse:
De fleste ICD´er som er implantert i Norge i dag, er ikke godkjent for MR-undersøkelse, men de siste 2 - 3 årene har det kommet MR-sikre ICD´er på markedet. Disse blir i økende grad brukt. En del av disse ICD-enhetene er godkjent for helkroppsscanning, mens andre har restriksjoner i forhold til scanning over thorax og/eller hvor kraftig magnetpåvirkning fra MR-maskinen ICD´en tåler. Generelt bør man forsøke å bruke andre bildediagnostiske verktøy hvis dette gir tilfredsstillende svar på de kliniske problemstillingene pasienten har. Hvis pasienten likevel skal gjennomføre MR-undersøkelse, må ICD´en omprogrammeres av kyndig personell før undersøkelse (settes i "MR-modus"). Pasienten må overvåkes under undersøkelsen, og ICD´en må som regel kontrolleres etter MR av kyndig personell. Elektroder fra pacemakere eller ICD, som ligger igjen i pasienten og ikke er koblet til en ICD, er fortsatt normalt sett en kontraindikasjon for MR-undersøkelse.

Pasienter med ICD skal strålebehandles:
Strålebehandling kan påvirke en ICD, særlig hvis strålefeltet er nært generator. ICD skal derfor kontrolleres før stråleterapi, vurderes om den skal omprogrammeres, skjermes fra strålefeltet under behandling og kontrolleres etter. Hvis ICD´en ligger i strålefeltet og hemmer strålebehandlingen, må man vurdere om den midlertidig skal fjernes.

Eldre pasienter med redusert funksjonsnivå og fallende batterispenning:
Batterikapasiteten til en moderne ICD er i dag ca. 10 år - litt avhengig av hvor mye den benyttes. Når en ICD nærmer seg tid for skifte grunnet at batteriet er oppbrukt, må man alltid vurdere pasientens helhetssituasjon, og i samråd med pasienten vurdere videre nytte av ICD-behandling. Dette bør gjøres i god tid før det er tid for skifte. Det er verdt å huske i en slik vurdering at livskvaliteten kan påvirkes negativt med potensielt smertefulle ICD-støt og psykisk stress, uten vesentlig gevinst for en eldre pasient i sluttfasen av livet. Dette gjelder også for yngre pasienter med kronisk terminal sykdom hvor man i samråd med pasient må diskutere å programmere av ICD-funksjonen.

Referanser

1. Platou ES. Norsk pacemaker og ICD statistikk for 2014. Hjerteforum nr 2-2015.
2. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death–executive summary. European Heart J (2006) 27,2099-2140.
3. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2013. European Heart Journal 2013, 34:2251-2329.
4. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhytmias and the prevention of cardiac death. European Heart Journal 2015, 21 Aug. (online)

Palliasjon hjå pasientar med hjartesvikt

Hjartesvikt kan sjåast på som eit felles sluttstadium for dei fleste typer hjartesjukdom. Pasientar med hjartesvikt har meir redusert livskvalitet enn dei aller fleste andre kroniske sjukdomar. Ei rekke undersøkingar syner at symptomlindringa ikkje er adekvat hjå terminale hjartesviktpasientar, og særleg ikkje-kardiale symptom er underbehandla. For å betre den terminale omsorga for desse pasientane, trengst det ein kompetanseauke i palliative tiltak generelt (både kardiale og ikkje-kardiale), og pasientgruppa treng også noko meir tilgang på spesialisert palliativ behandling

Av Torstein Hole, klinikksjef Klinikk for medisin, Helse Møre og Romsdal HF, Ålesund. 1. amanuesis II, Enhet for anvendt klinisk forskning, Det medisinske fakultet, NTNU, Trondheim

Torstein Hole

Bakgrunn

Hjartesvikt kan sjåast på som eit felles sluttstadium for dei fleste typer hjartesjukdom. Pasientar med kronisk hjartesvikt vert gradert i NYHA funksjonsklasse frå I-IV etter aukande funksjonssvikt. Behandling av hjartesvikt er både medikamentell og ikkje-medikamentell. (1,2). Dei siste 20 år er dødsfall relatert til hjarte-karsjukdom redusert med 65 % i Noreg (menn meir enn kvinner), men likevel vil 40 % av dødsfall > 75 år vere relatert til hjarte- og karsjukdom. Parallelt med betra prognose for underliggande hjartesjukdom, er prevalensen av hjartesvikt stabil eller aukande og utgjer1-3% % i befolkinga og > 10% over 75 år, og er ein viktig årsak til innleggingar hjå eldre.

Redusert livskvalitet

Pasientar med hjartesvikt har redusert alle aspekt av livskvalitet, og har meir redusert livskvalitet enn dei aller fleste andre kroniske sjukdomar. Prognosen ved hjartesvikt er relatert til NYHA-klasse med snittoverleving ca. 6 - 12 månader i klasse 3-4, og ca 5 år for totalpopulasjonen. I ein slik situasjon er det like stort mål å betre livskvalitet og symptom som prognose (3,4). På den andre side er også invasive tiltak aktuelt hjå pasientar med dårleg funksjonsklasse. Pasientar med kronisk alvorleg hjartesvikt deler mange av dei problem som kreftpasientar har både fysisk, psykologisk og sosialt. Like vel synest det til no å ha vore lite fokus mellom kardiologar på palliativ medisin, og spesialistar i palliativ medisin har i liten grad fokusert på sviktpasientar. Det betyr at pasientane, i strid med WHO sine tilrådingar, får palliative tiltak avhengig av diagnose og ikkje på grunnlag av individuelle behov.

Palliativ medisin inkluderer behov hjå pasientar med avgrensa levetid, men som kan leve i månader til år. Fokus vil då vere på å kontrollere og lindre symptom, og å betre og vedlikehalde funksjon for på den måten å sikre best mogeleg livskvalitet. Eit palliativt fokus og lindrande behandling bør såleis ideelt vere med i behandlingsplanen frå starten hjå hjartesviktpasientar (Figur 1).

Tabell 1. Prognostiske faktorar ved refraktær alvorleg hjartesvikt

NYHA IV
Tidlegare innleggingar for forverring
Ingen utløysande årsak til forverring
Får allereide optimal medikamentell behandling
Utvikling av nyresvikt eller hyponatremi
Sinustakykardi >100, symptomatisk arytmi
Ingen respons i løpet av 2-3 døgn på adekvate endringar i diuretikadose etc
Alder/komorbiditet

Prognose

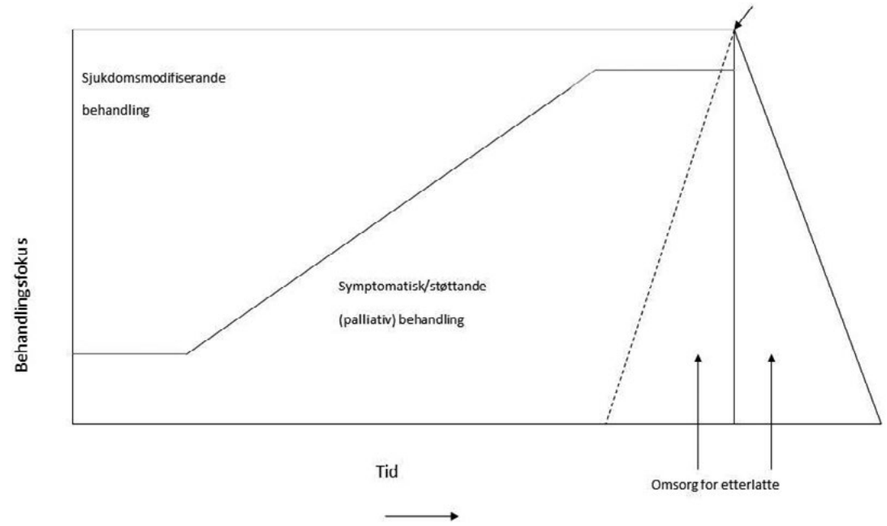
Ei hjelp til å planlegge framtidig behandling, kan vere å nytte erfaringsbaserte typiske sjukdomsløp for pasientar med progredierande kronisk sjukdom. Ved hjartesvikt vil det ofte vere ein gradvis forverring over typisk 2 - 5 år, men med innskutte akutte dekompenseringar som ofte kan (delvis) reverserast, og ofte brå død som kan virke uventa (5). Forverringane resulterer ofte i innlegging i sjukehus med intensivert behandling. Kvar forverring kan resultere i død, og sjølv om kvar pasient oftast overlever fleire slike episodar, så er ein gradvis reduksjon i funksjon vanleg. Sidan mange døyr brått, er det vanskelegare å forutseie at døden er nær forestående ved hjartesvikt enn mange andre sjukdomar. Prognosen forverrast ved aukande NYHA- klasse, men andelen som døyr brått er høgast i NYHA klasse 1 - 2, og andelen som døyr med aukande sviktsymptom, høgast i NYHA gruppe 3-4.

