Indremedisineren

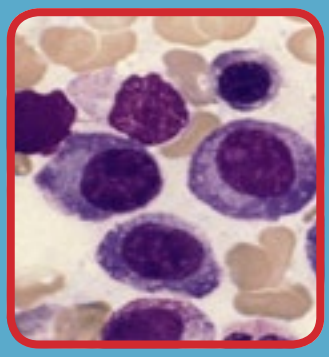
Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 4 • 2015

Høstmøtet 2015

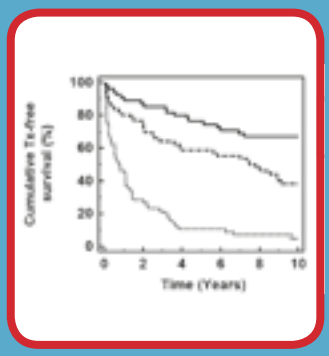
s. 48

NIF 100 år

Osteomyelitt
- gammel sykdom
med mange ansikter
s. 12



Myelomatose og nye
behandlingsmuligheter
s. 18



Nye behandlings-
alternativer ved PSC
s. 40

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

Knut Lundin
OUS Rikshospitalet

Elisabeth K. Vesterbekkmo
St. Olavs Hospital

Vikas Sarna
OUS Rikshospitalet
Styremedlem for NYI

Bjørn Jørgensen
Drammen Sykehus
Spesialistkomiteen i indremedisin

Rune Andre Isene
Gastromedisinsk avdeling - OUS, Ullevål
Høsmøtekomiteen

Stephen Hewitt
Medisinsk klinikk - OUS, Aker
Indremedisineren

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

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 3 300, 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. 1 2016	15/2	15/3
Nr. 2 2016	15/5	15/6
Nr. 3 2016	15/9	15/10
Nr. 4 2016	15/11	15/12

Forsidebilde:
DRD / www.drd.no

Annonsepriser

Bakside	16.600	1/1 side	13.600
Omslagsside	14.600	1/2 side	9.000

Årsavtale
Med fire innrykk oppnås 20% rabatt.

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

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

Layout, produksjon og annonsesalg
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 11
Osteomyelitt - gammel sykdom med mange ansikter 12
Myelomatose og nye behandlingsmuligheter 18
Nyretransplantasjon – et behandlingsalternativ også for eldre? 24
Legemiddelgjennomgang – hvordan gå frem i praksis? 27
Ventrikulære ekstrasystoler – årsak, risiko og behandling 32
Nye behandlingsalternativer ved primær skleroserende cholangitt 40

Nytt om legemidler

Hemming av PCSK9 – et nytt behandlingsprinsipp for å senke LDL-kolesterol 43

Indremedisinsk høstmøte

Den norske legeforening gratulerer NIF med 100 år 49
Dag 1 – Nytt fra grenspesialitetene ved Høstmøtet 2015 50
Dag 2 – Glimt fra indremedisinsk historie 54

Foreningsnytt

Indremedisin i Norge om 20 år 58
Nytt Senter for klinisk ernæring i Domus Medica ved OUS-Rikshospitalet 60
Odd Helge Gilja er ny president i EFSUMB 61

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

▼ **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 epidularkateteret 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[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

Kjære lesere

Det virker nå som Indremedisineren er kommet for å bli. Vi fullfører her vårt 7. utgivelsesår og vårt største volum. Opplaget har økt tilsvarende disse årene. Vi har satset mer med denne utgivelsen og med 100-årsjubileet til Norsk indremedisinsk forening (NIF). Nødvendigvis betinger utvidelsen mer støtte fra våre annonsører, som har sluttet så ubetinget opp.

I den spede start var vi usikre på responsen fra potensielle bidragsytere og hvilken respons produktet ville få blant målgruppen norske indremedisinere. Denne tvilen var fullstendig ubegrunnet: Responsen fra NIFs styre, medlemmer, lesere og bidragsytere har vært overveldende positiv. Det ligger et ansvar å føre arbeidet videre, men responsen vi har fått, er så positiv at det stimulerer til videre innsats for bladet og medlemmene.

Redaksjonens primære mål har vært å skape et fagtidsskrift til nytte for norske indremedisinere. Tidsskriftet skulle samtidig være et talerør for NIF til medlemmene. Mye har skjedd på det fagpolitiske området siden vårt første møte november 2008. Men i alt dette synes å herske samstemmighet om et felles tidsskrift på tvers av fagområdene.

Fra de første årene har ambisjonen vært å samarbeide med de indremedisinske spesialforeningene. I årene som har gått har derfor mange innlegg kommet gjennom styrene og redaksjonene i mange av disse. I dette nummer skriver eksempelvis redaktør Torgun Wæhre i Pest-Posten, utgitt av Norsk forening for infeksjonsmedisin, og vi har kunnet inkludere et innlegg fra Hjerteforum, som utgis av Norsk cardiologisk selskap. Vi anerkjenner den store innsatsen og arbeidet som legges ned i de ulike foreninger og redaksjoner. Fortsatt bør det være utviklingsmuligheter og synergieffekter å hente i dette.

Siste Indremedisinsk høstmøte sitter sterkt i minne. Med disse glimrende innleggene fikk vi en fin innføring i mye av det spennende som skjer i de ulike spesialitetene, og alle de historiske innslagene styrket respekten for det som er oppnådd. Spesialforeningene er sentrale i møtets innhold, og Høstmøtet er en flott arena å treffes på tvers av spesialitetene. For redaksjonen var det hyggelig å høre at Indremedisineren blir tatt godt imot. *"Dette er et blad jeg leser fra perm til perm"* uttrykte for eksempel en av deltakerne. Restopplaget for 2014-15 ble lagt ut også i år og forsvant overraskende fort allerede første dag. Siste dag feiret vi 100-årsjubileum med god (alkoholfri) champagne og marsipankake. Høstmøtekomiteen gjorde en stor innsats og organiserte det hele på en utmerket måte. Høstmøtet med alle innleggene er også viktig for å rekruttere forfattere til våre fagartikler.

Redaksjonen kan se tilbake på et godt år. I skrivende stund forstår jeg at opplaget ser ut til å passere 3300. Vi kan være takknemmelige for stoffrike og gode utgaver. Det ser også ut til at vi får nye tilskudd til redaksjonen. Forhåpentlig vil dette bidra til et enda bedre blad i 2016.

Med ønsker om en god jul og et godt nytt år!

På vegne av redaksjonen

Stephen Hewitt
Redaktør

Ny spesialitet i Mottaksmedisin – uten indremedisin?

Takk for tilliten! Jeg går nå definitivt inn i min siste periode som leder av denne flotte foreningen! Høstmøtet er alltid en stor begivenhet, i år med mange interessante historisk vinklede innlegg i anledning 100-årsjubileet. Mye er konstant, men sannelig har mye skjedd i løpet av 100 år!

Norsk indremedisinsk forening (NIF) er en del av Legeforeningens fagmedisinske søyler. NIF organiserer alle norske spesialister i indremedisin, totalt 3160 leger ved norske sykehus og i privat praksis. Vi er nå den nest største fagmedisinske foreningen, bare slått av allmennlegene. Medlemstallet vokser, og foreningen blir lagt merke til!

Regjeringen la fram sin nasjonale helse- og sykehusplan 20. november, og løfter her fram en ny spesialitet innrettet direkte mot arbeid i akuttmottak. Det var grunn til bekymring over akuttmottakene på norske sykehus, beskrevet tydelig i Helsetilsynets rapport fra 2008 (1). Mye har siden da skjedd i norske akuttmottak.

I regjeringens Nasjonale helse- og sykehusplan som kom 20.11.15 angis det følgende:

Ny legespesialitet innrettet mot akuttmottakene
Regjeringserklæringen slår fast at det skal etableres en ny legespesialitet for å styrke kvaliteten i behandlingen ved sykehusenes akuttmottak. Den nye spesialiteten skal kunne benyttes ved alle akuttmottak, uavhengig av sykehusenes størrelse og beliggenhet. Spesialistene skal benyttes ved observasjonsposter ved de store sykehusene, og de skal kunne gå inn i vaktlagene ved de små sykehusene.

Den nye spesialiteten må innrettes mot behovene hos de pasientene som legges inn i akuttmottakene.

Helsedirektoratet har lagt vekt på at de nye spesialistene særlig skal ha kompetanse i rask diagnostikk og hastegradsvurdering (triage) av de vanligste sykdommer hos pasienter i mottakene. Spesialistene skal igangsette behandling – om nødvendig i samarbeid med andre legespesialister. Den nye spesialiteten bør i størst mulig grad tilfredsstille internasjonale krav til kompetanse i akuttmottak og observasjonsposter.

Det politiske ønsket enkelte partier har hatt om å få på plass en ny spesialitet i akuttmedisin, har tatt så lang tid å utrede at det nå med fordel kan samordnes med den totale gjennomgangen av spesialitetene. Modellen et mulig flertall på Stortinget ønsker, ser ut til å være basert på "emergency medicine" som bl.a. finnes i Australia og England.

I motsetning til disse landene, har Norge basert akuttmedisinsk førstevurdering på legevaktene og god allmennmedisinsk kompetanse. Sykehusenes akuttmottak i Norge er ulikt organisert, og tar i mot ulike pasientgrupper. På de fleste norske sykehus går barn, fødende, større skader, øre-nese-hals, øye, akutte hjerneslag og akutte hjerteinfarkt i stor grad utenom akutt-mottakene. Det betyr at norske akuttmottak domineres av indremedisinske pasienter. Få norske akuttmottak kan ha separate vaktlag med egne akuttmedisinere. På de fleste sykehus har legene i akuttmottaket tilstrekkelig generell kompetanse innen indremedisin eller kirurgi til å møte pasienter med ulike akutte medisinske og kirurgiske problemstillinger, men de er også kompetente til å vurdere pasienter på sengepostene. Slik bør det fortsette å være. NIF er svært bekymret over at regjeringen i sin nasjonale sykehusplan så detaljert beskriver en ny spesialitet uten å sette dette inn i den store omorganiseringen av all spesialistutdanning. En forsering av en enkelt spesialitet vil ikke komme norske pasienter eller norske akuttmottak til gode. En ny akuttspesialitet skal "delta i vaktlag på små sykehus,

og igangsette behandling – om nødvendig i samarbeid med andre legespesialister". Det må være en sammenheng med de nye "felles kravene" til vaktkompetanse innen kirurgi og medisin. Indremedisinske og kirurgiske leger, samt turnusleger, får nye læringsmål, kompetansekrav og målbeskrivelser. Skal en ny hovedspesialitet i akuttmottak bli hensiktsmessig bør de nye akuttmedisinere og indremedisinere ha samme "del 2" og samme grunnleggende indremedisinske vaktkompetanse. Da må etablering av spesialiteten samordnes med det store fellesløpet for de andre spesialistutdanningene.

Det virker uhensiktsmessig at alle indremedisinske pasienter skal triageres av akuttmedisiner som deretter starter opp behandling. Hvis denne akuttmedisineren har lavere indremedisinsk kompetanse enn vakthavende LIS i indremedisin, vil pasienten tape tid, og både vi og pasientene bruke krefter på dette dobbeltarbeidet. Det var en av grunnene til at akuttmedisinere ikke var en vellykket modell på AHUS, og en grunn til at det nye Østfoldsykehuset velger kirurger og indremedisinere i mottak framfor akuttmedisinere. Med samordning av kompetanse vil derimot akuttmedisinere fungere bedre i et faglig fellesskap i mottak. Nasjonal helse- og sykehusplan har også mange vurderinger av akuttfunksjoner i sykehus, det må bli tema neste gang!!

På bakgrunn av denne bekymringen vedtok årsmøtet i Norsk indremedisnsk forening følgende resolusjon 5.11.15.

Resolusjon fra årsmøte i Norsk Indremedisinsk forening
Nye spesialiteter er i støpeskjeen i disse dager. Norsk indremedisinsk forening ønsker primært at dagens spesialitetsstruktur videreføres, dvs. med generell indremedisin som hovedspesialitet og tilhørende grenspesialiteter. Dersom man likevel vedtar en oppdeling av alle grenspesialitetene til hovedspesialiteter, vil NIF anbefale en ny spesialitet i "Indremedisin" til erstatning for dagens generell indremedisin.

"Indremedisin" vil som ny hovedspesialitet være sideordnet de nye hovedspesialitetene utgått fra indremedisin. "Indremedisin" skal holde breddekompetanse og kompetanse innen akutte indremedisinske problemstillinger.

En ny spesialitet i Akutt- og mottaksmedisin (AMM) skisseres som en ressurs i sykehusenes akuttmottak. Norsk Indremedisinsk forening mener det er avgjørende at en slik spesialitet har bred indremedisinsk kompetanse. Indremedisinske problemstillinger dominerer i akuttmottakene på norske sykehus. Det er derfor avgjørende at kompetansehevingen i mottakene er innrettet mot indremedisinske pasienter.

På vegne av Norsk Indremedisinsk forening (NIF)
Notodden 20.11.15

Hanne Thürmer, leder NIF

Referanser:
1) Rapport fra Helsetilsynet 2/2008 "MENS VI VENTER ..." – forsvarlig pasientbehandling i akuttmottakene ? Oppsummering av landsomfattende tilsyn i 2007 med forsvarlighet og kvalitet i akuttmottak i somatisk spesialisthelsetjeneste.

PRALUENT: Ny behandling av pasienter med primær hyperkolesterolemi eller blandet dyslipidemi [1]

KRAFTIG LDL-C REDUKSJON, SOM TILLEGG TIL STATIN *...

... OG MER KRAFT NÅR DU TRENGER DET [2,3,4]

Praluent® ▼
alirokumab

Inntil 61%reduksjon i LDL-C vs. baseline,
som tillegg til høyeste tolererte dose av et statin [2,4]

1. PRALUENT SPC. 23.09.2015 punkt 4.1. 2.PRALUENT SPC 23.09.2015 punkt 5.1. 3. Cannon CP, Cariou B, Blom D et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholestrolemi on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. Eur Heart J, May 14; 36(19): 1186–1194. 4. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. N Engl J Med 2015;372:1489-99. * Sammenlignet med placebo eller ezetimib, som tillegg til statin.

SANO.ALI.15.10.0066

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

SANOFI

Omtale av fagartiklene

Ole Kristian H. Furulund

Osteomyelitt kan være utfordrende å diagnostisere og behandle. Torgun Wæhre skriver en oversiktsartikkel om osteomyelitt, og tar for seg patogenese, klassfikasjon, mikrobiologiske agens, prøvetaking, billeddiagnostikk og behandling av tilstanden. Artikkelen bør være interessant for de aller fleste.

Behandlingen av myelomatose er i stor endring med nye legemidler. Fredrik H. Schjesvold går gjennom disse, og hvordan de kan bedre prognosen. Ulike behandlingsalternativer øker samtidig kompleksiteten, og stiller økte krav til individualisering av behandlingen og behandlende leges kompetanse.

Behovet for nyreerstattende behandling øker med økende antall eldre. Kristian Heldal går gjennom nyretransplantasjon som et behandlingsalternativ for denne pasientgruppen. Han viser til at det kan være et godt alternativ; forutsatt at de tilfredsstiller de medisinske kriteriene. Transplantasjon kan gi bedre overlevelse enn dialyse – også for pasienter over 70 år.

Eldre pasienter øker i antall, og de står på en rekke medisiner. Rita Romskaug beskriver sammen med Torgeir Bruun Wyller og Yngve Müller Seljeseth noen prinsipper for å gjennomføre en systematisk legemiddelgjennomgang. Mange medikamenter gir risiko for alvorlige bivirkninger, og flest mulig bør kjenne til disse prinsippene for systematiske legemiddelgjennomganger.

Mange pasienter har hjertebank som skyldes ventrikulære ekstrasysteoler (VES), og mange av oss stiller spørsmål om betydningen og behandlingen av dette. Mathis K. Stokke presenterte i Hjerteforum nr. 3 2015 en oversiktsartikkel temaet. Vi i redaksjonen takker Hjerteforum og artikkelforfatter for muligheten til å publisere dette også for lesere av Indremedisineren.

Primær skleroserende cholangitt (PSC) har et variabelt sykdomsforløp, og kan medføre cholangiocarcinom på sikt. Johannes E. Roksund Hov tar for seg nye behandlingsalternativer for sykdommen PSC, slik som immunmodulering, gallesyre- og fibrosebehandling, og finner grunn til å håpe at den økte forskningsaktiviteten kan resultere i nye behandlingsmodaliteter og bedre prognose på sikt.

I *Nytt om legemidler* beskriver Gisle Langslet ved Lipidklinikken et spennende og nytt behandlingsprinsipp for å senke LDL-kolesterol gjennom å hemme proteinet proprotein convertase subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9) i blodet. PCSK9-hemmere er monoklonale antistoffer som binder seg til og inaktiverer PCSK9-proteinet i blod. Mer kolesterol fjernes fra blodet pga mindre nedbrytning av LDL-reseptorene i levercellene.

Redaksjonen takker alle artikkelforfatterne for gode fagartiklene, og vi ønsker alle lesere av Indremedisineren god lesning, samt god jul og riktig godt nytt år.