Å forutseie død kan vere særs vanskeleg også ved hjartesvikt. Mange pasientar vil døy brått, og det er ofte ingen sikker reduksjon i livskvalitet dei siste 6 månadene av livet. Det finst imidlertid ein del symptom og teikn som kan vere nyttige i klinisk arbeid, og desse er vist i tabell 1.

Bruk av sjekklister ved refraktær hjartesvikt kan difor vere nyttig. Pasientar med iskemisk hjartesvikt har mindre enn 25 % sjanse til å leve 1 år dersom dei oppfyller 3 av desse 4 kriteria:

1. S-Na<138 mmol/l
2. Sinustakykardi >100/min i kvile
3. S-kreatinin > 225 mikromol/l
4. Tidlegare episode med dekompensering

Ved ikkje-iskemisk hjartesvikt er prognostiske faktorar noko ulike, men ein kan nytte same tilnærminga med sjekkliste. Også (pro) BNP nivå og endring etter behandling har prognostisk verdi.



Figur 1: Modell for palliativ behandling ved hjartesvikt.

Ein pasientsentrert strategi

Det å kunne diagnostisere resistent/terminal hjartesvikt, og gje ei rimeleg sikker prognose, er viktig for vidare behandling av pasienten. For å kunne gje god behandling til døyande, må vi kunne "diagnostisere døden". Dette er oftast ein kompleks prosess. I sjukehusa er det ofte ein kultur som fokuserer på "helbreding", og ein held ofte fram med invasive prosedyrer, blodprøvetakingar, undersøkingar og behandling som kan gå på bekostning av pasienten sitt velvære. Det å kjenne att nøkkelteikn og symptom for å kunne diagnostisere overgangen til terminal hjartesvikt, er ei viktig klinisk evne. Manglande diagnose av terminal hjartesvikt fråtar ofte pasient og pårørande høve til reorientering, og det vil kunne gje pasienten dårlegare lindrande behandling. Det er godt dokumentert at pasientane oftast ynskjer symptomkontroll og ikkje invasive tiltak siste levedøgn. Det er viktig at alle i behandlarteamet er samde om at pasienten mest truleg vil døy. Ulike mål vil kunne gje dårleg behandling og diffus kommunikasjon. Dette vil kunne ha stor påverknad på pasienten og familien. Dei skjønar ikkje at døden er nær forestående, og kan misse tillit til legen. Pasient og familie kan få konfliktfylt kommunikasjon som kan legge grunnlag for misnøye. Med feil fokus i behandlarteamet kan pasienten døy med ukontrollerte symptom, og det kan verte starta unødig resuscitering. I desse høva vil heller ikkje pasienten sine psykologiske og åndelege behov verte møtt, og desse manglane kan gje dårleg omsorg for pasienten dei siste levedøgna (6). Tabell 2 summerer opp hovudelementa i ein pasientsentrert strategi for behandling av resistent hjartesvikt.

Tabell 2. Pasientsentrert tilnærming ved resistent hjartesvikt

Smertekontroll
Effektiv symptombehandling
Legar og anna helsepersonell skal vere til stades ved sjukesenga
Klar kommunikasjon om tilstanden
Bevare pasientautonomi og kontroll
Unngå å forlenge liding/dødsprosessen
Minimere familiebelastning
Styrke relasjonar til pårørande
Ta opp åndelege spørsmål
Diskuter kvar ynskjer å døy
Terminal sedering dersom naudsynt

Referanser

1. Acute and chronic heart failure. ESC Guidelines 2012. WWW.escardio.org/guidelines
2. Jaarsma T et al. Palliative care in heart failure: a position statement from the palliative care workshop of the heart failure association of the European society of cardiology. Europ J Heart Failure 2009; 11: 433-43
3. Ward C. The need for palliative care in the management of heart failure. Heart 2002; 87: 294-8.
4. Levenson JW et al. The last six months of life for patients with congestive heart failure. J Am Geriatr Soc 200; 48: s101-s109.
5. Murray SA et al. Illness trajectories and palliative care. BMJ 2005; 330: 1007-11.
6. Ellershaw J, Ward C. Care of the dying patient: last hours or days of life. BMJ 2003; 326: 30-4.
7. O'Leary N et al. A comparative study of the palliative care needs of heart failure and cancer patients. Europ J Heart Failure 2009; 11: 406-12.
8. Pantilat SZ et al. Palliative care for for patients with heart failure. JAMA 2004; 291: 2476-82.
9. Horne G et al. Removing the boundaries: palliative care for patients with heart failure. Palliative medicine 2004; 18: 291-6.
10. WWW.nice.org.uk har NICE guidelines, og www.modern.nhs.uk/chd har også retningsliner for palliasjon ved hjartesvikt. ISBN/EAN: 9788205351813
11. Kaasa S (red). Nordisk lærebok

▼ **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 (E 172), titandioksid (E 171). 10 mg, 15 mg og 20 mg: Rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **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 antikoaguleringsterapi 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 risikofaktorer (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:* Hos pasienter som samtidig får parenteral antikoagulant, seponeres antikoagulanten og Xarelto gis 0–2 timer før neste planlagte dose av det parenterale legemidlet (f.eks. lavmolekylært heparin) skulle vært gitt, 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. ***Konvertering:*** *Tabletter 15 mg og 20 mg:* Xarelto kan initieres eller fortsettes ved behov for konvertering. Ved transøsofageal ekkokardiografiveiledet konvertering hos pasienter som tidligere ikke er behandlet med antikoagulanter, skal Xareltobehandling igangsettes > 4 timer før konvertering for å sikre tilstrekkelig antikoagulering. Før konvertering innhentes en bekreftelse på at Xarelto er tatt iht. forskrivning. Beslutning om initiering og varighet av behandling skal ta hensyn til gjeldende retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling for pasienter som gjennomgår konvertering. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt nyrefunksjon:* Moderat eller alvorlig (CICR 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 (CICR 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 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 antikoagulasjonsbehandling 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:** *Nedsatt nyrefunksjon:* Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CICR < 30 ml/minutt) kan plasmanivået av rivaroksaban være signifikant forhøyet, noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Må brukes med forsiktighet ved CICR 15–29 ml/minutt. Bruk ved CICR < 15 ml/minutt anbefales ikke. *Blødningsrisiko:* 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. NSAID, acetylsalisylsyre eller blodplateaggregasjonshemmere (se også Kontraindikasjoner). Passende profylaktisk behandling kan vurderes ved risiko for ulcerøs gastrointestinal sykdom. Rutinemessig overvåkning 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. Risiko for utvikling av epiduralt eller spinalt hematom, som kan gi langvarig eller permanent lammelse, når nevroaksial anestesi (spinal-/epiduralanestesi) eller spinal-/epiduralpunksjon brukes. Risikoen kan øke ved postoperativ bruk av inneliggende epiduralkatetre, samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen eller ved traumatisk eller ved gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasienten må overvåkes hyppig mht. tegn og symptomer på nedsatt nevrologisk funksjon (f.eks. nummenhet eller svakhet i ben, tarm- eller blæredysfunksjon). Rask diagnostisering og behandling er nødvendig ved nevrologisk utfall. Før nevroaksial intervensjon må lege vurdere nytte/risiko hos antikoagulerte pasienter og hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse. 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. *Hjelpestoffer:* Inneholder laktose. Bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. *Bilkjøring/bruk av maskiner:* 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. For å redusere mulig blødningsrisiko ved nevroaksial anestesi (epidural/spinal) eller spinalpunksjon, bør innsetting/uttak av epidularkateter eller lumbalpunksjon helst utføres når antikogulanteffekten for rivaroksaban er beregnet å være lav. Det bør gå > 18 timer etter siste dose før epiduralkateter fjernes. Deretter bør det gå > 6 timer før neste dose. Ved traumatisk punksjon må administrering 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 overvåkning 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 NSAID 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. Ingen klinisk erfaring med 2,5 mg sammen med ASA alene eller sammen med ASA samt klopidogrel eller tiklopidin ved nevroaksial intervensjon. For å redusere mulig blødningsrisiko ved nevroaksial anestesi (epidural/spinal) eller spinalpunksjon, bør innsetting/uttak av epidularkateter eller lumbalpunksjon helst utføres når antikogulanteffekten for rivaroksaban er beregnet å være lav. Eksakt tidspunkt for tilstrekkelig lav antikoagulanteffekt hos den enkelte pasient er ukjent. Blodplateaggregasjonshemmere seponeres iht. 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. Ingen klinisk erfaring med 15 mg/20 mg rivaroksaban ved nevroaksial intervensjon. For å redusere mulig blødningsrisiko ved nevroaksial anestesi (epidural/spinal) eller spinalpunksjon, bør innsetting/uttak av epidularkateter eller lumbalpunksjon helst utføres når antikogulanteffekten for rivaroksaban er beregnet å være lav. Eksakt tidspunkt for å oppnå tilstrekkelig lav antikoagulanteffekt hos den enkelte pasient er ukjent. Hos unge og eldre pasienter bør det gå hhv. minst 18 timer og 26 timer etter siste dose før epiduralkateteret fjernes. Deretter bør det gå minst 6 timer før neste dose. Ved traumatisk punksjon må administrering utsettes i 24 timer. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Rivaroksaban hverken hemmer eller induserer viktige CYP-isoformer, som CYP3A4. Sterke CYP3A4- og P-gp-hemmere som azolantimykotika eller hiv-proteasehemmere 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 CYP3A4 eller P-gp, forventes å øke plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban i mindre grad. Klaritromycin, erytromycin og flukonazol gir økt AUC og C_{max}, men er ikke klinisk relevant. Legemidler som øker rivaroksabanplasmakonsentrasjon 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). Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av NSAID (inkl. ASA) og blodplateaggregasjonshemmere, se Forsiktighetsregler. 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 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 $C_{e\,trough}$, 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 CYP3A4-induktorer 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:** 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, dyspnø 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 frekvens:* Blod/lymfe: Trombocytopeni. Immunsystemet: Angioødem, allergisk ødem. Lever/galle: Kolestase, hepatitt (inkl. hepatocellulær skade). Muskel-skjelettsystemet: Kompartmentsyndrom sekundært til blødning. Nyre/urinveier: Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon. 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:* 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. Se Giftinformasjonens anbefalinger B01A F01 på www.felleskatalogen.no. **Pakninger og priser:** ***2,5 mg:*** 56 stk. (kalenderpakn.) kr 709,80. 168 stk. (kalenderpakn.) kr 2 046,90. 100 × 1 stk. (endose) kr 1 235,10. ***10 mg:*** 10 stk. (blister) kr 281,10. 30 stk. (blister) kr 762,70. 100 stk. (endose) kr 2 427,80. ***15 mg:*** 28 stk. (blister) kr 714,60. 42 stk. (blister) kr 1 043,60. 98 stk. (blister) kr 2 380,00. 100 × 1 stk. (endose) kr 2 427,80. ***20 mg:*** 28 stk. (blister) kr 714,60. 98 stk. (blister) kr 2 380,00. 100 × 1 stk. (endose) kr 2 427,80. **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. *Refusjonsberettiget bruk:* Forebygging av aterotrombotiske hendelser etter akutt koronarsyndrom med forhøyede verdier av biomarkører for hjertet, Xarelto administrert sammen med acetylsalisylsyre (ASA) alene, eller sammen med ASA og klopidogrel eller tiklopidin. ICPC K75, A89, ICD I21, I22, Z95.5. Vilkår: Ingen spesielle. **Sist endret:** 06.07.2015 (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag). Basert på SPC Xarelto 05/2015.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking.

Bayer HealthCare
Bayer AS, Postboks 193, 1325 Lysaker, Tlf.: 23 13 05 00

Xarelto® rivaroksaban

L.NO.MKT.10.2015.1300

Dokumentert i KLINISK PRAKSIS

Klinisk praksis viser lav insidens av slag og alvorlige blødninger hos pasienter behandlet med Xarelto i XANTUS[1].

Xarelto er dokumentert over hele $CHADS_2$-spekteret (0–6)[1–2].

XANTUS er den første internasjonale, prospektive, observasjonsstudie med en NOAK for slagforebygging i klinisk praksis[1].

Xarelto 15/20 mg – én gang daglig for antitrombotisk effekt gjennom hele døgnet[1–4]

Sikkerhetsinformasjon: Som med andre antitrombotiske midler må Xarelto brukes med forsiktighet hos de med økt blødningsrisiko. Vær oppmerksom på pasienter med nedsatt nyrefunksjon. *Vanlige bivirkninger (≥ 1/100 til < 1/10):* Blødninger: Gingival, hematom, ekkymose, epistaksis, hemoptyse, øyeblødning, kutan/subkutan blødning, postoperativ blødning fra sår, blødninger i gastrointestinaltraktus og urogenitaltractus. Øvrige: Anemi, gastrointestinale/abdominale smerter, dyspepsi, kvalme, obstipasjon, diare, oppkast, hypotensjon, pruritus, utslett, smerter i ekstremiteter, svimmelhet, hodepine, nedsatt nyrefunksjon, forhøyede transaminaser, feber, perifert ødem, nedsatt generell styrke og energi, kontusjon, sårsekresjon. Xarelto er ikke anbefalt hos de med kunstige hjerteklaffer. **Se preparatomtalen før forskrivning av Xarelto, merk spesielt kontraindikasjoner, forsiktighetsregler og interaksjoner.**

a. Indikasjon: Forebyggelse av slag og systemisk emboli hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med en eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemiske anfall.

Referanser: 1. Camm A.J., Amarenco P., Haas S. et al., XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2015; [ePub ahead of print]. 2. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883–891. 3. Preparatomtale Xarelto 7/2015. 4. Kubitza D., Becka M., Voith B. et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. Clin Pharmacol Ther 2005;78(4):412–421.

Bayer HealthCare
Bayer AS, Postboks 193, 1325 Lysaker, Tlf.: 23 13 05 00

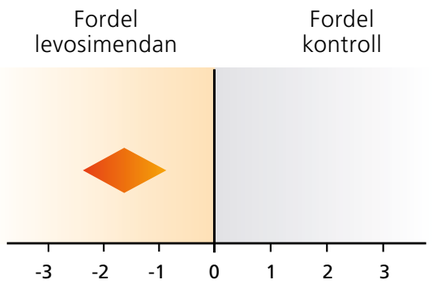
Xarelto® rivaroksaban ▼

L.NO.MKT.10.2015.1300

SIMDAX®
levosimendan

SUSTAINED BENEFITS TO THE FAILING HEART

Visste du at SIMDAX-behandling kan redusere antall liggedøgn på sykehus for dine hjertesviktpasienter?