Med vennlig hilsen redaksjonen
ved Ole Kristian H. Furulund

▼C Praluent «sanofi-aventis»
Lipidmodifiserende middel. ATC-nr.: C10AX

INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning ***75 mg/ml og 150 mg/ml:*** *Hver ferdigfylt penn inneh.:* Alirokumab 75 mg, resp. 150 mg, histidin, sukrose, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker. **Indikasjoner:** Til voksne med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller blandet dyslipidemi, som tilleggsbehandling til diett: I kombinasjon med et statin eller statin med annen lipidmodifiserende behandling hos pasienter som ikke oppnår LDL-kolesterol- (LDL-C)-mål med høyeste tolererte dose av et statin, eller alene eller i kombinasjon med annen lipidmodifiserende behandling hos pasienter som er statinintolerante, eller der et statin er kontraindisert. Effekt på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er ennå ikke fastslått. **Dosering:** Individualiseres ut fra utgangsnivå av LDL-C, behandlingsmål og respons. Lipidnivået kan vurderes 4 uker etter oppstart eller dosejustering, og dosen kan justeres deretter. Den laveste dosen som gir ønsket LDL-C-reduksjon bør brukes. ***Voksne inkl. eldre:*** Vanlig oppstartsdose er 75 mg 1 gang hver 2. uke. Hvis ønsket LDL-C-reduksjon er >60%, gis 150 mg 1 gang hver 2. uke. ***Glemt dose:*** Tas så raskt som mulig, neste dose tas to uker etter den dagen den glemte dosen egentlig skulle blitt administrert. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Ingen data ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ingen dosejustering ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Ingen data ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. *Barn og ungdom <18 år:* Ingen data. ***Tilberedning/Håndtering:*** Bør romtempereres før bruk. ***Administrering:*** Injiseres s.c. i abdomen, lår eller overarm, i frisk, uskadet hud. Injeksjonssted skiftes hver gang. Samme injeksjonssted må ikke brukes samtidig for andre legemidler. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Ved tegn/symptomer på alvorlig allergisk reaksjon, skal behandlingen stanses og relevant symptomatisk behandling gis. Brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon. **Interaksjoner:** Klinisk relevante interaksjoner forventes ikke. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen data. Bør bare gis til gravide dersom absolutt påkrevd. *Amming:* Ingen data. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. **Bivirkninger:** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Hud: Kløe. Luftveier: Øvre luftveisplager inkl. smerter i munnhule og svelg, rennende nese, nysing. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet inkl. erytem/rødhet, kløe, hevelse, smerter/ømhet. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Hud: Urticaria, nummulat eksem. Immunsystemet: Hypersensitivitet, hypersensitivitetsvaskulitt. **Overdosering/Forgiftning:** *Behandling:* Symptomatisk. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Humant monoklonalt antistoff (IgG_1). *Virkningsmekanisme:* PCSK9-hemmer. Hindrer binding av PCSK9 til LDL-reseptorer (LDLR) i leveren. Antall LDLR som kan binde LDL øker, og LDL-nivået senkes. *Absorpsjon:* T_{max} etter s.c. injeksjon av 50-300 mg er 3-7 dager. Biotilgjengelighet 85%, steady state nås etter 2-3 doser. *Fordeling:* V_d: 0,04-0,05 liter/kg. *Halveringstid:* Ved steady state 17-20 dager ved monoterapi, 12 dager ved samtidig behandling med et statin. *Metabolisme:* Nedbrytning til peptider og aminosyrer. **Pakninger, priser og refusjon:** ***75 mg/ml:*** 2 stk. (ferdigfylt penn) kr 5364,00. ***150 mg/ml:*** 2 stk. (ferdigfylt penn) kr 5364,00. Sist endret: 07.09.2015.

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

SANOFI

Osteomyelitt - gammel sykdom med mange ansikter

Osteomyelitt er en heterogen gruppe alvorlige infeksjoner som byr på betydelige diagnostiske og terapeutiske utfordringer. Gode vevsprøver til mikrobiologisk diagnostikk er avgjørende for målrettet og vellykket antibiotisk behandling.

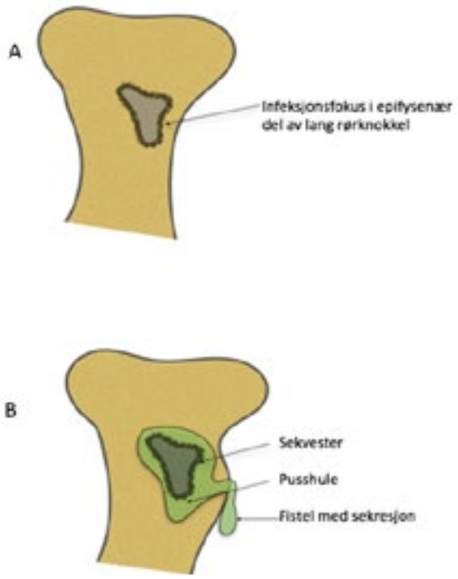
Av Torgun Wæhre, overlege dr med, Infeksjonsmedisinsk avdeling, OUS Ullevål

Torgun Wæhre

Osteomyelitt - infeksjon i benvev - har forekommet til "alle tider". Spor etter osteomyelitt er funnet i dyrefossiler fra før menneskets tid og i arkeologiske utgravinger fra gamle kulturer (1). Ofte fulgte disse infeksjonene i forløpet av åpne frakturer - en hyppig forekommende lidelse i mennesket tidlige, "ville" liv. Osteomyelitt kan knapt kalles én sykdom ettersom det kliniske spekteret er svært variabelt, noe som også vanskeliggjør gode kliniske studier.

Patogenese

Normalt benvev er i utgangspunktet motstandsdyktig mot infeksjon.



Figur 1. Skjematisk tegning av osteomyelitt i lang rørknokkel. Fra det initiale infeksjonsfokus (A) utvikles etter hvert et devaskularisert benlegeme (sekvester) med omkringliggende pusshule og gjennombrudd til hud (fistel) med kronisk eller intermitterende sekresjon.

Mikroorganismene når benvevet enten hematogent ved bakteremi eller ved direkte spredning i forbindelse med traumer, kirurgi eller fra infisert hud/ bløtvev.

Store inokuler av mikroorganismer, skadet benvev etter traumer eller degenerative prosesser og fremmedlegemer er faktorer som fremmer infeksjonsutvikling. Utvikling av osteomyelitt kjennetegnes av bakterieadhesjon og intracellulær invasjon. Ofte vil bakteriene leve i biofilm - et spesialisert bakteriesamfunn med langsom celledeling som er motstandsdyktig både mot vertens forsvar og antibiotika (1).

Inflammasjonsresponsen vil forstyrre den normale balansen mellom benresorpsjon og nydannelse. Pussdannelse vil tette til kanalene i benvevet, gi økt trykk og redusert blodforsyning til det infiserte vevet. Opphevet blodforsyning gir nekrose og dannelse av døde benlegemer – sekvester - et viktig kjennetegn på kronisk osteomyelitt. I eksperimentelle dyremodeller har dannelse av sekvester vist seg å ta 10 dager.

Underliggende sykdommer som diabetes, kronisk alkoholisme, nyresvikt og immunsuppresjon øker risikoen for alle undergrupper av osteomyelitt.

Formelle klassifikasjonssystemer

Klassifikasjonssystemer for osteomyelitt er foreslått av blant annet Cierny/Mader og Lew/Waldvogel (Tabell 1). Cierny og Mader klassifiserer infeksjonene anatomisk, d.v.s. etter hvilken del av ben som er affisert (medulla, spongiosa, cortex), og fysiologisk ut fra pasientens status og lokale forhold i infeksjonsområdet. Denne stadieinndelingen kan gi implikasjoner for behandling, antibiotika alene eller antibiotika+kirurgi, og i tilfelle hva slags kirurgi (2). Lew og Waldvogels inndeling er mer "etiologisk" og kan ikke brukes for å veilede terapeutiske valg. Den baserer seg på varighet av sykdom (akutt vs. kronisk), infeksjonsmåte (hematogen vs. spredning fra nærliggende infeksjon) og om det foreligger vaskulær insuffisiens (3).

Akutt vs kronisk osteomyelitt

Med en mer praktisk "indremedisinsk" tilnærming kan man si at *akutt osteomyelitt* er infeksjoner som oftest oppstår etter bakteremi eller eventuelt direkte inokulasjon, som er nylig erkjent og som ofte er karakterisert av akutte infeksjonstegn som feber (Tabell 2). Prognosen er som regel god ved antibiotikabehandling alene; kirurgisk behandling er sjelden nødvendig.

Kronisk osteomyelitt sees i all hovedsak som et sekundærfenomen etter traumer, kirurgi eller hud-/ bløtdelsskader slik som decubitalsår. Risikoen er størst ved innsetting av osteosyntesemateriale og proteser. Kronisk osteomyelitt kan også oppstå ved manglende tilheling / forsinket behandling av akutt osteomyelitt. Typiske karakteristika for *kronisk osteomyelitt* er forekomst av dødt ikke-vaskularisert benvev (sekvester), og fistler mellom ben og hud med kronisk eller intermitterende sekresjon (ur 1). Det foreligger alltid makroskopisk eller histologisk devitalisert benvev. Smerter og eventuell sekresjon er dominerende symptomer, mens generelle infeksjonstegn som feber og kraftig forhøyede inflammasjonsparametre er mindre framtredende. Behandlingen vil som regel være en kombinasjon av kirurgi og antibiotika.

Tabell 1. Klassifikasjonssystemer for osteomyelitt

"ETIOLOGISK" LEW&WALDVOGEL (3)		"ANATOMISK/ FYSIOLOGISK" CIERNY & MADER (2)	
Akutt	Hematogen	Medullær	Normal vert
	Spredning fra omkringliggende vev	Superfisiell	Lokalt eller systemisk problem
		Lokalisert	
Kronisk	Infeksjon ved vaskulær insuffisiens	Diffus	Behandling er verre enn sykdom

Tabell 2. Karakteristika ved akutt og kronisk osteomyelitt

	AKUTT OSTEOMYELITT	KRONISK OSTEOMYELITT
Klinisk utvikling	Dager til uker	Uker til måneder
Symptomer og kjennetegn	Feber og smerter	Smerte og hevelse Sekvester og fistler Tilbakefall i samme område
Prinsipp for behandling	Antibiotika Drenasje av abscesser	Antibiotika Kirurgi

Tabell 3. Mikrobiologi ved osteomyelitt

	MIKROORGANISME	KLINISK SITUASJON
Vanlig	Gule stafylokokker	Alle typer osteomyelitt
	Koagulasenegative stafylokokker Propionebakterier	Fremmedlegemer
Forekommer	Streptokokker	Hematogen osteomyelitt/ spondylodiskitt, diabetes
	Gramnegative staver (Enterobacteriaceae, pseudomonas)	Nosokomiale infeksjoner, diabetes, spondylodiskitt
Sjelden	Sopp	Nosokomiale infeksjoner, iv rusmisbruk immunkompromiterte
	Mykobakterier, Coxiella, Brucella	Pasienter fra endemiske områder/ reise

Noen viktige kliniske osteomyelittformer

Akutt hematogen osteomyelitt i lange rørknokler forekommer først og fremt hos barn, og er lokalisert nær epifyseskiven.

Spondylodiskitt er den vanligste akutte hematogene osteomyelitten hos voksne. Forekomsten er ca 3-4/100 000 innbyggere pr år, hyppigst hos personer over 50 år. Infeksjonen affiserer nesten alltid en mellomvirvelskive og de to nærliggende virvlene. Vanligste lokalisasjon er lumbalkolumna, deretter cervikalt.

Proteseosteomyelitt er en fryktet komplikasjon til innsettelse av leddproteser og rammer ca 0.5-1% av pasienter som får innsatt hofteprotese og det dobbelte ved kneproteser. Infeksjonsfaren er betydelig høyere ved protesekirurgi i forbindelse med traumer og brudd.

Diabetiske fotinfeksjoner er ofte komplisert med kronisk osteomyelitt.

Mikrobiologi ved osteomyelitt

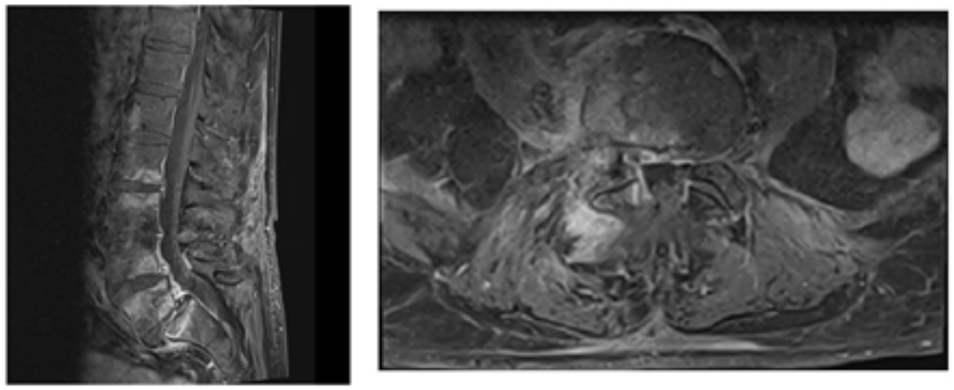
Staphylococcus aureus er dominerende agens ved alle former for osteomyelitt (3, 4).

Ved akutt hematogen osteomyelitt/ spondylodiskitt forekommer også betahemolytiske streptokokker, pneumokokker, viridans-streptokokker og gramnegative stavbakterier (Enterobacteriaceae og Pseudomonas spp).

Etter innsetting av fremmedmateriale forekommer også infeksjon med lavvirulente bakterier slik som koagulasenegative stafylokokker. Ved kroniske infeksjoner etter traumer, dekubitalsår eller kirurgi er benvevet kontaminert utenfra, og ulike typer bakterier fra hud- eller tarmflora kan forekomme, ofte i blanding.

Candida sp. og andre gjærsopper er beskrevet som årsak til osteomyelitt hos intravenøse stoffmisbrukere og immunsupprimerte.

Mycobacterium tuberculosis er globalt en viktig årsak til osteomyelitt og spondylodiskitt, og forekommer også i Norge, i all hovedsak blant personer som er født i høyendemiske områder. Brucellose er en annen importsykdom som kan



A B

Figur 2. MR-bilde (T1-vektet) med kontrast av spondylodiskitt i lumbalcolumna. Sagittalsnitt (A) viser ødem (hvitt) i virvlene L2-S1 med mellomliggende skiver, og kraftig kontrastoppladning (hvitt) i skive L5/S1, samt både foran og bak columna. I aksialsnitt (B) ses ødem og kontrastoppløsning rundt fasettledd og i rygg- og psoasmuskulatur på høyre side. (Bilde ved Hans Einar Treidene, Radiologisk avdeling, OUS).

forårsake beninfeksjoner. Syfilitisk osteomyelitt er blitt en sjeldenhet.

Gode mikrobiologiske prøver er avgjørende

Mikrobiologisk diagnostikk, inkludert resistensbestemmelse, er avgjørende for målrettet og vellykket behandling av osteomyelitt. Slike prøver tas før oppstart av antibiotika, eventuelt etter en tids antibiotikapause; minst 2 døgn, helst lenger hvis klinisk mulig. Ved akutt osteomyelitt/spondylodiskitt tas alltid blodkulturer som kan være positive hos 50–60 %. Ved negative blodkulturer og ved kronisk infeksjon bør det tas biopsi/aspirater fra infisert bein eller mellomvirvelskiver. Dette kan gjøres under radiologisk veiledning, eventuelt kirurgisk. Sannsynligheten for positiv prøve ved radiologisk veiledede prøver ved spondylodiskitt er beskrevet i området 30-75 % (4, 5). Det kan være aktuelt å gjenta prøvetakning ved negativt resultat ved første forsøk.

Ved proteseinfeksjoner kan det gjøres leddaspirat og/eller tas flere (5–6) biopsier peroperativt i forbindelse med revisjon.

Materialet må undersøkes mikrobiologisk med direkte mikroskopi, aerob og anaerob dyrkning med resistensbestemmelse, og evt genteknologisk (PCR og sekvensering av 16S RNA). Eventuelt gjøres også sopp- og mykobakteriediagnostikk. Histologisk undersøkelse kan også være nyttig, særlig ved kronisk osteomyelitt. Prøver tatt fra fistelåpninger, eller i overflaten av sår, er i regelen uten verdi da disse områdene som oftest er kontaminert med andre mikrober enn de som forårsaker osteomyelitten. Ved leddnære affeksjoner kan det etiologiske agens påvises i aspirat av leddvæske i opptil 85 % av tilfellene, og celletallet i leddvæsken er forhøyet.

Serologisk undersøkelse er indisert ved mistanke om infeksjon med *Brucella species*.

MR er viktigste billeddiagnostiske modalitet ved osteomyelitt

Alle bildediagnostiske modaliteter har lav sensitivitet tidlig i forløpet av akutt osteomyelitt (5,6). MR er regnet som viktigste modalitet med høy sensitivitet for osteomyelitt, kanskje særlig ved diabetiske fotinfeksjoner og spondylodiskitt. Ved spondylodiskitt sees typisk benmargsødem og kontrastoppladning, i tillegg fremstilles eventuelle epiduralabscesser godt (Figur 2). Skjelettscintigrafi har god sensitivitet, men lav oppløselighet. Konvensjonell røntgen er mest nyttig for differensialdiagnostikk og ved kroniske infeksjoner. CT kan gi god informasjon om sekvester og bløtvev.