[95 % CI -2,33 ; -0,85] p<0,0001

Meta-analyse fra 8 kardiologiske studier med 2 403 pasienter viser 1,59 dager kortere sykehustid for pasienter som behandles med SIMDAX.

Etter Landoni G, et al. Crit Care Med 2012;40:634-46 (supplemental digital material)

SIMDAX®
levosimendan

C **Simdax "Orion"** Kalsiumsensitiserer. ATC-nr.: C01C X08

KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning 2,5 mg/ml: 1 ml inneh.: Levosimendan 2,5 mg, povidon 10 mg, vannfri sitronsyre 2 mg, vannfri etanol til 1 ml. **Indikasjoner:** Korttidsbehandling av akutt dekompensert alvorlig kronisk hjertesvikt (ADHF) i situasjoner hvor konvensjonell terapi ikke er tilstrekkelig og ved tilfeller hvor inotropisk støtte er hensiktsmessig. **Dosering:** Kun til bruk på sykehus der tilstrekkelig overvåkningsutstyr og ekspertise for bruk av inotrope midler er tilgjengelig. Dosering og varighet av behandlingen bør titreres individuelt ut i fra pasientens kliniske tilstand og respons. Administrering bør startes med en ladningsdose på 6-12 µg/kg kroppsvekt i løpet av 10 minutter fulgt av en kontinuerlig infusjon på 0,1 µg/kg/minutt. Nedre ladningsdose anbefales til pasienter som samtidig får i.v. vasodilatorer eller inotrope substanser, eller begge deler, i starten av infusjonen. Pasientens reaksjon bør vurderes ved ladningsdosen eller innen 30-60 minutter etter dosejustering. Hvis responsen synes for kraftig (hypotensjon, takykardi), kan infusjonshastigheten settes ned til 0,05 µg/kg/minutt eller avbrytes. Hvis den initiale dosen tolereres og en økt hemodynamisk effekt er ønsket, kan infusjonshastigheten økes til 0,2 µg/kg/minutt. Til pasienter med akutt dekompensering av alvorlig kronisk hjertesvikt er det anbefalt at infusjonen varer i 24 timer. Ingen tegn på utvikling av toleranse eller «rebound»-effekt er observert etter avbrytelse av infusjonen. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon:* Se Kontraindikasjoner og Forsiktighetsregler. *Barn og unge <18 år:* Bør ikke brukes. *Eldre:* Ingen dosejustering er nødvendig. ***Tilberedning:*** Til konsentrasjonen 0,025 mg/ml fortynnes 5 ml 2,5 mg/ml konsentrat med 500 ml glukoseinfusjonsvæske 50 mg/ml. Til konsentrasjonen 0,05 mg/ml fortynnes 10 ml 2,5 mg/ml konsentrat med 500 ml glukoseinfusjonsvæske 50 mg/ml. Følgende legemidler kan gis samtidig med Simdax via sammenkoblede infusjonsslanger: Furosemid 10 mg/ml, digoksin 0,25 mg/ml, glyseroltrinitrat 0,1 mg/ml. Fargen på konsentratet kan under lagring endres til oransje. Dette påvirker ikke egenskapene. ***Administrering:*** Skal fortynnes før administrering. Kun til i.v. bruk via perifer eller sentral infusjon. For detaljer om infusjonshastigheter for ladningsdose og kontinuerlig infusjon for 0,05 mg/ml og 0,025 mg/ml infusjonsopplø sning, se fullstendig preparatomtale.**Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for levosimendan eller hjelpestoffene. Alvorlig hypotensjon og takykardi. Uttalt mekanisk obstruksjon som påvirker ventrikkelfylling/-tømming, alvorlig lever-/nyresvikt (kreatininclearance <30 ml/minutt). Tidligere «torsades de pointes». **Forsiktighetsregler:** Brukes med forsiktighet ved mild til moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Nedsatt nyrefunksjon kan føre til økt konsentrasjon av metabolittene, som igjen kan resultere i mer uttalt og forlenget hemodynamisk effekt. Bør brukes med forsiktighet ved lavt systolisk eller diastolisk blodtrykk ved baseline, og ved risiko for hypotensjon. Et mer konservativt doseringsregime anbefales i slike tilfeller. Bør også brukes med forsiktighet ved takykardi eller atrieflimmer med rask ventrikulær respons, eller potensielle livstruende arytmier. Alvorlig hypovolemi bør korrigeres før administrering. Ved uttalte endringer i blodtrykk eller hjerterytme bør infusjonshastigheten reduseres eller infusjonen stanses. Ikke-invasiv overvåking i minst 4-5 dager etter avsluttet infusjon anbefales. Ved mild til moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon kan en utvidet periode med overvåking være nødvendig. Brukes med forsiktighet og under overvåking av EKG til pasienter med pågående koronar iskemi, langt QTC-intervall eller når det gis samtidig med legemidler som forlenger QTC-intervallet. Forsiktighet bør utvises ved iskemisk kardiovaskulær sykdom og samtidig anemi, da medikamentell behandling av hjertesvikt kan etterfølges av fall i hemoglobin- og hematokritverdier. Levosimendan kan forårsake et fall i kaliumkonsentrasjonen i serum, og nivået av kalium i serum bør overvåkes i løpet av behandlingen. Lave konsentrasjoner av kalium bør korrigeres før administrering av levosimendan. Begrenset erfaring med bruk ved hjertesvikt etter kirurgi, eller alvorlig hjertesvikt hos pasienter som venter på hjertetransplantasjon. Begrenset erfaring med gjentatt bruk. **Interaksjoner:** Det foreligger kun begrensede data for administrering av vasoaktive midler, inkl. inotrope substanser (unntatt digoksin) sammen med levosimendaninfusjon. Slik administrering kan derfor ikke anbefales, og fordel/risiko vurderes individuelt. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Toksisk effekt på reproduksjonen er observert i dyrestudier. Bruk til gravide bør begrenses til tilfeller der fordelene veier tyngre enn den mulige risikoen for fosteret. *Amming:* Ukjent. Studier hos rotter har vist utskillelse av levosimendan i brystmelk. Kvinner som får levosimendan bør derfor ikke amme. **Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10): Hjerte/kar:* Ventrikulær takykardi, hypotensjon. *Nevrologiske:* Hodepine. *Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale:* Kvalme, oppkast, forstoppelse, diaré. *Hjerte/kar:* Atrieflimmer, takykardi, ventrikulær ekstrasystole, hjertesvikt, myokardiskemi, ekstrasystole. *Nevrologiske:* Svimmelhet. *Psykiske:* Søvnløshet. *Stoffskifte/ernæring:* Hypokalemi. *Undersøkelser:* Redusert hemoglobin. Ventrikkelflimmer er rapportert. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Hypotensjon og takykardi. Høye doser (>0,4 µg/kg/minutt) og infusjon over 24 timer øker hjertefrekvens og er i blant forbundet med forlengelse av QTC-intervallet. Økt plasmakonsentrasjon av den aktive metabolitten som følge av overdosering, vil føre til mer uttalt og forlenget effekt på hjertefrekvensen. *Behandling:* Kontinuerlig overvåking av EKG, elektrolyttnivået i serum og invasiv hemodynamikk. Se Giftinformasjonens anbefalinger C01C X08. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Kalsiumsensitiserer med positiv inotrop og vasodilaterende effekt hos hjertesviktpasienter. Virkningsmekanisme: Øker kontraksjonskraften, samt gir en reduksjon av både «preload» og «afterload» uten negativ påvirkning av den diastoliske funksjonen. Øker den koronare blodsirkulasjonen etter hjertekirurgi, og forbedrer myokardperfusjon ved hjertesvikt. Dette oppnås uten at oksygenforbruket i myokard øker signifikant. Forsterker sensitiviteten for kalsium i de kontraktile proteinene gjennom en kalsiumavhengig binding til kardialt troponin C. Åpner ATP-sensitive kaliumkanaler i vaskulær glatt muskulatur som induserer vasodilatasjon av systemiske og koronare arterielle motstandskar, og systemisk venøse kapasitetskar. *Proteinbinding:* 97-98%, primært til albumin. Hhv. 39% (OR-1855) og 42% (OR-1896) for metabolittene. *Fordeling:* Distribusjonsvolum ca. 0,2 liter/kg. *Halveringstid:* Ca. 1 time. Ca. 75-80 timer for metabolittene. Hemodynamisk effekt varer minst 24 timer, 7-9 dager for den aktive metabolitten. Clearance 3 ml/minutt. *Metabolisme:* Metaboliseres fullstendig, hovedsakelig ved konjugering. Ca. 5% i tarm. Aktiv metabolitt (OR-1896) dannes ved reabsorpsjon og acetylering av metabolitt i tarm. Metabolittene har hemodynamiske effekter tilsvarende levosimendan. Maks. plasmakonsentrasjon for metabolittene oppnås 2 dager etter avsluttet infusjon. Acetyleringsgraden er genetisk bestemt. *Utskillelse:* 54% i urin, 44% i feces. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares kaldt (2-8°C), skal ikke fryses. Fortynnet infusjonsvæske skal brukes umiddelbart. Ved fortynning under tilfredsstillende aseptiske forhold kan infusjonsvæsken oppbevares inntil 24 timer.
Pakninger og priser: 5 ml (hettegl.) kr 6771,00. 4 × 5 ml (hettegl.) kr 26960,30.
Orion Pharma AS | Postboks 4366 Nydalen, 0402 OSLO | Telefon: 40 00 42 10
17.09.2015