Behandling

Antibiotika og kirurgi er hjørnesteiner i behandling av osteomyelitt. Ved akutt hematogen osteomyelitt og spondylodiskitt, kommer man som regel til målet ved antibiotikabehandling alene, ved behov supplert ved perkutan, radiologisk veiledet drenasje av abscesser. Epiduralabscesser kan gi avklemning av medulla spinals og nevrologiske utfall som krever nevrokirurgisk intervensjon. Ved kronisk osteomyelitt vil det oftest være behov for kirurgi for revisjon og fjerning av dødt ben- og bløtvev, fiksering, fylling av dødrom og for tilstrekkelig bløtdels- og huddekning. Cierny/Mader-klassifikasjonen kan være et nyttig verktøy for å vurdere hvorvidt pasienten er kandidat for kirurgi og eventuelt hvilken type (2). Hos noen pasienter er amputasjon nødvendig. Ved svært kompliserte infeksjoner og hos svekkede pasienter hvor infeksjonen ikke kan saneres, kan kronisk antibiotikabehandling (suppresjonsbehandling) være løsningen.

Mange hensyn å ta ved antibiotikabehandling av osteomyelitt

Antibiotikabehandling er alltid indisert ved verifisert eller mistenkt infeksiøs osteomyelitt. Vi har få gode, kliniske studier som kan gi klare svar på hvilke typer antibiotika som bør brukes, om behandlingen skal gis intravenøst eller peroralt, og hva som er ideell varighet av behandlingen. Ved valg av behandling er det viktig å ta hensyn til de ulike antibiotikas penetrasjon til benvev og biotilgjengelighet ved peroral behandling.

Betalaktamantibiotika, som har vært hjørnesteiner i osteomyelittbehandling, penetrerer dårlig til benvev. Ved å gi høye doser parenteralt overkommes dette problemet. Peroral betalaktambehandling har tradisjonelt ikke vært anbefalt p.g.a. svært varierende biotilgjengelighet. Disse anbefalingene er opprettholdt i nyere internasjonale retningslinjer (4, 5,7). Høye perorale doser kombinert med probenecid som forsinker renal utskillelse har vært foreslått, i alle fall i sluttfasen av behandlingen, men mangler god klinisk dokumentasjon (8). Fluorokinoloner, trimetoprim, klindamycin, fusidin og rifampicin har god biotilgjengelighet og benpenetrasjon, og kan være egnede perorale midler avhengig av agens og resistensforhold. Hverken rifampicin, fusidin eller kinoloner skal brukes i monoterapi ved stafylokokkinfeksjoner pga stor fare for resistensutvikling. I motsetning til de fleste andre antibiotika har rifampicin vist seg å ha god effekt på bakterier som lever i biofilm. Kombinasjonsbehandling med rifampicin og et annet peroralt middel er derfor særlig aktuelt ved proteseinfeksjoner der målet er at protesen ikke skal fjernes (9,10).

Sekvensiell terapi, der en kortere intravenøs behandling, etterfølges av peroral behandling er også aktuelt. Aminoglykosider brukt parenteralt har bare plass i en akutt septisk fase, men kan benyttes lokalt i kjeder, matter, spacere og sement.

Kriterier for behandlingsvarighet og indikasjon for skifte fra peroral til intravenøs behandling er dårlig definert. Tradisjonelle anbefalinger er delvis basert på dyrestudier som viser at sterilisering av beinvev er en langsom prosess. De senere år har det kommet noen studier som indikerer at behandlingsvarighet ofte kan være kortere enn det som tradisjonelt har vært anbefalt, og at peroral behandling er like bra som parenteral, i alle fall ved kronisk infeksjon (7, 11, 12). Et problem både i studier og klinisk praksis er at kriterier for helbredelse og remisjon kan være vanskelig å definere.

Generelt kan det anbefales, på bakgrunn av studier fra senere år, at akutt hematogen osteomyelitt hos barn kan behandles i 3 uker, spondylodiskitt i 6 uker, og kronisk osteomyelitt i 4-12 uker (7,11,12). Tabell 4 foreslår antibiotikavalg og dosering ved ulike agens.

Oppfølging og kontroll

Behandling av kronisk osteomyelitt er et teamarbeid mellom ortoped og infeksjonsmedisiner. Ved vellykket behandling normaliseres evt forhøyet CRP raskt, mens SR faller til normalverdi over måneder. Det er ikke et krav at SR skal være normal før behandlingen avsluttes. Dersom CRP eller SR stiger under behandling, kan dette være et uttrykk for ineffektiv antibakteriell behandling, slurv med legemiddelinntak, legemiddelreaksjon eller inadekvat kirurgisk behandling. Seponering av antibakterielt middel og kirurgisk revisjon er da aktuelt. Tilbakegang av forandringer med CT/MR er uegnet som kriterium for avslutning av antibiotikabehandling da forandringene vedvarer etter klinisk tilheling.

Tabell 4. Agens og antibiotikabehandling ved osteomyelitt

AGENS	FØRSTEVALG	ALTERNATIVER/ SEKVENSIELL TERAPI
Stafylokokker, meticillinfølsomme	(Di-)Kloxacillin 2 g x 4 iv	Trim-sulfa 2 tabl x 2-3 po Fusidin 500 mg x 3 po Ciprofloksacin 750 mg x 2 + Rifampicin 300 mg x 2 po Daptomycin 6 mg/kg x 1 Klindamycin 300 mg x 4 po
Stafylokokker, meticillinresistente (MRSA, MSSA)	Vankomycin 1 g x 2 iv	
Streptokokker	Penicillin G 3 g x 4 iv	Ceftriaxon 2 g x1 iv Amoxicilllin 750 mg x3 po
Enterobacteriaceae, kinolonfølsomme	Ciprofloksacin 750 mg x 2 po	Ceftriaxon 2 mg x 1
Enterobacteriaceae, multiresistente (ESBL, kinoloner)	Meropenem 1 g x 3 iv	
Pseudomonas aerginosa	Ceftazidim 2 g x 3 evt + gentamicin 6 mg/kg x 1	Ciprofloksacin 750 mg x 2 po

Referanser

1. Spellberg B, Lipsky BA. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. Clin Inf Dis 2012;54:393-407.
2. Mader JT, Shirtliff M, Calhoun JH. Staging and staging application in osteomyelitis. Clin Inf Dis : 1997;25:1303-9.
3. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. N Engl J Med. 1997;336:999-1007.
4. Zimmerli W. Vertebral osteomyelitis. N Engl J Med 2010;362:1022-9 .
5. Berbari EI, Kanj SS, Todd J et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. Clin Infect Dis. 2015 61: 859-863.
6. Vårdprogram for led-og skelettinfektioner. www.infektion.net/sites/default/files/pdf/Vardprogram_led_och_skelett_2008.pdf
7. Conterno LO, da Silva Filho CR. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. Cochrane database of systematic reviews. 2009:CD004439.
8. Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus. http://sites.helsedirektoratet.no/sites/antibiotikabruk-i-sykehus/terapikapitler/ben-og-ledd/Sider/default.aspx
9. Zimmerli et al. Prostetic-joint infections. NEJM 2004;351:1645-54
10. Osmon DR et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: Clinical practice guidelines by the Infectious Disease Society of America. Clin Inf Dis 2013;56:e1-25.
11. Bernard L, Dinh A, Ghout I et al. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. The Lancet 2015, 385, No. 9971, p875–882.
12. Peltola H, Paakkonen M, Kallio P, Kallio MJ. Short-versus long-term antimicrobial treatment for acute hematogenous osteomyelitis of childhood: prospective, randomized trial on 131 culture-positive cases. Ped inf dis journ 2010;29:1123-8.

▼Farydak «Novartis» Antineoplastisk middel.

ATC-nr.: L01X X42

KAPSLER, harde ***10 mg, 15 mg og 20 mg:*** *Hver kapsel inneh.:* Panobinostatlaktat tilsv. panobinostat 10 mg, resp, 15 mg og 20 mg, mannitol, hjelpestoffer. Fargestoff: Alle styrker: Svart jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). 10 mg: Gult jernoksid (E 172), brilliantblå FCF (E 133). 15 mg: Gult og rødt jernoksid (E 172). 20 mg: Rødt jernoksid (E 172). **Indikasjoner:** Indisert i kombinasjon med bortezomib og deksametason, til behandling av voksne med residiverende og/eller refraktær myelomatose som har fått minst 2 tidligere behandlingsregimer inkl. bortezomib og et immunmodulerende legemiddel. **Dosering:** Behandling bør startes opp av lege med erfaring innen kreftbehandling. Anbefalt startdose er 20 mg 1 gang daglig, på dag 1, 3, 5, 8, 10 og 12 i en 21 dagers syklus (3 uker). Pasienten bør først behandles i 8 sykluser. Ved klinisk nytte anbefales ytterligere behandling i 8 sykluser. Total behandlingstid er opptil 16 sykluser (48 uker). Før start av kombinasjonsbehandling bør preparatomtalen til bortezomib og deksametason leses for å vurdere om dosereduksjon er nødvendig. Anbefalt dose av bortezomib er 1,3 mg/m^2 gitt som en injeksjon. Anbefalt dose av deksametason er 20 mg tatt oralt på full mage. ***Anbefalt doseringsplan i kombinasjon med bortezomib og deksametason:***

Syklus 1-8:

	Uke 1	Uke 2	Uke 3
Panobinostat	Dag 1, 3 og 5	Dag 8, 10 og 12	Pause
Bortezomib	Dag 1 og 4	Dag 8 og 11	Pause
Deksametason	Dag 1, 2, 4 og 5	Dag 8, 9, 11 og 12	Pause

Syklus 9-16:

	Uke 1	Uke 2	Uke 3
Panobinostat	Dag 1, 3 og 5	Dag 8, 10 og 12	Pause
Bortezomib	Dag 1	Dag 8	Pause
Deksametason	Dag 1 og 2	Dag 8 og 9	Pause

Anbefalinger for overvåkning: Fullstendig blodcelletelling må utføres før behandlingsstart. Baseline blodplatetall bør være ≥100 × 10^9/liter og absolutt nøytrofiltall ≥1 × 10^9/liter. Full hematologisk status bør overvåkes hyppig under behandling, spesielt før hver injeksjon av bortezomib, særlig ved trombocytopeni. Før oppstart av enhver behandlingssyklus bør blodplatetallet være ≥100 × 10^9/liter. Ytterligere blodtellinger bør vurderes under pausen f.eks. på dag 15 og/eller 18, spesielt hos pasienter ≥65 år og pasienter med blodplatetall <150 × 10^9/liter ved baseline. Da panobinostat kan øke QTc-intervallet bør EKG tas før behandlingsoppstart, og gjentas regelmessig før hver behandlingssyklus. QTcF bør være <480 msek før oppstart. Blodelektrolytter, spesielt kalium, magnesium og fosfor, bør måles ved baseline og overvåkes regelmessig, spesielt hos pasienter med diaré, og korrigeres ved behov. Leverfunksjonen bør overvåkes før behandling og regelmessig under behandling som klinisk indisert, spesielt ved nedsatt leverfunksjon. Skjoldkjertel- og hypofysefunksjon bør overvåkes ved å måle hormonnivåer (f.eks. fritt T4 og TSH) som klinisk indisert. ***Dosejusteringer:*** Dersom dosereduksjon er nødvendig, bør panobinostatdosen reduseres med 5 mg. Bør ikke reduseres til <10 mg, og samme behandlingsplan (3 ukers syklus) bør følges.

Dosejustering ved trombocytopeni:

Grad av trombocytopeni på behandlingsdagen	Justering av startdose panobinostat	Justering av startdose bortezomib	Dose panobinostat ved bedring til grad 2 (≥50 × 10^9/liter)	Dose bortezomib ved bedring til grad 2 (≥50 × 10^9/liter)	
				1 dose utelatt	>1 dose utelatt
Grad 3 Blodplatetall <50 × 10^9/liter med blødning	Utelat dose	Utelat dose	Fortsett med redusert dose	Fortsett med samme dose	Fortsett med redusert dose
Grad 4 Blodplatetall <25 × 10^9/liter	Utelat dose	Utelat dose	Fortsett med redusert dose	Fortsett med samme dose	Fortsett med redusert dose

Blodplatetall bør måles minst 2 ganger i uken frem til ≥50 × 10^9/liter. Blodplatetransfusjoner kan være nødvendig. Seponering kan vurderes hvis trombocytopenien ikke bedres til tross for justeringer som beskrevet i tabellen og/eller pasienten trenger gjentatte blodplatetransfusjoner.

Dosejusteringer ved gastrointestinal toksisitet (diaré, kvalme eller oppkast):

Grad av diaré på behandlingsdagen	Justering av startdose panobinostat	Justering av startdose bortezomib	Dose panobinostat ved bedring til grad ≤1	Dose bortezomib ved bedring til grad ≤1
Grad 2 til tross for antidiarroika	Utelat dose	Utelat dose	Fortsett med samme dose	Fortsett med redusert dose eller endre til 1 gang/uke
Grad 3 til tross for antidiarroika	Utelat dose	Utelat dose	Fortsett med redusert dose	Fortsett med redusert eller samme dose, men 1 gang/uke
Grad 4 til tross for antidiarroika	Seponer	Seponer		

Ved første tegn på magekramper, løs avføring eller begynnende diaré, anbefales det at pasienten behandles med antidiarroika (f.eks. loperamid). Profylaktiske midler mot kvalme (f.eks. proklorperazin) bør administreres etter legens vurdering.

Dosejusteringer ved nøytropeni:

Grad av nøytropeni på behandlingsdagen	Justering av startdose panobinostat	Justering av startdose bortezomib	Dose panobinostat ved bedring til grad 2 (<1,5 1 × 10^9/liter)	Dose bortezomib ved bedring til grad 2 (<1,5 1 × 10^9/liter)
Grad 3 (<1 0,5 × 10^9/liter)	Utelat dose	Utelat dose	Fortsett med samme dose	Fortsett med samme dose
Grad 4 (<0,5 × 10^9/liter) eller febril nøytropeni (<1 × 10^9/liter og feber ≥38,5°C)	Utelat dose	Utelat dose	Fortsett med redusert dose	Fortsett med samme dose

Ved nøytropeni grad 3 eller 4 bør legen vurdere bruk av vekstfaktorer som G CSF iht. lokale retninglinjer. Seponering kan vurderes hvis nøytropenien ikke bedres til tross for doseendringer og/eller tillegg av behandling med G CSF, og/eller ved alvorlige sekundære infeksjoner.

Dosejustering ved QT$_c$-forlengelse: Før behandlingsstart: Ved QT$_c$F ≥480 msek bør behandlingsstart utsettes til gjennomsnittlig QT$_c$F har returnert til <480 msek. I tillegg bør unormalt kalium-, magnesium- eller fosfornivå i serum korrigeres før behandlingsstart. Under behandling: Dosen bør utelates dersom QT$_c$F er ≥480 msek eller >60 msek fra baseline. Hvis QT forlengelsen er borte i løpet av 7 dager, gjenoppta opprinnelig dose eller redusert dose hvis QT forlengelsen er tilbakevendende. Seponeres hvis QT forlengelsen ikke er borte innen 7 dager. Seponeres under alle omstendigheter dersom QT$_c$F verdi er >500 msek.
Dosejustering ved andre bivirkninger: Ved tilbakevendende toksisitet av CTC-grad 2, eller ved CTC-grad 3 og 4, utelates dosen inntil bedring til CTC-grad ≤1. Behandlingen gjenopptas da med redusert dose. Ved tilbakevendende toksisitet av CTC-grad 3 eller 4 kan en ytterligere dosereduksjon vurderes etter bedring til CTC-grad ≤1.

Glemt dose: Hvis en dose glemmes, kan den tas inntil 12 timer etter den angitte doseringstiden. Kaster pasienten opp skal det ikke tas en ekstra dose, men ventes til neste vanlige forskrevne dose. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ved lett nedsatt leverfunksjon bør en starte med en redusert dose på 15 mg i 1. behandlingssyklus. Doseøkning fra 15 mg til 20 mg kan vurderes basert på toleranse. Ved moderat nedsatt leverfunksjon bør en starte med en redusert dose på 10 mg i løpet av 1. behandlingssyklus. Doseøkning fra 10 mg til 15 mg kan vurderes basert på toleranse. Disse pasientene bør overvåkes tettere, spesielt i doseopptrappingsfasen. Bør ikke gis ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Justering av startdosen ved nedsatt leverfunksjon:

Grad av nedsatt leverfunksjon	Bilirubinnivå	ASAT-nivå	Justering av startdose panobinostat	Justering av startdose bortezomib
Lett	≤1 × ULN[1]	>ULN	Reduser til 15 mg i 1. syklus.	
	>1 × ULN og ≤1,5 × ULN	Alle	Vurder doseøkning opptil 20 mg i påfølgende sykluser basert på toleranse.	Ingen
Moderat	>1,5 × ULN og ≤3 × ULN	Alle	Reduser til 10 mg i 1. syklus. Vurder økning opptil 15 mg i påfølgende sykluser basert på toleranse.	Reduser til 0,7 mg/m2 i 1. syklus. Vurder økning til 1 mg/m2 eller ytterligere reduksjon til 0,5 mg/m2 i påfølgende sykluser basert på toleranse.

[1]ULN (Upper Limit of Normal), dvs. øvre normalområde

Nedsatt nyrefunksjon: Justering av startdosen er ikke nødvendig. Er ikke undersøkt ved terminal nyresykdom eller pasienter i dialyse. *Barn og ungdom <18 år:* Ikke indisert. *Eldre >65 år:* Høyere frekvens av enkelte bivirkninger. Bør overvåkes tettere, spesielt mht. trombocytopeni og gastrointestinal toksisitet. For eldre >75 år kan justering av startdosen eller doseringsplanen for komponentene av kombinasjonsregimet vurderes, avhengig av generell tilstand og andre sykdommer. Startdose på 15 mg kan gis. Hvis den tolereres i 1. syklus, økes dosen til 20 mg i 2. syklus. Bortezomib kan startes med 1,3 mg/m^2 1 gang ukentlig på dag 1 og 8, og deksametason med 20 mg på dag 1 og 8. ***Administrering:*** Tas peroralt 1 gang daglig kun på planlagte dager, til samme tid hver gang. Kan tas med eller uten mat, men samtidig inntak av stjernefrukt, granateple eller grapefrukt (og tilsv. juicer) skal unngås. Skal svelges hele med vann. Skal ikke tygges. Skal ikke knuses. Skal ikke åpnes. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Amming. **Forsiktighetsregler:** *Reduksjon av blodplatetall:* Pga. alvorlige hematologiske bivirkninger skal fullstendig hematologisk status undersøkes før oppstart og overvåkes hyppig under behandling, se Dosering. Blødninger: Lege og pasient bør være oppmerksom på økt risiko for trombocytopeni og mulighet for blødninger, spesielt ved koagulasjonsforstyrrelser eller hos de som får antikoagulasjonsbehandling. *Infeksjon:* Bør ikke startes opp ved aktive infeksjoner. Eksisterende infeksjoner bør behandles før oppstart. Pasienten bør overvåkes for tegn og symptomer på infeksjoner under behandling. Ved infeksjonsdiagnose skal egnet antiinfektiv behandling startes umiddelbart, og seponering vurderes. Bør seponeres ved invasiv systemisk soppinfeksjonsdiagnose, og passende antifungal behandling bør igangsettes. *Gastrointestinale sykdommer:* Profylaktiske antiemetika kan vurderes. Antiemetika med kjent risiko for QT-forlengelse bør brukes med forsiktighet. Ved første tegn på magekramper, løs avføring eller begynnende diaré bør pasienten behandles med antidiarroika eller annen tilleggsbehandling. Intravenøs væske- og elektrolytterstatning kan brukes etter behov. Avføringsmidler bør brukes med forsiktighet pga. mulighet for forverring av diaré. Pasienten bør rådes til å kontakte lege for å diskutere bruk av ev. avføringsmidler. *EKG-forandringer:* Måling av elektrolytter og EKG bør utføres ved baseline og regelmessig under behandlingen, særlig ved alvorlig gastrointestinal bivirkning. Bør brukes med forsiktighet ved betydelig risiko for QTc-forlengelse, inkl. pasienter med lang QT-syndrom, ukontrollert eller betydelig hjertesykdom, inkl. nylig hjerteinfarkt, hjertesvikt, ustabil angina eller klinisk signifikant bradykardi. *Hypotyreose:* Se Dosering. *Bilkjøring/bruk av maskiner:* Forsiktighet bør utvises da svimmelhet og hodepine kan forekomme. **Interaksjoner:** Metaboliseres 40% via CYP3A4 og er et P-gp-substrat. Dosen bør derfor reduseres ved samtidig bruk av sterke CYP3A4- eller P-pg-hemmere. Stjernefrukt, grapefrukt, granateple og tilsv. juicer, samt enkelte kosttilskudd og naturmedisiner kan også hemme CYP3A4, og bør unngås. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer kan redusere panobinostateksponering og bør unngås. Unngå bruk av panobinostat hos pasienter som bruker CYP2D6-substrater med et smalt terapeutisk vindu, da konsentrasjonen av disse kan økes. Ved samtidig bruk med sensitive CYP2D6-substrater, dosetitrer CYP2D6-substratene individuelt basert på toleranse, og følg pasientene tett med tanke på bivirkninger. Panobinostat kan potensielt forlenge QT-intervallet. Samtidig bruk av antiarytmika og andre virkestoffer som er kjent for å forlenge QT-intervallet er ikke anbefalt. Antiemetika med kjent risiko for QT-forlengelse bør brukes med forsiktighet. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Pga. panobinostats cytostatiske/cytotoksiske virkningsmekanisme er potensiell risiko for fosteret høy. Bør kun brukes ved graviditet dersom fordelene oppveier risikoen. Fertile kvinner må bruke svært effektiv barrierepreventsjon under behandling og i 3 måneder etter siste dose. Menn og deres kvinnelige partnere må bruke svært effektiv prevensjon under behandling og i 6 måneder etter siste dose. *Amming:* Kontraindisert. *Fertilitet:* Mannlig fertilitet kan svekkes. **Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10):* Blod/lymfe: Pancytopeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni, nøytropeni, lymfopeni. Gastrointestinale: Diaré, kvalme, oppkast, magesmerter, dyspepsi. Hjerte/kar: Hypotensjon. Infeksiøse: Øvre luftveisinfeksjon, lungebetennelse. Luftveier: Hoste, dyspné. Nevrologiske: Svimmelhet, hodepine. Psykiske: Søvnløshet. Stoffskifte/ernæring: Nedsatt appetitt, hypofosfatemi, hyponatremi, hypokalemi. Undersøkelser: Vektreduksjon. Øvrige: Utmattelse, perifert ødem, feber, asteni. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Endokrine: Hypotyreose. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, blod i avføring, gastritt, betennelse i leppene, oppblåst mage, munntørrhet, flatulens. Hjerte/kar: Bradykardi, atrieflimmer, sinustakykardi, takykardi, palpitasjoner, hypertensjon, hematom, ortostatisk hypotensjon. Hud: Hudlesjoner, utslett, erytem. Infeksiøse: Septisk sjokk, urinveisinfeksjon, virusinfeksjon, oral herpes, Clostridium difficile-kolitt, mellomørebetennelse, cellulitt, sepsis, gastroenteritt, nedre luftveisinfeksjon, candidainfeksjon. Lever/galle: Unormal leverfunksjon, hyperbilirubinemi. Luftveier: Respirasjonssvikt, ralling, tungpustethet, neseblødning. Muskel-skjelettsystemet: Hovne ledd. Nevrologiske: Intrakraniell blødning, synkope, tremor, smaksforstyrrelser. Nyre/urinveier: Nyresvikt, hematuri, urininkontinens. Stoffskifte/ernæring: Hyperglykemi, dehydrering, hypoalbuminemi, væskeretensjon, hyperurikemi, hypokalsemi, hypomagnesemi. Undersøkelser: Økt urinsyre i blod, redusert GFR, økt ALP i blod, forlenget QT, økt kreatinin i blod, økt ALAT, økt ASAT. Øye: Konjunktivalblødning. Øvrige: Frysninger, ubehag. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Kolitt, hematemese, gastrointestinale smerter. Hjerte/kar: Hjerteinfarkt, blødningssjokk. Hud: Petekkier. Infeksiøse: Fungal lungebetennelse, hepatitt B, aspergillose. Luftveier: Lungeblødning, hemoptyse. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Primært hematologiske og gastrointestinale forstyrrelser som trombocytopeni, pancytopeni, diaré, kvalme, oppkast og anoreksi. *Behandling:* Hjerteovervåkning og undersøkelse av elektrolytter og blodplatetelling bør foretas, og støttebehandling gis om nødvendig. **Egenskaper:** *Virkningsmekanisme:* Histondeacetylase (HDAC)-hemmer. Hemming av HDAC resulterer i økt acetylering av histonproteiner, en epigenetisk endring som gir delvis åpning av kromatin, og dermed økt transkripsjon, som videre kan føre til stans av cellesyklus og/eller apoptose av enkelte transformerte celler. *Absorpsjon:* Rask og nesten fullstendig. C_{max} nås innen 2 timer. Absolutt biotilgjengelighet ca. 21%. Lineær kinetikk i området 10-30 mg. Ved høyere doser øker AUC mindre enn proporsjonalt med dosen. *Proteinbinding:* 90%. Fordeling: V_{dss} ca. 1000 liter. Halveringstid: 37 timer. *Metabolisme:* Utstrakt metabolisme via reduksjon, hydrolyse, oksidasjon og glukuronidering. CYP3A4 viktigst ved oksidasjon, og i mindre grad CYP2D6 og CYP2C19. *Utskillelse:* 29-51% i urin og 44-77% i feces. Uforandret panobinostat utgjør <2,5% av dosen i urin og <3,5% av dosen i feces. ClR/F 2,4-5,5 liter/time. **Pakninger, priser og refusjon:** ***10 mg:*** 6 stk (blister) kr. 48372,70. ***15 mg:*** 6 stk. (blister) kr. 48372,70. ***20 mg:*** 6 stk. (blister) kr. 48372,70.

Sist endret: 02.11.2015 (SPC godkjent 28.08.2015)

FARYDAK®
(panobinostat) capsules
10mg/15mg/20mg

NÅ GODKJENT

FARYDAK®:
ny og effektiv behandling av myelomatose, for pasienter med tidligere tilbakefall

INDIKASJON:
Indisert i kombinasjon med bortezomib og deksametason, til behandling av voksne med residiverende og/eller refraktær myelomatose som har fått minst 2 tidligere behandlingsregimer inkl. bortezomib og et immunmodulerende legemiddel.[1]

Referanse: 1. Farydak SPC 28.08.2015

NO1511402583

Novartis Norge AS • Postboks 4284 Nydalen • 0401 Oslo
Tlf: 23 05 20 00 • Faks: 23 05 20 69 • www.novartis.no

NOVARTIS ONCOLOGY

Myelomatose og nye behandlingsmuligheter

På relativt få år har antall tilgjengelige medikamenter for myelomatose økt fra 4 til 16, og vil nok øke ytterligere i årene som kommer. I et felt der behandlingen preges av stor individuell tilpasning og store forskjeller i behandlingstradisjoner, blir det en veldig spennende og utfordrende tid fremover.

Av Fredrik Hellem Schjesvold, overlege, Rikshospitalet

Fredrik Hellem Schjesvold

Myelomatose (benmargskreft) er en klonal plasmacellesykdom som oftest sitter i benmargen i store knokler, men som også kan danne plasmacytomer (solide plasmacellesvulster) både utgående fra skjelettet og solitært i bløtvev. Sykdommens mest karakteristiske kjennetegn er nedbrytning av skjelettet, som gjerne sees som såkalte osteolytiske lesjoner på røntgen eller CT, og tilstedeværelsen av en M-komponent i blod og/eller urin. I tillegg utvikler mange pasienter anemi, nyresvikt og/eller hypercalcemi, og mange opplever også vekttap og nedsatt immunforsvar. Sykdommen er den vanligste hematologiske formen for kreft med i underkant av 400 nye pasienter hvert år i Norge. Sett i forhold til folketallet, er dette høyest forekomst i Europa (http://eco.iarc.fr/). Det er også sykdommen som dominerer hematologers hverdag på norske lokalsykehus, og den hematologiske sykdommen som gir størst helsetap (Prioriteringsutvalget 2014).

En klonal markør i blod eller urin er hos de fleste pasienter tilstede i mange år før man får behandlingstrengende myelomatose, og kan ha flere former. De fleste, ca. 80%, har den velkjente M-komponenten i serum-elektroforese, men hos ca. 20% ser man ikke denne, fordi myelomatosecellen har sluttet å skille ut komplette immunglobuliner. De fleste av disse skiller likevel ut frie lette kjeder, enten av kappa eller av lambda type. Mange av disse har målbar M-komponent i urin-elektroforese, og blant de som mangler dette, kan man vanligvis måle en unormal ratio mellom frie kappakjeder og lambdakjeder i blodet. (Hvis det ikke finnes en klon av plasmaceller, er mengden kappa og lambda ca. like stor.) Ytterst få er ekte non-sekretoriske, der man ikke finner noen klonal markør i blodet.

Den klonale markøren (som vi omtaler som M-komponent heretter for enkelthets skyld) viser at det finnes en B-(lymfocytt)celleklon i kroppen, men sier ingenting om denne trenger å behandles. Derfor er det laget kriterier for når man kaller dette myelomatose, og ergo skal behandle sykdommen. Disse kriteriene er oppdatert i 2014, og kan ses i tabell 1. Basisen for kriteriene er at det er forårsaket organskade eller at dette anses nært forestående.

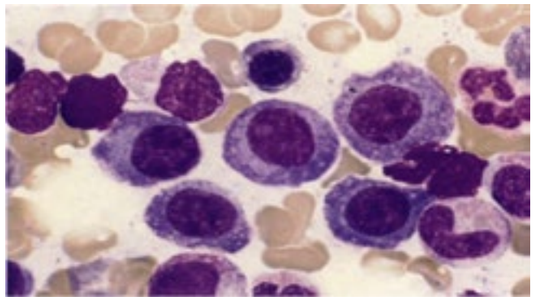
Et velkjent kaos

Myelomatosebehandling har, selv når man har hatt relativt få behandlingsmuligheter, vært mer ustrukturert og mer individuelt tilpasset enn for mange andre kreftformer. Det har vært vanlig, både i Norge og utlandet, å følge responsen tett, og styre behandlingen etter dette; en strategi som for øvrig ikke har vært testet ut i studier. Det har vært vanlig å stanse behandlingen når man ikke lenger får reduksjon av M-komponenten, såkalt plateafase. I tillegg har det vært vanlig å redusere doser, utsette behandling, avslutte behandling eller bytte behandling, på bakgrunn av respons, bivirkninger og tradisjoner ved det enkelte sykehus og hos den enkelte behandler. Ved mange andre kreftsykdommer er det vanlig å gi et bestemt antall sykluser av én behandling man på forhånd har bestemt. Ved myelomatose har det vært vanlig å vurdere dette skjønnsmessige under behandlingens gang. Årsaker er nok at sykdommen ikke regnes som kurabel, at man har en meget god tumor load-markør, at pasientene ofte er syke og gamle, og at man prøver å finne en balansegang mellom sykdommens manifestasjoner og iatrogent påførte lidelser. Sykdommen har et forløp preget av tilbakefall.
En typisk pasient vil gjennomgå mange behandlingsløp, hver på mange måneder med behandlingsfrie intervaller, i et liv som frem til noen år siden, varte i ca 5 år etter diagnose, med store individuelle variasjoner.

Tabell 1. Diagnostiske kriterier fra det norske handlingsprogrammet

1.	**BIOPTISK VERIFISERT PLASMACELLEKLON**	
	Klonale plasmaceller i benmarg > 9 %	*eller*
	Biopsiverifisert plasmacytom	
2.	**MYELOMATOSEDEFINERENDE FUNN**	
	Hypercalcemi > 2,75 mmol/l	*eller*
	Kreatinin > 177 µmol/l	*eller*
	eGFR < 40ml/min	*eller*
	Hemoglobin < 10g/l	*eller*
	Osteolytisk(e) lesjon(er)	*eller*
	Klonale plasmaceller i benmarg > 60%	*eller*
	Lettkjederatio > 100	*eller*
	> 1 fokal benmargslesjon på MR	

Ett av punktene under "1" og ett av punktene under "2" må være oppfylt.



Myelomatose med økt antall plasmaceller.
Bilde fra Anders Waage, St.Olavs hospital.

> Aldri har myelomatosefeltet vært så spennende som nå.

Den første revolusjonen

Frem til og med starten av 2000-tallet, hadde man bare alkylerende cellegifter (som melfalan) og kortisonprodukter å behandle denne sykdommen med. Man behandlet derfor stort sett tilbakefallet med de samme medikamentene som virket forrige gang, men effekten ble dårligere og kortere for hver gang.

På begynnelsen av 2000-tallet kom det som var en første revolusjon for denne sykdommen. På 3 år kom 3 nye medikamenter (Thalidomid, Bortezomib, Lenalidomid), som har endret levetidsutsiktene for denne pasientgruppen betydelig. En svensk studie har vist at de som fikk disse medikamentene i førstelinje, fikk økt sin mediane levetid fra 3 til 5 år for de eldre, og fra 5 til 7 år for de unge (1). Lignende tall er også vist i Tyskland og USA (2). Initialt var det imidlertid vanligst å bruke disse medikamentene ved tilbakefall, og kanskje oftest når ikke melfalan virket lenger. De ble gjerne gitt i rekkefølgen de kom på markedet, d.v.s. først thalidomid, deretter bortezomib og til slutt lenalidomid. Lenalidomid er en videreutvikling av thalidomid, og disse har en lignende virkningsmekanisme, som dog er kompleks og vanskelig å forstå. De siste årene har bragt større forståelse, men mye gjenstår fortsatt. Medikamentene er definitivt immunstimulerende, noe som kan være delvis årsaken til effekten. De virker også anti-angiogenetisk, og hemmer den stromale beskyttelsen myelomatosecellene er avhengige av. En direkte anti-tumoreffekt ses også. Lenalidomid spesielt brukes på et økende antall indikasjoner. Bortezomibs effekt er noe bedre forstått. Den hemmer proteasomet, og fører til opphopning av proteinoverskudd i cellene. Den virker bare på kreftformer med spesielt stor proteinproduksjon, som myelomatose og Waldenstrøms sykdom.

Dagens anbefalinger

Per i dag inneholder både første- og andrelinjebehandlingen minst et av disse medikamentene hos så godt som alle pasientene, men det er flere mulige regimer og behandlingsmodaliteter. Ved nydiagnostisert myelomatose må behandlende lege velge mellom fire aktuelle regimer. Det må først bestemmes om pasienten skal ha høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS), en relativt tøff behandling forbeholdt den yngre og friskere delen av populasjonen, men som per i dag er ansett som et førstevalg hvis det er gjennomførbart. Prinsippet bak denne behandlingen er at man «høster» stamceller fra pasienten, før man gir en dose cellegift som eliminerer det meste av den friske benmargen og mye av kreftsykdommen. Deretter re-injiserer man stamcellene, som i løpet av et par uker bygger opp blodcellehierarkiet på nytt.

Både i gruppen som skal ha, og gruppen som ikke skal ha HMAS, er det to forskjellige medikamentregimer å velge mellom, og per nå har vi ingen sammenlignende studier å basere dette valget på.