Orion Pharma AS | Postboks 4366 Nydalen, 0402 OSLO | Telefon: 40 00 42 10 | www.simdax.no

NIF 100 år

Velkommen Indremedisinsk Høstmøte 2015-11-06

Torsdag 5. og fredag 6. november. Radisson Blu Scandinavia hotell, Oslo

Norsk indremedisinsk forening fyller 100 år!

Vår forening har nådd den anselige alder av 100 år, og årets Høstmøte vier halve programmet til 100-årsfeiring. Fredag 6. november presenterer vi et knippe foredrag som setter vår indremedisinske samtid i en historisk kontekst: hvordan er vi kommet dit vi er i dag? Vi ser tilbake på de siste 100 år med indremedisinsk utvikling både innenfor og utenfor Norges grenser. Vi får smakebiter på milepæler og gjennombrudd i diagnostikk og behandling; blant foredragene kan nevnes innlegg om fenylketonuri, bløderbehandling og nyretransplantasjoner i Norge.

Når man ser tilbake og reflekterer over spennet mellom nåtid og fortid når det gjelder kunnskap, holdninger og kultur, faller man lett i tanker om hva som vil vente oss de neste 100 år. Høstmøtet forsøker å tolke tegnene i samtiden og gir i et eget foredrag vår spådom om hvor veien kanskje vil gå videre framover for norsk indremedisin.

Torsdag 5. november presenterer vi Nytt fra grenspesialitetene. Vi vil få høre om nyvinninger fra alle indremedisinens grener – blant annet om ny behandling av hepatitt C og av myelomatose, primær hyperaldosteronisme og om avansert hjerte- og hjerneutredning hos gamle.

Det endelige programmet finner du på nettsidene til Norsk indremedisinsk forening: http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-indremedisinsk-forening/indremedisinsk-hostmote/

Vi håper du vil komme og feire 100-årsjubileum med oss. Hjertelig velkommen!

Med vennlig hilsen

Høstmøtekomitéen
ved Rune Isene, leder

Viktig informasjon:

- Varighet fra 08.30 til ca kl 16 begge dager.
- Det serveres lunsj og forfriskninger begge dager.
- Ingen forhåndspåmelding.
- Registrer deg på møtet (begge dager) for deltagerbevis, kursavgift kr 500,-.
- Godkjent som 15 tellende kurstimer som valgfritt kurs til spesialiteten indremedisin, og som klinisk emnekurs i spesialiteten allmennmedisin.

Program Høstmøtet 2015

Torsdag 5. november

08.30 Velkommen

Nytt fra grenspesialitetene

08.35 **Infeksjonsmedisin**
Nye medikamenter mot hepatitt C: kan vi kontrollere epidemien blant rusbrukere gjennom behandling?
Professor og overlege Olav Dalgard, Ahus

09.15 **Gastroenterologi**
Screening for kolorektal kreft i Norge
Professor Michael Bretthauer, OUS Rikshospitalet

09.55 Pause

10.05 **Kardiologi**
Overlege Ove Rossvoll, St. Olavs hospital

10.45 **Lungemedisin**
TBA

11.25 Lunsj

12.10 **Årsmøte Norsk indremedisinsk forening**
Rapport fra Spesialitetskomitéen
Nytt fra Norske yngre indremedisinere

13.00 Pause

13.10 **Endokrinologi**
Primær hyperaldosteronisme - vanligere enn vi tror?
Overlege Marianne Aardal Grytaas, Haukeland universitetssykehus

13.50 **Nefrologi**
Nyretransplantasjon med levende giver
Professor Anders Hartmann, OUS Rikshospitalet

14.30 Pause

14.40 **Geriatri**
Kardiologi + geriatri = sant
Guri Hagberg, Sykehuset Asker og Bærum, Elisabeth Skaar, Haukeland universitetssykehus

15.20 **Hematologi**
Myelomatose - nye behandlingsmuligheter
Overlege Fredrik Schjesvold, Sykehuset Asker og Bærum

16.00 **Slutt**

Med forbehold om endringer

Fredag 6. november

08.30 Velkommen

100 år med norsk indremedisin

08.35 **Norsk indremedisinsk forening 100 år**
Hanne Thürmer, leder Norsk indremedisinsk forening

09.05 **Kardiologi**
Invasiv kardiologi: fra diagnostikk til behandling
Overlege Knut Endresen, OUS Rikshospitalet

09.40 Pause

09.50 **Infeksjonsmedisin**
Fra pest og kolera til AIDS og Ebola
Prof. em. Johan Bruun, Universitetet i Oslo

10.25 **Lungemedisin**
TBA

11.00 Pause

11.10 **Gastroenterologi**
TBA

11.45 **Norsk indremedisinsk historie:**
Eyr, Norges første medisinske tidsskrift
Prof. em. Øivind Larsen

12.20 Lunsj

13.05 **Geriatri**
Geriatrien skyter fart: alder ingen hindring!
Olav Sletvold og Knut Engedal

13.40 **Endokrinologi**
Fenylketonuri: til belysning av noen utviklingstrekk i klinisk medisin, biokjemi og genetikk
Overlege Ivar Følling, Ahus

14.15 Pause

14.25 **Hematologi**
Bløderbehandling: fra tidlig død og høy morbiditet - til et normalt liv
Professor Pål André Holme, OUS Rikshospitalet

15.00 **Nefrologi**
Transplantasjonshistorie med hovedvekt på utviklingen av nyretransplantasjon i Norge
Prof. em. Per Fauchald

15.30 **Indremedisin i Norge de neste 20 år**
Professor Knut A. Lundin, OUS Rikshospitalet

16.00 **Slutt**

Med forbehold om endringer

Reisebrev

Europeisk sommerskole (ESIM) i indremedisin

European School of Internal Medicine (ESIM) er en fantastisk mulighet til faglig oppdatering og erfaringsutveksling på tvers av de europeiske landegrensene. Årets sommerskole ble arrangert på sørøstkysten av Sardinia. I denne artikkelen, vil jeg beskrive nærmere hva du kan oppleve på en slik sommerskole.