For de unge er dette cyklofosfamid-bortezomib-dexametason eller bortezomib-thalidomid-dexametason, og for de eldre er det lenalidomid-dexametason eller melfalan-prednisolon-bortezomib. Per i dag anses de to alternativene innenfor hver gruppe som likeverdige.

De aller fleste pasienter får tilbakefall, og når dette kommer, har det tidligere vært anbefalt å rebehandle med det samme regimet hvis effekten hadde vart lenge, og bytte hvis effekten hadde vart kort. I denne situasjonen har det vært lite gode data å basere sine valg på. Det vanligste i dag, er å gi det av medikamentene lenalidomid og bortezomib som ikke har vært brukt tidligere.
Det er også en del som velger å legge til et tredje medikament, for eksempel en alkylator som ikke tidligere har vært prøvd (bendamustin, cyklofosfamid, melfalan).

Nye tabletter ved tilbakefall

Et felt med mangelfulle data er nå i bedring. Det startet i 2007,

Tabell 2. Behandlingsstudier ved myelomatose i Norge
FØRSTELINJE
Ixazomib-Thalidomide-Dexamethason med eller uten Ixazomib vedlikehold
Ixazomib vedlikehold mot placebo etter HMAS
Pembrolizumab-Lenalidomide-Dexamethason vs LenDex
TILBAKEFALL
Carfilzomib-Cyclophosphamide-Dexamethason som induksjon til HMAS med eller uten carfilzomib vedlikehold
Pomalidomide-Velcade-Dexamethason vs VelDex ved tilbakefall
Panobinostat-Velcade-Dexamethason ved tilbakefall
Carfilzomib en gang i uken vs to ganger i uken ved tilbakefall

Grønn: Pågående
Rød: Avventer søknader

da **doxorubicin** (i kombinasjon med bortezomib) ble det første (og foreløpig siste) medikament med totaloverlevelsesgevinst mot en valid kontrollarm (bortezomib-dexametason) (3). De siste årene har det i tillegg kommet fire ran-

> Det er nå ikke lenger riktig å anbefale re-behandling med samme regime.

domiserte studier som har gitt oss både ny informasjon og nye aktuelle medikamenter. **Pomalidomid**, en videreutvikling av lenalidomid, viste overlevelsesgevinst hos de mest refraktære pasientene (4), og har også vist effekt hos pasienter med høyrisikosykdom. Den tas som de andre «-imidene» peroralt, er på markedet og er godkjent til pasienter som har prøvd mer enn to tidligere behandlinger inkludert lenalidomid og bortezomib. I tillegg har vi nå en studie i Norge der pomalidomid testes ut i kombinasjon med bortezomib og dexametason.

Den neste som kom var **panobinostat**, en HDAC-hemmer (epigenetisk medisin som slår på genprogrammer) som også tas som tablett (HDAC = histone deacetylase). En kreftcelle er ofte de-differensiert, og har slått av genprogrammer den tidligere har brukt. HDAC-hemmere kan reversere denne prosessen og differensiere cellen igjen. Denne viste en økt progresjonsfri overlevelse (5), spesielt i gruppen pasienter som har fått mye behandling fra før. Analyser på totaloverlevelse for denne gruppen antas å komme snart. Dette medikamentet er nå tilgjengelig i Norge for pasienter som har prøvd –imid og bortezomib, og er i tillegg tilgjengelig i Norge i en studie i kombinasjon med bortezomib og dexametason.

Nye infusjoner ved tilbakefall

To intravenøse medikamenter har vist betydelig økning i progresjonsfri overlevelse når gitt i kombinasjon med lenalidomid og dexametason (6, 7). Den første, **carfilzomib,** er en såkalt 2. generasjons proteasomhemmer, altså med samme virkningsmekanisme som bortezomib, men uten den problematiske nevropatien man ofte ser der. Carfilzomib er tilgjengelig gratis i Norge per i dag, både i en studie og ved import i et såkalt «Early access program». Mellom 40 og 50 norske pasienter har prøvd dette medikamentet per i dag.

Det andre medikamentet er et antistoff, og blir nok det første godkjente antistoffet ved myelomatose. Det heter **elotuzumab**, og fester seg til en overflatemarkør på myelomatosecellene (CS-1/SLAMF7), og merker cellene for immunangrep. Elotuzumab er i dag tilgjengelig gratis i Norge via et «Named Patient Program», men det krever at alle andre muligheter er prøvd, og hittil har kun én pasient i Norge forsøkt dette medikamentet. For begge disse medikamentene knytter det seg stor spenning til de endelige overlevelsesdataene, som forventes presentert ved den amerikanske kongressen American Society of Hematology (ASH) i desember i år. Carfilzomib får nok markedsføringstillatelse i løpet av meget kort tid nå.

Nye studier

I tillegg er ytterligere to medikamenter tilgjengelige per i dag i studier i Norge (Tabell 1). **Ixazomib** er en peroral proteasomhemmer, altså med samme virkningsmekanisme som bortezomib og carfilzomib, men altså i tablettform. Det er ikke publisert noen kontrollerte studier per i dag, men mange er på vei. Ixazomib er med i to studier i Norge, begge førstelinjestudier, for h.h.v. unge og eldre. Også her forventes det nye tall på ASH-kongressen i desember.

Et helt annet og etter hvert kjent virkningsprinsipp er PD-1-hemming, altså en hemming av en immunbrems, eller et «immune checkpoint», som har hatt stor suksess ved føflekk- og lungekreft. Prinsippet bak er at kroppen ofte har en pågående immunrespons mot kreftsvulster, men at kreftcellene skiller ut stoffer som hemmer dennes responsen. Dette kan snus ved slike medikamenter. **Pembrolizumab** er en av disse, og over nyttår starter vi en studie i Norge der dette medikamentet kombineres med lenalidomid og dexametason. Her foreligger det per i dag ingen publiserte data om effekt ved myelomatose, men det er kjent at PD-L1 er uttrykt på myelomatoseceller.

To andre aktuelle medikamenter

Enda to medikamenter er aktuelle ved tilbakefall, uten at det ennå er publisert data på disse medikamentene fra kontrollerte studier. Det ene er **bendamustin**, en alkylator godkjent for førstelinjebehandling av myelomatose på bakgrunn av en studie der den ga lik overlevelse som melfalan, med bedre livskvalitet (8). På grunn av diskusjoner rundt patent og rettigheter, er det dessverre ikke satset på fase-3-studier av dette medikamentet, men det florerer med publiserte fase-2-studier med gode resultater.

Det andre er **daratumumab**, et antistoff mot CD38, som de fleste myelomatoseceller har på overflaten. Nå i høst ble fase-II-data fra dette medikamentet publisert, med gode responser helt uavhengig av hvilke medikamenter pasientenes sykdom var refraktære for på forhånd (9). Resultater fra flere kontrollerte studier er på vei, og det blir spennende om de store forventingene man har til medikamentet oppfylles. Daratumumab kan søkes om via en «Single patient request», og vil være gratis. Ingen norske pasienter har prøvd dette så langt.

Et ukjent kaos

Oppsummert betyr det at i Norge i dag kan man i tillegg til de 4 anbefalte førstelinjeregimene, nå velge mellom, 9 andre tilgjengelige medikamenter, noe som gjør alle behandlingsvalg ved denne sykdommen meget kompliserte (Tabell 2). Man har gått fra et kjent til et ukjent kaos: De fleste medikamentene kan kombineres med hverandre, og et utall av kombinasjoner er publisert. Slik situasjonen er nå, der få av disse kombinasjonene er testet i studier mot relevant kontrollgruppe, må det tas hensyn til mange forskjellige faktorer når man velger behandling. Man må kjenne studiene som ligger bak de forskjellige medikamentene godt. Man må kjenne pasientpopulasjonene i studiene, kontrollgruppene, de forskjellige resultatparametrene, og bivirkningsprofilen til medikamentene. Pasientrelaterte forhold som komorbiditet, bivirkninger fra tidligere behandling, og ønsker om praktiske løsninger (f.eks. tabletter ved store avstander) spiller også inn. Behandler må også ta andre valg som antall medikamenter i kombinasjon, hvor lenge man skal behandle, og om skal man bruke vedlikeholdsbehandling. Et valg er dog blitt enklere: med til sammen 16 medikamenter tilgjengelig, med viten om at de færreste pasienter orker mer enn ca. 5 behandlingslinjer, og det faktum at responsen alltid er dårligere når man rebehandler, er det nå ikke lenger riktig å anbefale re-behandling med samme regime, selv ikke hos de som har hatt langvarig effekt. Denne anbefalingen er derfor tatt bort fra handlingsprogrammet.

Utfordringer i en spennende tid

Det er ingen tvil om at disse mulighetene vil føre til en enda lengre levetid for disse pasientene. Det er heller ingen tvil om at dette vil koste mye penger fremover, og at helsemyndighetene har mange vanskelige valg foran seg. All denne behandlingen foregår på lokalsykehus over det ganske land, og vil skape utfordringer. Klarer den lokale hematologen med ansvar for all hematologi og tidvis, også lymfomer og annen onkologi, å holde seg tilstrekkelig oppdatert på dette feltet? Hvilken finansiering må på plass for at disse behandlingsmulighetene skal kunne brukes? Er det viktig at man har en ens tilnærming til behandling i landet? Løsninger på disse spørsmålene vil komme. Uansett hva de blir; aldri har myelomatosefeltet vært så spennende som nå.

Interessekonflikter: Forfatteren har deltatt på advisory boards for Celgene, Novartis, Amgen og Takeda. Forfatteren har fått forskningsmidler fra Novartis, Mundipharma, Amgen og Celgene.

Tabell 3. Medikamenter for myelomatose tilgjengelige i Norge	MARKEDSFØRT	STUDIE	"COMPASSIONATE USE"
Melfalan	V		
Cyklofosfamid	V		
Prednisolon	V		
Dexametason	V	V	
Thalidomid	V		
Bortezomib	V	V	
Lenalidomid	V	V	
Doxorubicin	V		
Bendamustin	V		
Pomalidomide	V	V	
Panobinostat	V	V	
Ixazomib		V	
Pembroluzimab		V	
Carfilzomib		V	V
Elotuzumab			V
Daratumumab			V

Referanser:

1. Liwing J, Uttervall K, Lund J, Aldrin A, Blimark C, Carlson K, et al. Improved survival in myeloma patients: starting to close in on the gap between elderly patients and a matched normal population. British journal of haematology. 2013. doi: 10.1111/bjh.12685. PubMed PMID: 24313224.
2. Pulte D, Jansen L, Castro FA, Emrich K, Katalinic A, Holleczek B, et al. Trends in survival of multiple myeloma patients in Germany and the United States in the first decade of the 21st century. British journal of haematology. 2015. doi: 10.1111/bjh.13537. PubMed PMID: 26123295.
3. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, Blade J, Hajek R, Spencer A, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(25):3892-901. doi: 10.1200/JCO.2006.10.5460. PubMed PMID: 17679727.
4. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. The lancet oncology. 2013;14(11):1055-66. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70380-2. PubMed PMID: 24007748.
5. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. The lancet oncology. 2014;15(11):1195-206. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70440-1. PubMed PMID: 25242045.
6. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. The New England journal of medicine. 2014. doi: 10.1056/NEJMoa1411321. PubMed PMID: 25482145.
7. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. The New England journal of medicine. 2015;373(7):621-31. doi: 10.1056/NEJMoa1505654. PubMed PMID: 26035255.
8. Ponisch W, Mitrou PS, Merkle K, Herold M, Assmann M, Wilhelm G, et al. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone--a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). Journal of cancer research and clinical oncology. 2006;132(4):205-12. doi: 10.1007/s00432-005-0074-4. PubMed PMID: 16402269.
9. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. The New England journal of medicine. 2015;373(13):1207-19. doi: 10.1056/NEJMoa1506348. PubMed PMID: 26308596.

Velcade «Janssen» C *Proteasominhibitor, cytostatikum.* ATC-nr.: L01X X32

PULVER TIL INJEKSJONSVÆSKE ***3,5 mg:*** *1 hetteglass inneh.:* Bortezomib 3,5 mg, som mannitolborsyreester.1 **Indikasjoner:** I kombinasjon med melfalan og prednison til behandling av voksne med tidligere ubehandlet multippelt myelom og som ikke er egnet for høydose kjemoterapi med hematopoetisk stamcelletransplantasjon. Monoterapi eller i kombinasjon med pegylert liposomalt doksorubicin eller deksametason til behandling av voksne pasienter med progressivt multippelt myelom, som har fått minst 1 tidligere behandling og som allerede har gjennomgått, eller ikke er aktuelle for hematopoetisk stamcelletransplantasjon. I kombinasjon med deksametason, eller med deksametason og talidomid, til induksjonsbehandling av voksne med tidligere ubehandlet multippelt myelom som er egnet for høydose kjemoterapi med hematopoetisk stamcelletransplantasjon. I kombinasjon med rituksimab, syklofosfamid, doksorubicin og prednison til behandling av voksne med tidligere ubehandlet mantelcellelymfom og som ikke er egnet for hematopoetisk stamcelletransplantasjon. **Dosering:** Behandlingsoppstart og administrering skal skje under tilsyn av kvalifisert lege med erfaring i bruk av kjemoterapeutika. ***Monoterapibehandling av progressivt multippelt myelom hos voksne som tidligere har fått minst 1 behandling:*** *Anbefalt dose:* 1,3 mg/m^2 kroppsoverflate 2 ganger ukentlig i 2 uker på dagene 1, 4, 8 og 11 i en 21 dagers behandlingssyklus. Denne 3 ukers perioden er definert som 1 behandlingssyklus. Det anbefales at pasienter får 2 sykluser. Pasienter som responderer, men ikke oppnår fullstendig remisjon, anbefales totalt 8 sykluser. Det skal gå minst 72 timer mellom hver dosering. *Dosejustering ved toksisitet:* Behandlingen må stoppes ved grad 3 (G3) ikke-hematologisk eller grad 4 (G4) hematologisk toksisitet, med unntak av nevropati. Så snart toksisitetssymptomene forsvinner, kan behandlingen gjenopptas med 25% redusert dose. Hvis toksisiteten vedvarer eller gjenoppstår ved laveste dose, må seponering overveies, så fremt nytte ikke klart oppveier risiko. *Dosejustering ved nevropatiske smerter og/eller perifer nevropati:* Ved bortezomibrelaterte nevropatiske smerter og/eller perifer nevropati, skal pasienten behandles som angitt i tabell 1. Pasienter med etablert alvorlig nevropati kan bare behandles etter grundig nytte-risikovurdering. Tabell 1[1]: Anbefalt dosejustering ved bortezomibrelatert nevropati:

Alvorlighetsgrad av nevropati	Dosejustering
G1 (asymptomatisk; tap av dype senereflekser eller parestesi) uten smerte eller tap av funksjon	Ingen
G1 med smerte, eller G2 (moderate symptomer; begrenser instrumentelle aktiviteter i dagliglivet[2])	Redusere dosen til 1 mg/m^2 eller endre behandlingsregimet til 1,3 mg/m^2 1 gang ukentlig
G2 med smerte, eller G3 (sterke symptomer; begrenser egenomsorgsaktiviteter i dagliglivet[3])	Behandlingen stoppes inntil toksisitetssymptomene forsvinner. Når toksisitetsproblemet er løst, kan behandlingen gjenopptas med redusert dose på 0,7 mg/m^2 1 gang ukentlig.
G4 (livstruende følger; omgående intervensjon indisert) og/eller alvorlig autonom nevropati	Seponeres

[1]Basert på dosejustering i fase II- og III-studier på multippelt myelom, og erfaring etter markedsføring. Gradering basert på NCI «Common Toxicity Criteria», CTCAE v. 4.0.1 [2]Instrumentelle aktiviteter i dagliglivet: Viser til matlaging, innkjøp av dagligvarer eller klær, bruk av telefon, håndtering av penger, etc.1 [3]Egenomsorgsaktiviteter i dagliglivet: Viser til bading, påkledning og avkledning, matinntak, toalettbruk, legemiddelinntak, og ikke sengeliggende. 1

Kombinasjonsbehandling av progressivt multippelt myelom hos voksne som tidligere har fått minst 1 behandling: *Kombinasjonsbehandling med pegylert liposomalt doksorubicin:* Bortezomib administreres via i.v. eller s.c. injeksjon ved anbefalt dose på 1,3 mg/m^2 kroppsoverflate 2 ganger ukentlig i 2 uker på dagene 1, 4, 8 og 11 i en 21 dagers behandlingssyklus. Denne 3 ukers perioden er definert som 1 behandlingssyklus. Det skal gå minst 72 timer mellom hver dosering. Pegylert liposomalt doksorubicin administreres med 30 mg/m² på dag 4 i behandlingssyklusen, som en 1 times i.v. infusjon etter injeksjon av bortezomib. Inntil 8 sykluser av denne kombinasjonsbehandlingen kan administreres så lenge pasienten ikke forverres og tolererer behandlingen. Ved full respons kan behandlingen fortsette i minst 2 sykluser etter første tegn på full respons, selv om dette krever behandling i >8 sykluser. Pasienter med paraproteinnivå som fortsetter å falle etter 8 sykluser, kan også fortsette så lenge behandlingen tolereres og de fortsetter å respondere. For ytterligere informasjon vedrørende pegylert liposomalt doksorubicin, se tilhørende SPC. *Dosejustering:* Som ved monoterapi, se over. *Kombinasjonsbehandling med deksametason:* Bortezomib administreres via i.v. eller s.c. injeksjon ved anbefalt dose på 1,3 mg/m^2 kroppsoverflate 2 ganger ukentlig i 2 uker på dagene 1, 4, 8 og 11 i en 21 dagers behandlingssyklus. Denne 3 ukers perioden er definert som 1 behandlingssyklus. Det skal gå minst 72 timer mellom hver dosering. Deksametason administreres oralt med 20 mg på dagene 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i behandlingssyklusen. Pasienter som oppnår respons eller stabil sykdom etter 4 sykluser, kan fortsette å få samme kombinasjon i ytterligere maks. 4 sykluser. For ytterligere informasjon vedrørende deksametason, se tilhørende SPC. *Dosejustering:* Som ved monoterapi, se over. ***Kombinasjonsbehandling hos voksne med tidligere ubehandlet multippelt myelom som ikke er egnet for hematopoetisk stamcelletransplantasjon:*** *Kombinasjonsbehandling med melfalan og prednison:* Bortezomib administreres via i.v. eller s.c. injeksjon i kombinasjon med oral melfalan og oral prednison som vist i tabell 2. En 6 ukers periode anses som 1 behandlingssyklus. I syklus 1-4 administreres bortezomid 2 ganger i uken, i syklus 5-9, 1 gang i uken. Det skal gå minst 72 timer mellom hver dosering. Melfalan og prednison skal begge gis oralt på dag 1, 2, 3 og 4 i den 1. uken av hver behandlingssyklus med bortezomib. 9 behandlingssykluser av denne kombinasjonsbehandlingen administreres. Tabell 2: Dosering ved kombinasjonsbehandling:

Bortezomib 2 ganger i uken (syklus 1-4)			Bortezomib 1 gang i uken (syklus 5-9)		
Uke	Vc (1,3 mg/m^2)	M (9 mg/m2) P (60 mg/m^2)	Uke	Vc (1,3 mg/m^2)	M (9 mg/m2) P (60 mg/m^2)
1	Dag 1	Dag 1	1	Dag 1	Dag 1
	--	Dag 2		--	Dag 2
	--	Dag 3		--	Dag 3
	Dag 4	Dag 4		--	Dag 4
2	Dag 8	--	2	Dag 8	--
	Dag 11	--			
3	Hvileperiode	Hvileperiode	3	Hvileperiode	Hvileperiode
4	Dag 22	--	4	Dag 22	--
	Dag 25	--			
5	Dag 29	--	5	Dag 29	--
	Dag 32	--			
6	Hvileperiode	Hvileperiode	6	Hvileperiode	Hvileperiode

Vc: Bortezomib, M: Melfalan, P: Prednison.

Dosejustering under behandling og ved gjenoppstart av behandling ved kombinasjonsbehandling med melfalan og prednison: Før oppstart av ny behandlingssyklus bør platetallet være ≥70 × 10^9/liter, absolutt nøytrofiltall (ANC) ≥1 × 10^9/liter og ikke-hematologisk toksisitet bestemt til grad 1 eller baseline. Tabell 3: Dosejustering under påfølgende sykluser med bortezomibbehandling i kombinasjon med melfalan og prednison:

Toksisitet	Dosejustering eller utsettelse
Hematologisk toksisitet i løpet av 1 syklus:	
Forlenget grad 4 nøytropeni eller trombocytopeni, eller trombocytopeni med blødninger i tidligere sykluser	Vurder 25% reduksjon av melfalandosen neste syklus.
Platetall ≤30 × 10^9/liter eller ANC ≤0,75 × 10^9/liter på doseringsdag for bortezomib (ikke dag 1)	Bortezomib seponeres.
Flere bortezomibdoser må stoppes (≥3 doser i syklus med bortezomib 2 ganger i uken, eller ≥2 doser i syklus med bortezomib 1 gang i uken)	Bortezomibdose bør reduseres med 1 doseringsnivå (fra 1,3 mg/m^2 til 1 mg/m^2, eller fra 1 mg/m^2 til 0,7 mg/m^2).
Grad ≥3 ikke-hematologisk toksisitet	Bortezomib seponeres inntil toksisitetssymptomer er redusert til grad 1 eller som ved baseline. Behandlingen kan da gjenopptas på 1 doseringsnivå lavere (fra 1,3 mg/m^2 til 1 mg/m^2, eller fra 1 mg/m^2 til 0,7 mg/m^2). Ved nevropatisk smerte og/eller perifer nevropati: Se tabell 1.

For ytterligere informasjon vedrørende melfalan og prednison, se tilhørende SPC. ***Kombinasjonsbehandling hos voksne med tidligere ubehandlet multippelt myelom som er egnet for hematopoetisk stamcelletransplantasjon (induksjonsbehandling):*** *Kombinasjonsbehandling med deksametason:* Bortezomib administreres via i.v. eller s.c. injeksjon ved anbefalt dose på 1,3 mg/m^2 kroppsoverflate 2 ganger ukentlig i 2 uker på dagene 1, 4, 8 og 11 i en 21 dagers behandlingssyklus. Denne 3 ukers perioden er definert som 1 behandlingssyklus. Det skal gå minst 72 timer mellom hver dosering. Deksametason 40 mg administreres oralt på dagene 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 og 11 av behandlingssyklusen. 4 behandlingssykluser av denne kombinasjonsbehandlingen administreres. *Kombinasjonsbehandling med deksametason og talidomid:* Bortezomib administreres via i.v. eller s.c. injeksjon ved anbefalt dose på 1,3 mg/m^2 kroppsoverflate 2 ganger ukentlig i 2 uker på dagene 1, 4, 8 og 11 i en 28 dagers behandlingssyklus. Denne 4 ukers perioden er definert som 1 behandlingssyklus. Det skal gå minst 72 timer mellom hver dosering. Deksametason 40 mg administreres oralt på dagene 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 og 11 av behandlingssyklusen. Talidomid 50 mg administreres oralt på dagene 1-14, og hvis det tolereres økes dosen til 100 mg på dagene 15-28, og kan deretter økes ytterligere til 200 mg daglig fra syklus 2 (se tabell 4). 4 behandlingssykluser av denne kombinasjonsbehandlingen administreres. Det anbefales at pasienter med minst 1 delvis respons mottar ytterligere 2 sykluser. Tabell 4: Anbefalt dosering av kombinasjonsbehandling for pasienter med tidligere ubehandlet multippelt myelom som er egnet for hematopoetisk stamcelletransplantasjon:

Vc + Dx	Syklus 1-4				
	Uke	1	2	3	
	Vc (1,3 mg/m2)	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Hvileperiode	
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	
Vc + Dx + T	Syklus 1				
	Uke	1	2	3	4
	Vc (1,3 mg/m2)	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Hvileperiode	Hvileperiode
	T 50 mg	Daglig	Daglig	-	-
	T 100 mg[1]	-	-	Daglig	Daglig
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	-
	Syklus 2-4[2]				
	Vc (1,3 mg/m^2)	Dag 1, 4	Dag 8, 11	Hvileperiode	Hvileperiode
	T 200 mg[1]	Daglig	Daglig	Daglig	Daglig
	Dx 40 mg	Dag 1, 2, 3, 4	Dag 8, 9, 10, 11	-	-

Vc: Bortezomib; Dx: Deksametason; T: Talidomid. [1]Talidomiddosen økes til 100 mg fra uke 3 i syklus 1 kun hvis 50 mg tolereres, og til 200 mg fra og med syklus 2 hvis 100 mg tolereres. 3 [2]Opptil 6 sykluser kan gis til pasienter som oppnår minst delvis respons etter 4 sykluser. 3

Dosejusteringer for pasienter egnet for transplantasjon: For dosejustering ved nevropati, se tabell 1. I tillegg, ved kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler, bør passende dosereduksjoner for disse produktene vurderes i tilfelle toksisiteter iht. anbefalingene i preparatomtalen. ***Pasienter med tidligere ubehandlet mantelcellelymfom (MCL):*** *Kombinasjonsbehandling med rituksimab, syklofosfamid, doksorubicin og prednison (VcR-CAP):* Bortezomib administreres ved i.v. eller s.c. injeksjon ved anbefalt dose på 1,3 mg/m^2 kroppsoverflate 2 ganger ukentlig i 2 uker på dagene 1, 4, 8 og 11, etterfulgt av en 10-dagers hvileperiode på dag 12-21. Denne 3-ukersperioden er definert som én behandlingssyklus. 6 behandlingssykluser anbefales, men hos pasienter hvor respons først dokumenteres i syklus 6, kan det gis ytterligere 2 sykluser. Det skal være minst 72 timer mellom hver påfølgende bortezomibdosering. Følgende legemidler administreres som i.v. infusjoner på dag 1 av hver 3-ukers behandlingssyklus: Rituksimab 375 mg/m^2, syklofosfamid 750 mg/m^2 og doksorubicin 50 mg/m^2. Prednison 100 mg/m^2 administreres oralt på dagene 1, 2, 3, 4 og 5 av hver behandlingssyklus. *Dosejustering under behandling for pasienter med tidligere ubehandlet mantelcellelymfom:* Før oppstart av en ny behandlingssyklus: Platetallet skal være ≥100 × 10^9 celler/liter og ANC skal være ≥1,5 × 10^9 celler/liter. Platetallet skal være ≥75 × 10^9 celler/liter hos pasienter med benmargsinfiltrasjon eller miltsekvestrering. Hemoglobin ≥8 g/dl. Ikke-hematologisk toksisitet skal være redusert til grad 1 eller som ved baseline. Behandlingen skal stoppes dersom det oppstår ≥grad 3 bortezomibrelatert ikke-hematologisk toksisitet (unntatt nevropati) eller ≥grad 3 hematologisk toksisitet. For dosejustering, se tabell 5 nedenfor. Granulocyttkolonistimulerende faktorer kan administreres ved hematologisk toksisitet iht. lokal standard praksis. Profylaktisk bruk av granulocyttkolonistimulerende faktorer bør vurderes ved gjentatte utsettelser av syklusadministrering. Blodplatetransfusjon til behandling av trombocytopeni bør vurderes ved klinisk behov.
Tabell 5:

Toksisitet	Dosejustering eller utsettelse
Hematologisk toksisitet	
Grad ≥3 nøytropeni med feber, grad 4 nøytropeni som varer >7 dager, platetall <10 × 109 celler/liter	Behandlingen skal stoppes i inntil 2 uker til pasienten har ANC ≥0,75 × 10^9 celler/liter og platetall ≥25 × 10^9 celler/liter. Hvis toksisiteten ikke forsvinner, som definert ovenfor, etter behandlingsstoppet, skal bortezomib seponeres. Hvis toksisiteten forsvinner, dvs. pasienten har ANC ≥0,75 × 10^9 celler/liter og platetall ≥25 × 10^9 celler/liter, kan behandlingen gjenopptas på ett doseringsnivå lavere (fra 1,3 mg/m^2 til 1 mg/m^2, eller fra 1 mg/m^2 til 0,7 mg/m^2).
Hvis platetallet er <25 × 10^9 celler/liter eller ANC <0,75 × 10^9 celler/liter på en bortezomibdoseringsdag (unntatt dag 1 i hver syklus)	Behandlingen skal stoppes
Grad ≥3 ikke-hematologisk toksisitet som anses å være relatert til bortezomib	Bortezomibbehandlingen stoppes inntil toksisitetssymptomene er redusert til grad ≤2. Behandlingen kan da gjenopptas på ett doseringsnivå lavere (fra 1,3 mg/m^2 til 1 mg/m^2, eller fra 1 mg/m^2 til 0,7 mg/m^2). For bortezomibrelatert nevropatisk smerte og/eller perifer nevropati, stopp og/eller modifiser bortezomib som beskrevet i tabell 1.

I tillegg, når bortezomib gis i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler, bør passende dosereduksjoner for disse produktene vurderes i tilfelle toksisiteter iht. anbefalingene i preparatomtalene. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Pasienter med lett nedsatt leverfunksjon trenger ingen dosejustering og bør behandles med anbefalt dose. Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon bør starte med redusert dose på 0,7 mg/m^2 pr. injeksjon i 1. behandlingssyklus, og en påfølgende doseøkning til 1 mg/m^2, eller ytterligere dosereduksjon til 0,5 mg/m^2 kan vurderes basert på pasientens toleranse (se tabell 6 samt Forsiktighetsregler og Egenskaper). Tabell 6:

Grad av nedsatt leverfunksjon[1]	Bilirubinnivå	SGOT (ASAT) nivå	Startdosejustering
Lett	≤1 × ULN	>ULN	Ingen
	>1-1,5 × ULN	Alle	Ingen
Moderat	>1,5-3 × ULN	Alle	Reduser til 0,7 mg/m^2 i 1. syklus. Vurder doseøkning til 1 mg/m^2 eller ytterligere dosereduksjon til 0,5 mg/m^2 i påfølgende behandlingssykluser basert på pasientens toleranse.
Alvorlig	>3 × ULN	Alle	

Forkortelser: SGOT: Serum glutamat-oksaloacetattransaminase, ASAT: Aspartataminotransferase, ULN: Upper limit of the normal range (øvre normalgrense). [1]Basert på NCI Organ Dysfunction Working Group sin klassifisering. 4

Nedsatt nyrefunksjon: Farmakokinetikken til bortezomib påvirkes ikke ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} >20 ml/minutt/1,73 m^2), og dosejustering er derfor ikke nødvendig. Det er uvisst om farmakokinetikken til bortezomib påvirkes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som ikke får dialyse (Cl_{CR} <20 ml/minutt/1,73 m^2). Da dialyse kan redusere konsentrasjonen av bortezomib, skal bortezomib administreres etter gjennomgått dialyse. *Barn og ungdom <18 år:* Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Ingen tilgjengelige data. *Eldre:* Det foreligger ingen holdepunkter for at dosejustering er nødvendig hos eldre >65 år med multippelt myelom eller mantelcellelymfom. Det foreligger ingen studier hos eldre med tidligere ubehandlet multippelt myelom som er egnet for høydose kjemoterapi med hematopoetisk stamcelletransplantasjon. Doseanbefalinger kan derfor ikke gis. Hos pasienter ≥75 år er VcR-CAP og R-CHOP dårligere tolerert.