Av Christian Lindstad, LIS, medisinsk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø
Lars Kåre Hægstad, LIS, medisinsk klinikk, Avdeling for geriatri, St Olavs hospital

Christian Lindstad

Lars Kåre Hægstad

Hva er ESIM?

Europeisk sommerskole i indremedisin (European School of Internal Medicine, ESIM) 2015 gikk av stabelen 7.-13. juni. Målet med skolen er å samle leger i spesialisering i indremedisin fra Europa (og Canada, Israel og Tunisia) til faglig undervisning, erfaringsutveksling og knytting av kontakter på tvers av landegrensene. Hvert år arrangeres to kurs, indremedisinsk sommer- og vinterskole. Arrangørjobben går på rundgang, de to siste sommerskolene i regi av den italienske indremedisinske foreningen, med støtte fra den Europeiske Indremedisinske Foreningen (EFIM) og Europeiske Yngre Indremedisinere. Målgruppen er LIS, helst under 36 år, som har kommet et stykke på vei i sin utdanning i indremedisin. Man søker opptak til skolen via Norske Yngre Indremedisinere som er en underforening av Norsk Indremedisinsk Forening. Kursavgift, reise og opphold dekkes av foreningen. Kurset teller med 30 timer som valgfritt kurs i indremedisin.

Årets sommerskole foregikk på Costa Rei på sørøstkysten av Sardinia, i vakre og behagelige omgivelser på en ferieresort rett ved stranden. Vi var i alt ca. 40 heldige LIS som deltok. Fra Norge deltok vi 2. Programmet inkluderte foredrag, interaktive seminarer, diskusjonsgrupper og ikke minst en rekke lærerike case-presentasjoner samt en sosial utflukt en av ettermiddagene. Det faglige nivået var svært høyt, og man hadde innhentet forelesere med stor kompetanse og anerkjennelse innen sine fagfelt. I tillegg til en rekke kliniske problemstillinger var årets spesialtema medisinske feil, som ble diskutert utfra en rekke perspektiver. Med tett akademisk program fra morgen til sent på ettermiddagen var det langtfra en ferie, men på slutten av dagen ble det fortsatt tid til strandliv, sandvolleyball og aktiv sosialisering utover kvelden. Det var en hyggelig og avslappet stemning, og man fikk også god kontakt med foreleserne. Mange land spesielt sørover og østover i Europa har rykte på seg for å være svært hierarkisk i organiseringen av helsevesenet, med lite rom for uformell kontakt mellom studenter, underordnede leger og overleger. På ESIM var det imidlertid en svært flat struktur med fullt rom for kontakt mellom elever og professorer både i forelesningssalen og sosialt på kveldene.

Faglig program

Sigdcellekriser, anemi, syre-baseforstyrrelser, sepsis, lungeemboli og antikoagulasjon er eksempler på faglige temaer som var på programmet. Case-presentasjonene, som holdes av en representant for hvert land, blir av mange ansett som ESIMs høydepunkter. Deltagerne utfordres aktivt til å knekke nøtten før løsningen til slutt blir presentert med påfølgende diskusjon. Hemofagocytisk lymfohistiocytose, human necrobacillose og polyarteritis nodosa er noen av mange sykdommer som ble presentert: Mange av kasuistikkene og foredragene ligger gratis tilgjengelig på hjemmesidene, www.esim2015summer.org for alle som måtte være interessert.

Den norske delegasjonen.
- f.v. Christian Borgen Lindstad og Lars Kåre Hægstad.

Det var interessant å merke hvordan den differensialdiagnostiske tankegangen kunne arte seg ulikt forskjellige land imellom. Konfrontert med pasienter med febersykdom stod ofte diagnoser som Q-feber, Brucellose og Familial Mediterranean Fever (FMF) høyt på listen hos de søreuropeiske legene, og dette er diagnoser man sjelden hører om hjemme. Det var også viet tid til foredrag og diskusjoner om forskning og metode, og ikke minst et svært interessant foredrag om hvordan man skal gå frem for å oppnå publikasjon i anerkjente tidsskrifter. Den europeiske indremedisinske foreningen utgir sitt eget tidsskrift, og det ble vist stor velvillighet til å hjelpe deltagerne til å publisere sine kasuistikker der. Årets spesialtema var som nevnt medisinske feil. Det var stort fokus på forebygging av feil og pasientskade. Det ble lagt mye vekt på viktigheten av legenes stressnivå, overarbeid og mangel på tid som årsak til uheldige hendelser. Et mantra var at det å ha tid til å undersøke pasienten tilstrekkelig forebygger feil. Det var enighet om at det her er stort forbedringspotensial over hele Europa. Her kjenner vi oss igjen fra en hektisk arbeidshverdag også i norske sykehus.

Andre erfaringer

Inntrykkene var mange. Utover et godt faglig utbytte gjorde jeg mange nye erfaringer. Det var spennende å utforske forskjellene de europeiske landene imellom, f.eks. m.t.p. arbeidsforhold, fagutøvelse, ressurser og selv rammene rundt indremedisinen som fagområde. Jeg kunne konstatere at jeg tjener mange ganger mer enn min kollega fra Romania, som støttes økonomisk av sin kjæreste og må jobbe gratis vakans hver gang noen er syk. Og som for øvrig kunne fortelle at 50% av hennes kolleger forlater landet for å jobbe i Vest-Europa etter medisinstudiet. Min sveitsiske kollega sa at hennes kolleger jobber fra kl 08 til kl 20 hver dag og deretter henter barna i barnehagen. Selv om jeg mange ganger har opplevd min egen arbeidshverdag som tung og stressende, måtte jeg konkludere med at leger i spesialisering i Norge har det godt i et internasjonalt perspektiv. Min israelske kollega fortalte at hun fra tid til annen egenhendig må intubere og følge opp respiratorpasienter på vanlig sengepost, fordi det ofte ikke er ledig anestesiolog eller kapasitet på intensiven. Hun kunne se pasienter dø av mangel på ressurser som vi tar for gitt. Nederlenderne, på den andre siden, var ikke i sparemodus. Under casepresentasjonene var de ofte snare med å foreslå PET, nærmest som en førstehåndsundersøkelse før CT, MR etc, med begrunnelsen om at «pasienten vil jo få utført PET i forløpet uansett».

EFIM

Presidenten for den europeiske indremedisinske foreningen (EFIM – European Federation of Internal Medicine) åpnet kurset med å fortelle, muligens med et hint av ironi, at han organiserer 30 000 indremedisinere i hele Europa hvorav kun 500 vet om det. Jeg anbefaler alle som kunne være interessert å besøke nettsiden www.efim.org for å finne ut mer om den europeiske indremedisinske foreningen. En undergruppe er Young Internist Group (YIG), som bl.a. arrangerer utvekslingsprogrammer for LIS i indremedisin mellom europeiske land, forskningskurs og andre aktiviteter unge indremedisinere kan melde seg på. Disse foreningene fikk også anledning til å presentere seg, og representantene deltok både på det faglige og sosiale programmet så man ble godt kjent.

Konklusjon

Alt i alt var ESIM 2015 en storartet opplevelse både faglig og sosialt, som vi på det sterkeste anbefaler andre LIS å søke om å få være med på.

Sosial utflukt.

Hva skjer i akuttmottakene? – Intervju med Lars Petter Bjørnsen

Norsk selskap for akuttmedisin (NORSEM) ble opprettet for å øke den legefaglige kompetansen og tilgjengeligheten i norske akuttmottak. Selskapet mener at etablering av en norsk spesialitet i akuttmedisin vil være det beste rammeverket for å sikre en slik kompetanse. Vi har snakket med Lars Petter Bjørnsen, leder i NORSEM og overlege i Mottaksavdelingen ved St. Olavs Hospital.