Tilberedning/Håndtering: Skal rekonstitueres av helsepersonell, se pakningsvedlegg for bruksanvisning. *I.v. injeksjon:* Etter rekonstituering skal 1 ml oppløsning til i.v. injeksjon inneholde bortezomib 1 mg. *S.c. injeksjon:* Etter rekonstituering skal 1 ml oppløsning til s.c. injeksjon inneholde bortezomib 2,5 mg. ***Administrering:*** Skal kun gis i.v. eller s.c. Må ikke gis intratekalt. *I.v. injeksjon:* Rekonstituert oppløsning gis som 3-5 sekunders i.v. bolusinjeksjon via perifert eller sentralt venekateter, etterfulgt av skylling med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) oppløsning til injeksjon. Det skal gå minst 72 timer mellom påfølgende bortezomibdoser. *S.c. injeksjon:* Rekonstituert oppløsning administreres s.c. i lår eller buk. Oppløsningen bør injiseres i 45-90° vinkel. Injeksjonssted bør varieres ved påfølgende injeksjoner. Ved lokale reaksjoner på injeksjonsstedet anbefales det å administrere en mindre konsentrert bortezomiboppløsning (Velcade 3,5 mg rekonstitueres til 1 mg/ml i stedet for 2,5 mg/ml) eller bytte til i.v. injeksjon. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene eller bor. Akutt diffus infiltrerende lunge- og perikardlidelse. **Forsiktighetsregler:** Når preparatet gis i kombinasjon med andre legemidler, skal preparatomtalene til disse legemidlene konsulteres før behandlingen påbegynnes. *Intratekal administrering:* Fatale tilfeller etter utilsiktet intratekal administrering. Skal ikke administreres intratekalt. *Gastrointestinal toksisitet:* Er svært vanlig og inkl. kvalme, diaré, oppkast og forstoppelse. Tilfeller av ileus er rapportert, og pasienter med forstoppelse bør derfor overvåkes nøye. *Hematologisk toksisitet:* Behandling er svært ofte forbundet med hematologisk toksisitet (trombocytopeni, nøytropeni og anemi). Hos pasienter med residiverende multippelt myelom behandlet med Velcade monoterapi, og hos pasienter med tidligere ubehandlet MCL behandlet med VcR-CAP, er en av de vanligste hematologiske bivirkningene kortvarig trombocytopeni. Platetallet er lavest på dag 11 i hver syklus, og returnerer vanligvis til baseline før neste syklus. Det er ingen kumulativ trombocytopeni. For mer informasjon om platetall og blødningshendelser i studier, se SPC. Gastrointestinal og intracerebral blødning er rapportert. Platetall bør derfor måles før hver dosering. Behandling bør utsettes når platetallet er <25 × 10^9/liter eller når platetallet er ≤30 × 10^9/liter ved kombinasjon med melfalan og prednison. Potensiell nytteverdi av behandling bør vurderes nøye mot risikoen, spesielt i tilfeller med moderat til alvorlig trombocytopeni og risikofaktorer for blødning. Telling av alle blodlegemer, med differensialtelling og inkl. trombocytter, skal gjentas ofte i løpet av behandlingen. Blodplatetransfusjon bør vurderes ved klinisk behov. Hos pasienter med MCL ble det observert kortvarig nøytropeni som var reversibel mellom syklusene, uten holdepunkter for kumulativ nøytropeni. Nøytrofiltallet var lavest på dag 11 i hver syklus, og returnerte vanligvis til baseline før neste syklus. I studie LYM 3002 ble støttebehandling med kolonistimulerende faktor gitt til 78% av pasientene i VcR-CAP-armen og 61% av pasientene i R-CHOP-armen. Da pasienter med nøytropeni har økt infeksjonsrisiko, bør de overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon og behandles omgående. Granulocyttkolonistimulerende faktorer kan administreres ved hematologisk toksisitet iht. lokal standard praksis. Profylaktisk bruk av granulocyttkolonistimulerende faktorer bør vurderes ved gjentatte utsettelser av syklusadministrering. *Reaktivering av herpes zoster:* Antiviral profylakse anbefales. I fase III-studien hos pasienter med tidligere ubehandlet multippelt myelom, var den samlede forekomsten av reaktivering av herpes zoster vanligere hos pasienter behandlet med bortezomib+melfalan+prednison sammenlignet med melfalan+prednison (hhv. 14% mot 4%). Hos pasienter med MCL (studie LYM-3002) var forekomsten av herpes zoster-infeksjon 6,7% i VcR-CAP-armen og 1,2% i R-CHOP-armen. *Reaktivering av hepatitt B-virus (HBV) og infeksjon:* Når bortezomib brukes i kombinasjon med rituksimab skal HBV-screening alltid foretas før behandlingsstart ved risiko for infeksjon med HBV. Bærere av hepatitt B og pasienter med hepatitt B i anamnesen skal overvåkes nøye for kliniske og laboratoriemessige tegn på aktiv HBV-infeksjon under og etter slik kombinasjonsbehandling. Antiviral profylakse bør vurderes. Se preparatomtalen for rituksimab for mer informasjon. *Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML):* Svært sjeldne tilfeller av John Cunningham (JC)-virusinfeksjon med ukjent årsak, som medførte PML og dødsfall, er rapportert. Pasienter diagnostisert med PML hadde tidligere fått eller fikk samtidig immunsuppressiv behandling. De fleste tilfeller av PML ble diagnostisert innen 12 måneder etter 1. bortezomibdose. Pasienter bør overvåkes regelmessig for nye eller forverrede nevrologiske symptomer, eller tegn som kan indikere PML som del av differensialdiagnosen ved CNS-problemer. Ved mistanke om PML bør pasienten henvises til PML-spesialist, og relevante diagnostiske tiltak bør iverksettes. Bortezomib seponeres dersom PML diagnostiseres. *Nevropati:* Behandlingen er svært ofte forbundet med perifer nevropati, hovedsakelig av sensorisk karakter. Alvorlig motorisk nevropati med eller uten perifer nevropati av sensorisk karakter er imidlertid rapportert. Insidensen av perifer nevropati øker tidlig i behandlingen og er observert høyest ved behandlingssyklus 5. Nøye overvåkning anbefales mht. symptomer, som f.eks. brennende følelse, hyperestesi, hypoestesi, parestesi, uvelhetsfølelse, nevropatisk smerte eller svakhet. Ved sammenligning av i.v. og s.c. administrering er forekomsten av grad ≥2 perifer nevropati hhv. 41% og 24%. Grad ≥3 perifer nevropati ved i.v. og s.c. administrering forekommer hos hhv. 16% og 6%. Ved ny eller forverret perifer nevropati bør pasienten gjennomgå nevrologisk utredning, og endring av doseringsregime eller s.c. administrering kan være påkrevd. Tidlig og regelmessig overvåking av symptomer på behandlingsrelatert nevropati med nevrologisk evaluering bør vurderes ved kombinasjon med legemidler som er kjent for å ha en forbindelse med nevropati (f.eks. talidomid), og egnet dosereduksjon eller seponering av behandlingen bør vurderes. I tillegg til perifer nevropati kan medvirkning av autonom nevropati muligens bidra til bivirkninger som postural hypotensjon og alvorlig obstipasjon med ileus. Informasjon om autonom nevropati og dets medvirkning til slike bivirkninger er imidlertid begrenset. For ytterligere informasjon om studier, se SPC. *Ortostatisk/postural hypotensjon:* Er observert av mild til moderat karakter gjennom hele behandlingsperioden. De fleste trenger behandling inkl. justering av antihypertensiver, rehydrering eller administrering av mineralkortikoider og/eller sympatomimetika. Et mindretall får synkopeepisoder. Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter som har hatt synkope i forbindelse med bruk av legemidler forbundet med hypotensjon eller som er dehydrerte. Pasienten bør instrueres om å rådføre seg med lege ved svimmelhet, ørhet eller tegn til besvimelse. *PRES:* PRES er rapportert og er en sjelden, reversibel, nevrologisk tilstand som utvikler seg raskt og kan gi krampeanfall, hypertensjon, hodepine, letargi, forvirring, blindhet og andre syns- og nevrologiske forstyrrelser. Hjernediagnostikk, helst MRI, brukes til å bekrefte diagnosen. Preparatet skal seponeres ved utvikling av PRES. *Hjerte:* Akutt utvikling eller forverring av kongestiv hjertesvikt, og/eller nyoppstått reduksjon i venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon, er rapportert. Væskeretensjon kan være predisponerende faktor for tegn og symptomer på slik hjertesvikt. Pasienter med risikofaktorer for eller eksisterende hjertelidelse bør følges nøye. Isolerte tilfeller av forlenget QT-intervall er sett. *Lunger:* Det er rapportert om sjeldne tilfeller av akutt, diffus og infiltrerende lungelidelse av ukjent etiologi, f.eks. pneumonitt, lungeinfiltrasjon og «acute respiratory distress syndrome» (ARDS), hvorav enkelte fatale. Røntgen thorax anbefales før behandling for å fungere som baseline for mulige lungeendringer etter behandling. Kontinuerlig bortezomib- og daunorubicininfusjon over 24 timer sammen med høydose cytarabin (2 g/m^2 daglig) anbefales ikke. Nyoppståtte eller tiltagende lungesymptomer (f.eks. hoste, tungpustethet) bør utredes umiddelbart, og hensiktsmessig behandling igangsettes. Nytte-risikoforholdet må vurderes før fortsettelse av behandlingen. *Nyrer:* Tilfeller av alvorlige bivirkninger har vist seg å øke ved mild til moderat nyresvikt. Renale komplikasjoner er hyppige hos pasienter med multippelt myelom. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør overvåkes nøye. *Lever:* Bortezomibeksponeringen er høyere hos pasienter med moderat eller betydelig nedsatt leverfunksjon, og disse pasientene bør behandles med reduserte doser og overvåkes nøye for bivirkninger. Sjeldne tilfeller av leversvikt er rapportert hos pasienter som samtidig mottar andre legemidler og som har alvorlige underliggende medisinske lidelser. Andre rapporterte leverreaksjoner omfatter hepatitt, økning i leverenzymer og hyperbilirubinemi, som kan være reversibelt ved seponering. *Tumorlysesyndrom:* Kan oppstå, spesielt ved stor tumormasse før behandling. Disse pasientene bør monitoreres grundig og adekvate forholdsregler tas. *Annet:* Potensielle immunkompleksmedierte reaksjoner som serumsykdomlignende reaksjon, polyartritt med utslett og proliferativ glomerulonefritt er mindre vanlig. Bortezomib bør seponeres ved alvorlige reaksjoner. *Håndtering av maskiner eller bilkjøring:* Forsiktighet må utvises. **Interaksjoner:** Samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital og johannesurt) er ikke anbefalt, da effekten av bortezomib kan reduseres. Forsiktighet bør utvises ved kombinasjon med CYP3A4- eller 2C19-substrater. Ved samtidig bruk av orale hypoglykemika bør det utvises forsiktighet og normal leverfunksjon bør bekreftes. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen kliniske data vedrørende bruk under svangerskap foreligger. Teratogen effekt av bortezomib er ikke tilstrekkelig undersøkt. Dyrestudier viser ingen effekt på embryo-/fosterutvikling hos rotte eller kanin ved den høyeste tolererte dosen maternelt. Dyrestudier for å undersøke virkningen på fødsel og postnatal utvikling er ikke gjennomført. Skal ikke brukes under graviditet hvis ikke kvinnens kliniske tilstand nødvendiggjør behandling. Menn og kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under og i 3 måneder etter behandling. Ved bruk under graviditet, eller dersom kvinnen blir gravid under behandlingen, må hun informeres om potensiell risiko for fosteret. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Mulighet for alvorlige bivirkninger hos barnet, og amming skal avbrytes. *Fertilitet:* Fertilitetsstudier er ikke utført. **Bivirkninger:** Alvorlige bivirkninger rapportert som mindre vanlige omfatter hjertesvikt, tumorlyse-syndrom, pulmonal hypertensjon, posterior reversibelt leukoencefalopatisyndrom, akutt diffus infiltrerende lungelidelse og i sjeldne tilfeller autonom nevropati. Vanligst er kvalme, diaré, forstoppelse, oppkast, fatigue (utmattelse), pyreksi, trombocytopeni, anemi, nøytropeni, perifer nevropati (inkl. sensorisk), hodepine, parestesi, redusert appetitt, dyspné, utslett, herpes zoster og myalgi. ***Pasienter med multippelt myelom behandlet med bortezomib alene eller i kombinasjoner:*** *Svært vanlige (≥1/10):* Blod/lymfe: Trombocytopeni[1], nøytropeni[1], anemi[1]. Gastrointestinale: Symptomer med kvalme og oppkast[1], diaré, forstoppelse. Muskel-skjelettsystemet: Muskel- og skjelettsmerter[1]. Nevrologiske: Nevropatier[1], perifer sensorisk nevropati, dysestesi[1], nevralgi[1]. Stoffskifte/ernæring: Redusert appetitt. Øvrige: Pyreksi[1], utmattelse, asteni. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Leukopeni[1], lymfopeni[1]. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning (inkl. mukosal)[1], dyspepsi, stomatitt[1], oppblåst mage, smerter i munn/svelg[1], abdominale smerter (inkl. GI- og miltsmerter)[1], munnlidelser[1], flatulens. Hjerte/kar: Hypotensjon[1], ortostatisk hypotensjon, hypertensjon[1]. Hud: Utslett[1], pruritus[1], erytem, tørr hud. Infeksiøse: Herpes zoster (inkl. disseminert og oftalmisk), pneumoni[1], herpes simplex[1], soppinfeksjon[1]. Lever/galle: Unormale leverenzymer[1]. Luftveier: Dyspné[1], neseblødning, øvre/nedre luftveisinfeksjon[1], hoste[1]. Muskel-skjelettsystemet: Muskelspasmer[1], smerter i ekstremiteter, muskelsvakhet. Nevrologiske: Motorisk nevropati[1], bevissthetstap (inkl. synkope), svimmelhet[1], dysgeusi[1], letargi, hodepine[1]. Nyre/urinveier: Redusert nyrefunksjon[1]. Psykiske: Stemningslidelser og -forstyrrelser[1], angstlidelser[1], søvnlidelser og -forstyrrelser[1]. Stoffskifte/ernæring: Dehydrering, hypokalemi[1], hyponatremi[1], unormalt blodsukker[1], hypokalsemi[1], enzymforstyrrelser[1]. Undersøkelser: Vekttap. Øre: Vertigo[1]. Øye: Hovne øyne[1], unormalt syn[1], konjunktivitt[1]. Øvrige: Ødem (inkl. perifert), frysninger, smerter[1], sykdomsfølelse[1]. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Pancytopeni, febril nøytropeni, koagulopati[1], leukocytose[1], lymfadenopati, hemolytisk anemi[2]. Endokrine: Cushings syndrom[1], hypertyreose[1], uhensiktsmessig sekresjon av antidiuretisk hormon. Gastrointestinale: Pankreatitt (inkl. kronisk)[1], hematemese, hovne lepper[1], gastrointestinal blokkering (inkl. ileus)[1], abdominalt ubehag, munnsår[1], enteritt[1], gastritt[1], blødning i tannkjøtt, gastroøsofageal reflukslidelse[1], kolitt (inkl. clostridium difficile)[1], iskemisk kolitt[2], gastrointestinal betennelse[1], dysfagi, irritabel tarmsyndrom, uspesifiserte gastrointestinale lidelser, belegg på tungen, gastrointestinale motilitetsforstyrrelser[1], spyttkjertelforstyrrelser[1]. Hjerte/kar: Hjertetamponade[2], hjerte-lungestans[1], hjerteflimmer (inkl. atrie), hjertesvikt (inkl. venstre og høyre ventrikkel)[1], arytmi[1], takykardi[1], palpitasjoner, angina pectoris, perikarditt (inkl. perikardial effusjon)[1], kardiomyopati[1], ventrikulær dysfunksjon[1], bradykardi, cerebrovaskulær hendelse[2], dyp venetrombose[1], blødninger[1], tromboflebitt (inkl. overflatisk), sirkulasjonssvikt (inkl. hypovolemisk sjokk), flebitt, rødming[1], hematom (inkl. perirenal)[1], dårlig perifer sirkulasjon[1], vaskulitt, hyperemi (inkl. okulær)[1]. Hud: Erythema multiforme, urticaria, akutt febril nøytrofil dermatose, toksisk hudutbrudd, toksisk epidermal nekrolyse[2], Stevens-Johnsons syndrom[2], dermatitt[1], hårlidelse[1], punkthudblødninger (petekkier), ekkymose, hudlesjon, purpura, hudmasse[1], psoriasis, hyperhidrose, nattsvetting, trykksår[2], akne[1], blemmer[1], pigmentforstyrrelser[1]. Immunsystemet: Angioødem[2], hypersensitivitet[1]. Infeksiøse: Infeksjon[1], bakterieinfeksjoner[1], virusinfeksjoner[1], sepsis[1] (inkl. septisk sjokk), bronkopneumoni, herpesvirusinfeksjon[1], herpetisk meningoencefalitt[2], bakteriemi (inkl. stafylokokker), hordeolum, influensa, cellulitt, utstyrsrelatert infeksjon, hudinfeksjon[1], øreinfeksjon[1], stafylokokkinfeksjon, tanninfeksjon[1]. Kjønnsorganer/bryst: Vaginal blødning, genitalsmerter[1], erektil dysfunksjon. Lever/galle: Levertoksisitet (inkl. leversykdommer), hepatitt[1], kolestase. Luftveier: Lungeemboli, pleuraeffusjon, lungeødem (inkl. akutt), pulmonal alveolær blødning[2], bronkospasme, kronisk obstruktiv lungesykdom[1], hypoksemi[1], luftveisblokkering[1], hypoksi, pleuritt[1], hikke, rhinoré, dysfoni, hvesing. Muskel-skjelettsystemet: Muskelrykninger, leddhevelse, artritt[1], leddstivhet, myopatier[1], tyngdefølelse. Nevrologiske: Tremor, perifer sensorimotorisk nevropati, dyskinesi[1], cerebellar koordinasjons- og balanseforstyrrelse[1], hukommelsestap (ekskl. demens)[1], encefalopati[1], posterior reversibelt encefalopatisyndrom[2], nevrotoksisitet, krampelidelser, postherpetisk nevralgi, talevansker[1], «restless legs»-syndrom, migrene, isjias, oppmerksomhetsforstyrrelser, unormale reflekser[1], parosmi. Nyre/urinveier: Akutt nyresvikt, kronisk nyresvikt[1], urinveisinfeksjon[1], tegn og symptomer i urinveiene[1], hematuri[1], urinretensjon, vannlatingsforstyrrelser[1], proteinuri, azotemi, oliguri[1], pollakisuri. Psykiske: Mentale forstyrrelser[1], hallusinasjon[1], psykotiske forstyrrelser[1], forvirring[1], rastløshet. Stoffskifte/ernæring: Tumorlysesyndrom, mistrivsel[1], hypomagnesemi[1], hypofosfatemi[1], hyperkalemi[1], hyperkalsemi[1], hypernatremi[1], unormal urinsyre[1], diabetes mellitus[1], væskeretensjon. Undersøkelser: Hyperbilirubinemi[1], proteinanalyseavvik[1], vektøkning, unormale blodprøver[1], økte verdier av C-reaktivt protein, fall, bloduttredelse. Øre: Dysakusis (inkl. tinnitus)[1], hørseltap (opp til og inkl. døvhet), øreplager[1]. Øye: Blødninger i øyet[1], øyelokksinfeksjon[1], øyebetennelse[1], diplopi, tørre øyne[1], øyeirritasjon[1], øyesmerter, økt tåresekresjon, øyeutsondring. Øvrige: Generell fysisk helseforverring[1], ansiktsødem[1], reaksjon på injeksjonsstedet[1], slimhinnelidelser[1], brystsmerter, endret ganglag, kuldefølelse, ekstravasering[1], kateterrelaterte komplikasjoner[1], endring i tørste[1], ubehag i brystet, følelse av kroppstemperaturendringer[1], smerter på injeksjonsstedet[1]. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Blod/lymfe: Disseminert intravaskulær koagulasjon, trombocytose[1], hyperviskositetssyndrom, uspesifiserte blodplatelidelser, trombocytopen purpura, uspesifiserte blodsykdommer, blødningsdiatese, lymfocytisk infiltrasjon. Endokrine: Hypotyreose. Gastrointestinale: Akutt pankreatitt, peritonitt[1], tungeødem[1], ascites, øsofagitt, keilitt, fekal inkontinens, analsfinkteratoni, fekalom[1], gastrointestinal ulcerasjon og perforasjon[1], gingival hypertrofi, megacolon, rektal utflod, blemmedannelse i munn/svelg[1], leppesmerter, periodontitt, analfissur, endret avføringsmønster, proktalgi, unormal avføring. Hjerte/kar: Atrieflutter, hjerteinfarkt[1], AV-blokk[1], kardiovaskulær sykdom (inkl. kardiogent sjokk), «torsades de pointes», ustabil angina, hjerteklafflidelser[1], koronarsvikt, sinusarrest, perifert emboli, lymfeødem, blekhet, erytromelalgi, vasodilatasjon, misfargede vener, venøs insuffisiens. Hud: Hudreaksjon, Jessners lymfocytiske infiltrasjon, palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, subkutane blødninger, livedo reticularis, bloduttredelse i huden, papler, fotosensitivitetsreaksjon, seboré, kaldsvetting, uspesifiserte hudsykdommer, erytrose, hudsår, neglforandringer. Immunsystemet: Anafylaktisk sjokk, amyloidose, type III immunkompleksutløste reaksjoner. Infeksiøse: Meningitt (inkl. bakteriell), Epstein-Barr-virusinfeksjon, genital herpes, tonsillitt, mastoiditt, postviralt tretthetssyndrom. Kjønnsorganer/bryst: Testikkellidelser[1], prostatitt, brystsykdommer hos kvinner, epididymal ømhet, epididymitt, bekkensmerter, vulvaulcerasjon. Lever/galle: Leversvikt, hepatomegali, Budd-Chiari-syndrom, cytomegalovirus-hepatitt, leverblødning, gallesten. Luftveier: Respirasjonssvikt, ARDS, apné, pneumothorax, atelektase, lungehypertensjon, hemoptyse, hyperventilering, ortopné, pneumonitt, respiratorisk alkalose, takypné, lungefibrose, bronkial lidelse[1], hypokapni[1], interstitiell lungesykdom, lungeinfiltrasjon, tilsnøring i halsen, tørr hals, økt øvre luftveissekresjon, halsirritasjon, øvre luftveishostesyndrom. Medfødte og genetiske sykdommer: Aplasi, gastrointestinale misdannelser, iktyose. Muskel-skjelettsystemet: Rabdomyolyse, temporomandibulært leddsyndrom, fistler, leddeffusjon, kjevesmerter, skjelettsykdom, infeksjoner og betennelser i muskler, bindevev og skjelett[1], synovialcyste. Nevrologiske: Hjerneblødning[1], intrakraniell blødning (inkl. subaraknoidal)[1], hjerneødem, transitorisk iskemisk anfall, koma, autonome nervesystem ubalanse, autonom nevropati, kranieparese[1], paralyse[1], parese[1], presynkope, hjernestammesyndrom, cerebrovaskulær sykdom, nerverotskader, psykomotorisk hyperaktivitet, ryggmargskompresjon, uspesifiserte kognitive forstyrrelser, motorisk dysfunksjon, uspesifiserte nevrologiske forstyrrelser, radikulitt, sikling, hypotoni. Nyre/urinveier: Blæreirritasjon. Psykiske: Selvmordstanker[1], tilpasningsvansker, delirium, redusert libido. Stoffskifte/ernæring: Hypermagnesemi[1], acidose, elektrolyttforstyrrelser[1], væskeoverskudd, hypokloremi[1], hypovolemi, hyperkloremi[1], hyperfosfatemi[1], stoffskiftesykdom, vitamin B-kompleksmangel, vitamin B12-mangel, urinsyregikt, økt appetitt, alkoholintoleranse. Svulster/cyster: Ondartede svulster, plasmacytisk leukemi, nyrecellekarsinom, masse, fungoide mykoser, godartede svulster[1]. Undersøkelser: Unormale blodgasser[1], EKG-avvik (inkl. QT-forlengelse)[1], unormal INR[1], redusert gastrisk pH, økt plateaggregasjon, økt troponin I, virusidentifisering og serologi[1], urinanalyseavvik[1], transfusjonsreaksjon, brudd[1], stivhet[1], ansiktsskader, leddskader[1], brannsår, flenger, prosedyremessige smerter, strålingsskader[1], makrofagaktivering. Øre: Blødninger i øret, vestibulær nevronitt, uspesifiserte ørelidelser. Øye: Hornhinneskade[1], eksoftalmus, retinitt, skotom, uspesifiserte øyelidelser (inkl. øyelokk), ervervet dakryoadenitt, fotofobi, fotopsi, optisk nevropati[2], forskjellige grader av redusert syn (opp til blindhet)[1]. Øvrige: Dødsfall (inkl. plutselig), multiorgansvikt, blødning på injeksjonsstedet[1], hernie (inkl. hiatus)[1], redusert sårtilheling[1], betennelse, flebitt på injeksjonsstedet[1], ømhet, sår, irritabilitet, ikke-kardiale brystsmerter, smerter på kateterstedet, følelse av fremmedlegeme. ***Pasienter med mantelcellelymfom behandlet med VcR-CAP:*** *Svært vanlige (≥1/10):* Blod/lymfe: Trombocytopeni[1], febril nøytropeni, nøytropeni[1], leukopeni[1], anemi[1], lymfopeni[1]. Gastrointestinale: Symptomer med kvalme og oppkast[1], diaré[1], stomatitt[1], forstoppelse. Hud: Hårlidelse[1]. Infeksiøse: Pneumoni[1]. Nevrologiske: Perifer sensorisk nevropati, dysestesi[1], nevralgi[1]. Stoffskifte/ernæring: Redusert appetitt. Øvrige: Pyreksi[1], fatigue (utmattelse), asteni. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning (inkl. mukosal)[1], oppblåst mage, dyspepsi, smerter i munn/svelg[1], gastritt[1], munnsår[1], abdominalt ubehag, dysfagi, gastrointestinal betennelse[1], abdominale smerter (inkl. GI- og miltsmerter)[1], munnlidelser[1]. Hjerte/kar: Hjerteflimmer (inkl. atrieflimmer), arytmi[1], hjertesvikt (inkl. venstre og høyre ventrikkel)[1], myokardiskemi, ventrikulær dysfunksjon[1], hypertensjon[1], hypotensjon[1], ortostatisk hypotensjon. Hud: Pruritus[1], dermatitt[1], utslett[1]. Immunsystemet: Hypersensitivitet[1]. Infeksiøse: Sepsis (inkl. septisk sjokk)[1], herpes zoster (inkl. disseminert og oftalmisk), herpes virusinfeksjon[1], bakterieinfeksjoner[1], øvre/nedre luftveisinfeksjon[1], soppinfeksjon[1], herpes simplex[1]. Lever/galle: Levertoksisitet (inkl. leversykdommer). Luftveier: Dyspné[1], hoste[1], hikke. Muskel-skjelettsystemet: Muskelspasmer[1], muskel- og skjelettsmerter[1], smerter i ekstremiteter. Nevrologiske: Nevropatier[1], motorisk nevropati[1], bevissthetstap (inkl. synkope), encefalopati[1], perifer sensorimotorisk nevropati, svimmelhet[1], dysgeusi[1], autonom nevropati. Nyre/urinveier: Urinveisinfeksjon[1]. Psykiske: Søvnlidelser og -forstyrrelser[1]. Stoffskifte/ernæring: Hypokalemi[1], unormalt blodsukker[1], hyponatremi[1], diabetes mellitus[1], væskeretensjon. Undersøkelser: Hyperbilirubinemi[1], proteinanalyseavvik[1], vekttap, vektøkning. Øre: Dysakusis (inkl. tinnitus)[1]. Øye: Unormalt syn[1]. Øvrige: Ødem (inkl. perifert), frysninger, reaksjon på injeksjonsstedet[1], sykdomsfølelse[1]. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Pancytopeni[1]. Gastrointestinale: Kolitt (inkl. clostridium difficile)[1]. Hjerte/kar: Kardiovaskulær sykdom (inkl. kardiogent sjokk). Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon. Infeksiøse: Hepatitt B-infeksjon[1], bronkopneumoni. Lever/galle: Leversvikt. Luftveier: Akutt lungesviktsyndrom (ARDS), lungeemboli, pneumonitt, lungehypertensjon, lungeødem (inkl. akutt). Nevrologiske: Ubalanse i det autonome nervesystem. Stoffskifte/ernæring: Tumorlysesyndrom. Øre: Vertigo[1], hørselstap (opp til og inkl. døvhet).