Av Ieva Zostautiene og Vikas Sarna, Norske yngre indremedisinere

Ieva Zostautiene

Vikas Sarna

Lars Petter Bjørnsen

Hva gjør dere i NORSEM?

- NORSEM ble stiftet i 2010 med mål å sikre optimal vurdering og behandling av alle pasienter som ankommer norske akuttmottak. Vi deltar aktivt i prosessen med å utrede en ny spesialitet innrettet mot akuttmottaket sammen med Helsedirektoratet.

Hva slags endringer har dere sett siden Helsetilsynets rapport ble publisert i 2008?

- Det har blitt gjennomført en rekke endringer på det strukturelle og organisatoriske plan, blant annet innføring av triage system og logistiske parametre. Selv om det jobbes med å innføre økt tilstedeværelse av mer erfarne leger ved akuttmottakene på en rekke sykehus, er likevel gjennomsnittlig erfaring hos lege som møter pasient i akuttmottak omkring rundt 6 måneder (1). Dette kombinert med utilstrekkelig supervisjon gjør at det er behov for organisatoriske og utdanningsmessige forandringer.

Synes du at akuttmedisin skal påbygges oppå nåværende indremedisinske spesialitet? Indremedisin er en viktig del av det akuttmedisinske fagområdet…

- For å sikre kvalitet og pasientsikkerhet i akuttmottaket og for å utvikle akuttmottak som en viktig lærings- og forskningsarena, trenger mottakslegene breddekompetanse og fast tilknytning til akuttmottaket. Da majoriteten av pasientene har medisinske problemstillinger, vil kunnskap og ferdigheter omkring dette fagområdet være avgjørende. Det er likevel behov for kompetanse utoverren indremedisin. Fokus bør være akuttmedisinsk tilnærming til alle pasienter og god vurdering- og sorteringskompetanse. Jeg mener det er naturlig at man ser til internasjonale kompetanseplaner og oppretter en norsk tilpasset spesialitet i henhold til retningslinjer i EU. Man kan tenke seg fleksible utdanningsløp hvor man har en hovedspesialitet og i tillegg mulighet for påbygging av andre relevante spesialiteter.

Hva er fordeler og utfordringer med å etablere akutt- og mottaksmedisin som egen spesialitet?

- Innføringen av ny spesialitet vil alltid føre til utfordringer organisatorisk, faglig og økonomisk. Argumentene mot akuttmedisinsk spesialitet er blant annet at vi har godt utbygd primærhelsetjeneste med utmerket prehospital sorteringsprosess. Likevel er det utopi å tro at alle pasienter blir sortert direkte til en spesifikk spesialitet. Over 70% av pasienter som kommer til akuttmottaket har udifferensierte symptomer og er uavklarte med tanke på fagområdetilhørighet. Det er definitivt behov for bedre sorteringskompetanse i front. En egne spesialitet gir fokus på akuttmedisinsk tilnærming og vurdering av hele den akutte pasientpopulasjonen. En egen spesialitet vil gi rammeverket for utdanning og organisering som sikrer optimal legefaglig kompetanse og tilgjengelighet i akuttmottaket. Utvikling av en faglig identitet og fagmiljø vil også være avgjørende for god kvalitet- og tjenesteutvikling i akuttmottaket. En ny spesialitet vil også kunne gi sykehusene mulighet til å skreddersy bemanning i tilpasset sine behov, samtidig som man vil kunne lette rekruttering til arbeid i mottak. Et annet aspekt er internasjonalisering og samarbeid med våre naboland samt resten av EU.

Kan indremedisinere, interesserte i akuttmedisin, få vite mer?

- Det er en rekke sykehus som nå ser på muligheten av å rekruttere leger inn i utdanningsstillinger for akutt- og mottaksmedisin. Det vil bli foreslått fleksible utdanningsmuligheter innen en eventuell ny spesialitet. Alle indremedisinere er velkomne til akuttmedisinsk symposium 2. november i Trondheim. Samtidig er det ønskelig at flest mulig leger som er interessert i akutt- og mottaksmedisin melder seg inn i spesialforeningen NORSEM og deltar aktivt i å utvikle dette fagområdet. Det vil bli en ny spesialitet i fremtiden og samarbeid og forståelse med eksisterende spesialiteter er avgjørende for optimal pasientbehandling.

Vi takker for samtalen.

Referanser

1. F. Kirkevold. Ferske turnusleger alene på landets akuttmottak. TV2, 2013. http://www.tv2.no/a/4019532.

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

KAPSLER, harde *75 mg, 110 mg og 150 mg: Hver kapsel inneh.:* Dabigatraneteksilat (som mesilat) 75 mg, resp. 110 mg og 150 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Indigokarmin (E 132), jernoksid (E 172), paraoransje (E 110), titandioksid (E 171).

Indikasjoner: *110 mg og 150 mg:* Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, som tidligere slag eller TIA, alder ≥75 år, hjertesvikt NYHA klasse ≥II, diabetes, hypertensjon. Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE), og forebyggelse av residiverende DVT og LE hos voksne. *75 mg og 110 mg:* Primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi.

Dosering: Før dabigatraneteksilatbehandling starles, må nyrefunksjonen undersøkes for alle pasienter ved å beregne Cl_{CR} for å utelukke alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} <30 ml/minutt).
Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer: *Voksne:* Anbefalt dose er 1 kapsel à 150 mg 2 ganger daglig. Behandling av DVT og LE, og forebygging av residiverende DVT og LE (DVT/LE): Voksne: Anbefalt dose er 1 kapsel à 150 mg 2 ganger daglig etter behandling med parenteralt antikoagulantium i minst 5 dager. Behandlingens varighet bør bestemmes individuelt etter nøye vurdering av behandlingens nytte veid mot risiko for blødning.
Forebygging av slag og systemisk embolisme hos pasienter med atrieflimmer, DVT/LE: *Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales:* 1 kapsel à 110 mg 2 ganger daglig er anbefalt til eldre (≥80 år) og pasienter som samtidig bruker verapamil (verapamil og Pradaxa tas til samme tid). For følgende pasienter bør man velge dosering 300 mg eller 220 mg basert på individuell vurdering av risiko for tromboembolisme og risiko for blødning: Pasienter 75-80 år, pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} 30-50 ml/minutt), gastritt, øsofagitt eller gastroøsofageal refluksskydom, andre pasienter med økt blødningsrisiko. *Pasienter med økt blødningsrisiko:* Nøye klinisk observasjon (tegn til blødning og anemi) anbefales i hele behandlingsperioden og dosejusteringer kan gjøres individuelt. *Overgang til parenteralt antikoagulantium:* Det anbefales å vente 12 timer fra siste dose før bytte til parenteralt antikoagulantium. *Overgang fra parenteralt antikoagulantium:* Seponer parenteralt antikoagulantium og start dabigatraneteksilat 0-2 timer før tidspunktet som neste dose parenteral behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. i.v. ufraksjonert heparin). *Overgang til vitamin K-antagonist (VKA, f.eks. warfarin):* Cl_{CR} ≥50 ml/minutt, VKA starles 3 dager før seponering av dabigatraneteksilat. Cl_{CR} ≥30-<50 ml/minutt, VKA starles 2 dager før seponering av dabigatraneteksilat. Siden dabigatran kan øke INR, vil INR bedre reflektere VKAs effekt først etter at Pradaxa har vært seponert i minst 2 dager. *Overgang fra VKA (f.eks. warfarin):* VKA bør seponeres og dabigatraneteksilat kan tas når INR er <2. *Konvertering av atrieflimmer:* Pasienten kan behandles med dabigatraneteksilat i forbindelse med elektrisk eller medikamentell konvertering.
Primær forebygging av VTE etter gjennomgått elektiv hofteprotesekirurgi: Voksne: Anbefalt dose er 220 mg (2 kapsler à 110 mg) 1 gang daglig. Behandlingen bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med 1 enkelt kapsel og fortsette med 2 kapsler 1 gang daglig i totalt 28-35 dager. Behandlingsstart bør utsettes hvis hemostase ikke er etablert. Hvis behandling ikke startes samme dag som inngrepet, bør behandlingen starte med 2 kapsler 1 gang daglig.
Primær forebygging av VTE etter gjennomgått elektiv kneprotesekirurgi: Voksne: Anbefalt dose er 220 mg (2 kapsler à 110 mg) 1 gang daglig. Behandlingen bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med 1 enkelt kapsel og fortsette med 2 kapsler 1 gang daglig i totalt 10 dager. Behandlingsstart bør utsettes hvis hemostase ikke er etablert. Hvis behandling ikke startes samme dag som inngrepet, bør behandlingen starte med 2 kapsler 1 gang daglig. *Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales:* 150 mg (2 kapsler à 75 mg) 1 gang daglig er anbefalt til eldre (>75 år), pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (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:* Seponer parenteralt antikoagulantium og start dabigatraneteksilat 0-2 timer før tidspunktet som neste dose parenteral behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. i.v. ufraksjonert heparin).
Spesielle pasientgrupper: *Nedsatt nyrefunksjon (alle indikasjoner):* Begrenset klinisk erfaring ved moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør utvises. Under behandling må nyrefunksjonen følges der det er mistanke om nedsatt eller forverret nyrefunksjon (f.eks. hypovolemi, dehydrering og bruk av legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen); ved mild til moderat nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter >75 år, minst 1 gang årlig, eller hyppigere ved behov. Se for øvrig Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales (ovenfor). *Barn og ungdom <18 år (alle indikasjoner):* Anbefales ikke pga. manglende sikkerhets- og effektdata. *Eldre >75 år (alle indikasjoner):* Begrenset klinisk erfaring. Forsiktighet bør utvises. Nyrefunksjonen bør følges minst 1 gang årlig, eller hyppigere ved behov. Se for øvrig Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales (ovenfor).
Administrering: Tas med eller uten mat. Svelges hele med et glass vann. Kapslene skal ikke åpnes da inntak av kapselinnholdet alene kan gi økt blødningsrisiko.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for 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.), unntatt i spesielle situasjoner som bytte av antikoagulasjonsbehandling eller når UFH gis i doser som er nødvendig for å holde et sentralt venekateter eller kateter i en arterie åpent. Nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan forventes å påvirke overlevelsen. Samtidig behandling med følgende sterke P-gp-hemmere: Systemisk ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol og dronedaron. Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling.

Forsiktighetsregler: Anbefales ikke ved forhøyede leverenzymer >2 × øvre normalverdi. Svært begrenset klinisk erfaring med anbefalt dosering hos pasienter <50 kg eller >110 kg. Dosejustering er ikke nødvendig, men nøye klinisk overvåkning anbefales. *Blødningsrisiko:* Hos eldre ≥75 år er dabigatran forbundet med høyere forekomst av større gastrointestinale blødninger ved dosering 150 mg 2 ganger daglig. Nøye klinisk observasjon (tegn på blødning eller anemi) anbefales i hele behandlingsperioden, særlig ved sykdommer som medfødte eller ervervede koagulasjonsforstyrrelser, trombocytopeni eller funksjonelle blodplatedefekter, nylig biopsi eller større traumer, bakteriell endokarditt, øsofagitt, gastritt eller gastrointestinal refluks. Skader, tilstander, prosedyrer og/eller farmakologisk behandling (som 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 - for dosejustering, se Dosering. *Kirurgi og intervensjoner:* Pasienter som gjennomgår kirurgiske inngrep eller invasive prosedyrer er utsatt for økt blødningsrisiko, og det kan være behov for midlertidig seponering. Forsiktighet bør utvises når behandlingen blir midlertidig seponert da utskillelse av dabigatran kan ta lenger tid ved nedsatt nyrefunksjon. *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 arteriekateter. ASA- eller klopidogrelbehandling samtidig med dabigatraneteksilat 110 mg eller 150 mg 2 ganger daglig, kan gi økt risiko for større blødninger. NSAIDs: Pga. blødningsrisiko, særlig for NSAIDs med halveringstid >12 timer, anbefales nøye observasjon for tegn på blødning. Blødningsrisikoen kan være økt ved samtidig bruk av dabigatraneteksilat og SSRIs eller SNRIs. Dabigatraneteksilat er substrat for efflukstransportproteinet P-gp. Samtidig administrering med P-gp-hemmere (amiodaron, posakonazol, verapamil, kinidin, ketokonazol, dronedaron, klaritromycin og ticagrelor) forventes å gi økt dabigatranplasmakonsentrasjon. For dosejustering ved samtidig bruk med amiodaron, verapamil og kinidin, se Dosering. Forsiktighet må utvises og nøye klinisk observasjon (tegn til blødning eller anemi) er påkrevd, spesielt ved nedsatt nyrefunksjon. Samtidig behandling med systemisk ketokonazol, itrakonazol, ciklosporin og dronedaron er kontraindisert. Samtidig behandling med takrolimus anbefales ikke. Lang halveringstid for amiodaron gir mulighet for vedvarende interaksjon i uker etter amiodaronseponering. Samtidig bruk av P-gp-induktorer som rifampicin, johannesurt (prikkperikum), karbamazepin eller fenytoin reduserer dabigatrankonsentrasjonen og bør unngås. Proteasehemmere inkl. ritonavir (som påvirker P-gp), er ikke undersøkt og samtidig behandling anbefales ikke.

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* 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 avbryles under behandling. *Fertilitet:* Ingen tilgjengelige humane data.

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

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Pakninger og priser:
75 mg: 10 stk.[1] (endose) 158,80. 60 stk.[1] (endose) 753,50.
110 mg: 10 stk.[2] (endose) 158,80. 60 stk.2 (endose) 753,50. 180 stk. (endose) 2.178,-
150 mg: 60 stk.[3] (endose) 753,50. 180 stk. (endose) 2.178,-.

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

Sist endret: 19.08.2015
Basert på SPC av 23.07.15

Boehringer Ingelheim

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

Bekrefter forventningene[1-4]

Pradaxa® dabigatran etexilate

PRA150923

B ØKONOMI ÉCONOMIQUE

Returadresse:
Den Norske Legeforening
Pb 1152 Sentrum
0107 Oslo

posten

DISTRIBUERT AV POSTEN NORGE

NORGE P.P. PORTO BETALT

Når studier blir bekreftet i den virkelige verden: Fra RE-LY til Real-Life FDA data[1-4]

Effekten og sikkerheten til Pradaxa ble dokumentert i RE-LY og RELY-ABLE*. Nå er den bekreftet av viktige, uavhengige institusjoner som FDA:

- FDA BEKREFTER positiv risiko-nytte-profil for Pradaxa[1-6]
- Mer enn 200 000 pasienter undersøkt i vanlig klinisk praksis[1-6]
- Robuste, uavhengige review-artikler vs. warfarin[1-6]

*vs. warfarin

Referanser: 1. *Graham DJ et al. Circulation 2015;131:157–164;* **2.** *http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm Last accessed Jul 2015;* **3.** *Seeger JD et al. Presented at AHA 2014, abstract 16227;* **4.** *Villines TC et al. Presented at AHA 2014, abstract 18353;* **5.** *Larsen TB et al. Am J Med. 2014 Jul;127(7):650-656;* **6.** *Larsen TB et al. Am J Med. 2014 Apr;127(4):329-336.*

Pradaxa® dabigatran etexilate

Bekrefter forventningene[1-6]

Boehringer Ingelheim