[1]Gruppering av mer enn ett foretrukket MedDRA-begrep.7 [2]Bivirkninger etter markedsføring.7

Overdosering/Forgiftning: Intet kjent antidot. Ved overdosering skal pasienten overvåkes og adekvat støttebehandling iverksettes for å opprettholde blodtrykk og kroppstemperatur. Se Giftinformasjonens anbefalinger L01X X32 side c. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Proteasominhibitor. *Virkningsmekanisme:* Hemmer den kymotrypsinlignende aktiviteten til 26S-proteasomet, som degraderer proteiner bundet til ubiquitin. Ubiquitin-proteasom-koblingen spiller en sentral rolle i reguleringen av omsetningen av spesifikke proteiner og dermed opprettholdelse av homeostase i cellene. Hemming av 26S-proteasomet forhindrer proteolyse og påvirker derved flere kaskader av intracellulære signaleffekter, som til slutt resulterer i kreftcelledød. *Absorpsjon:* Gjennomsnittlig C_{max} etter 1. dose: 57 og 112 ng/ml etter doser på hhv. 1 og 1,3 mg/m^2. Gjennomsnittlig C_{max} ved påfølgende doser: 67-106 og 89-120 ng/ml for doser på hhv. 1 og 1,3 mg/m^2. *Proteinbinding:* Ikke konsentrasjonsavhengig. In vitro proteinbinding 83%. *Fordeling:* Gjennomsnittlig distribusjonsvolum: 1659-3294 liter. *Halveringstid:* Gjennomsnittlig halveringstid i eliminasjonsfasen etter multiple doser: 40-193 timer. Hurtigere eliminasjon etter 1. dose sammenlignet med påfølgende doser. Gjennomsnittlig totalclearance: 102 og 112 liter/time etter 1. dose og 15-32 og 18-32 liter/time etter påfølgende doser på hhv. 1 og 1,3 mg/m^2. *Metabolisme:* Primært oksidativt via CYP3A4, 2C19 og 1A2 in vitro. Hovedmetabolismeveien er deboronering til 2 deboronerte metabolitter som videre blir hydroksylert til flere metabolitter. Deboronerte metabolitter er inaktive som 26S-proteasomhemmere. **Oppbevaring og holdbarhet:** Rekonstituert oppløsning skal brukes umiddelbart etter tilberedning. Kjemisk og fysisk stabilitet for den rekonstituerte formuleringen er imidlertid dokumentert i 8 timer ved 25°C i originalt hetteglass og/eller sprøyten. Total oppbevaringstid i sprøyten er 8 timer. **Pakninger og priser:** 1 sett (3,5 mg pulver til injeksjonsvæske) 10750,80. **Sist endret:** 20.02.2015. Basert på SPC godkjent av SLV 04/2015.

Dyp respons er en viktig prognostisk markør og bør være et mål i behandlingen av myelomatose[1]

De vanligst rapporterte bivirkningene ved behandling med VELCADE er kvalme, diaré, forstoppelse, oppkast, fatigue (utmattelse), pyreksi, trombocytopeni, anemi, nøytropeni, perifer nevropati (inkludert sensorisk), hodepine, parestesi, redusert appetitt, dyspné, utslett, herpes zoster og myalgi.[2]

Se preparatomtale for fullstendig oversikt over kontraindikasjoner, bivirkninger og advarsler og forsiktighetsregler.[2]

1. Chanan-Khan AA and Giralt S. Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents. J Clin Oncol. 28(15):2612-24 (2010).
2. Velcade preparatomtale, oppdatert 04/2015.

JC-150493-1 PHNORD/VEL/1215/0003

Janssen-Cilag AS Postboks 144, NO-1325, Lysaker, Norway, Tel +47 24 12 65 00, Fax +47 24 12 65 10, www.janssen-cilag.no

VELCADE® (bortezomib)

janssen PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Nyretransplantasjon – et behandlingsalternativ også for eldre?

I tiden fram mot 2014 forventes antall eldre personer i Norge å fordobles. Dette vil medføre et økende antall eldre med kronisk, sammensatte sykdomsbilder; inkludert kronisk nyresvikt. Nyretransplantasjon gir betydelig økt overlevelse sammenlignet med dialysebehandling. Dette gjelder også for pasienter over 70 år, forutsatt at det ikke foreligger kontraindikasjoner.

Av Kristian Heldal, avdelingsleder/overlege PhD, Medisinsk klinikk, Sykehuset Telemark Skien og førsteamanuensis, Institutt for klinisk medisin, Det medisinske Fakultet, Universitetet i Oslo

Interessekonflikter: Ingen

Kristian Heldal

Introduksjon

Nyretransplantasjon er akseptert som den best tilgjengelige behandlingen for pasienter med behov for nyreerstattende behandling (1). Siden verdens første vellykkede nyretransplantasjon ble utført i Boston i 1954 (2), har det skjedd betydelige medisinske og kirurgiske fremskritt. Disse har medført at det som i begynnelsen var et tilbud til noen ganske få, i dag er et etablert og reelt behandlingsalternativ for mange pasienter.

Aldrende befolkning

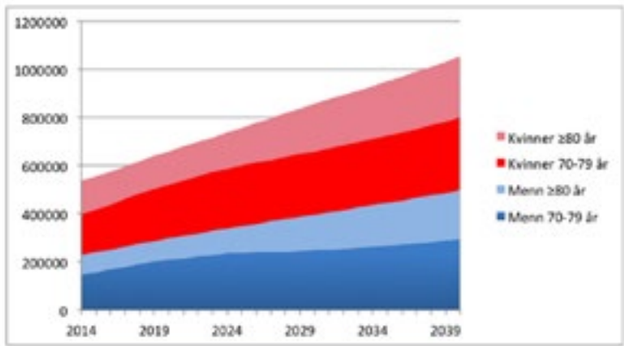
Det eksisterer ingen formell øvre aldersgrense for nyretransplantasjon i Norge.
Figur 1 viser forventet utvikling av den norske populasjonen som er eldre enn 70 år fram mot 2040. Som det fremgår forventes antallet eldre doblet i denne perioden for både menn og kvinner. Selv om prevalensen av sykdom ikke øker, vil den absolutte økningen av antall eldre medføre en betydelig økning av antall syke eldre. Både norske og internasjonale data har vist at antall eldre med kronisk nyresykdom er økende. Av amerikanske befolkningsstudier fremgår det at ca 1/3 av den amerikanske befolkningen over 65 år kan klassifiseres med kronisk nyresykdom stadium 3-5, d.v.s. GFR < 60 ml/min (3). Data fra norsk nefrologiregister viser at median alder for pasienter som starter nyreerstattende behandling i Norge har økt fra 54 år i 1980 til 68 år i 2013 (4) (Figur 2). Som en konsekvens av denne utviklingen vil et økende antall eldre pasienter presenteres som kandidater for nyretransplantasjon. Med økende ventelister for nyretransplantasjon pga begrenset organtilgang, er det reist spørsmål om eldre pasienter skal prioriteres på lik linje med yngre. I en slik sammenheng trengs mer kunnskap om resultatene etter nyretransplantasjon av eldre samt kunnskap om variabler som kan påvirke resultatet.

Seleksjon

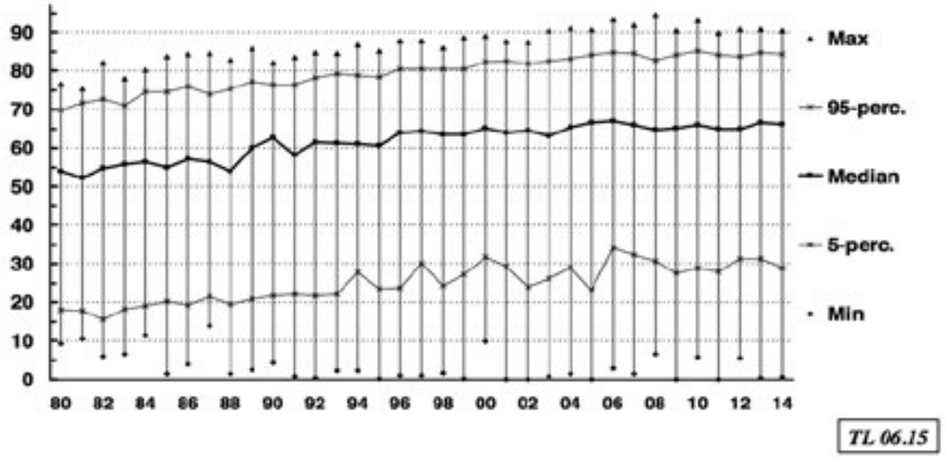
Seleksjon av pasienter til transplantasjon kan være utfordrende. Det er viktig at pasienter som velges ut til transplantasjon har størst mulig gevinst av behandlingen og størst mulig sjanse til å tolerere den. Pasienter aksepteres i dag for nyretransplantasjon på bakgrunn av en standardisert medisinsk utredning, uavhengig av alder, som skal utelukke kontraindiserende tilstander som alvorlig hjerte-/lungesykdom (kontraindikasjoner mot kirurgi), malignitet og infeksjonstilstander (kontraindikasjoner mot immunsuppresjon). Det er også av avgjørende betydning at en transplantert pasient er i stand til å følge opp behandlingen og ta de nødvendige medikamentene nøyaktig som forskrevet. Utredningen må derfor også avdekke eventuell kognitiv dysfunksjon som kan vanskeliggjøre dette. Økende alder er oftest ensbetydende med økende komorbiditet.

Resultater etter nyretransplantasjon av eldre pasienter

Internasjonalt er det få transplantasjonssentra som har stor erfaring med nyretransplantasjon av eldre pasienter. Som en følge av lange ventelister, vil de eldste pasientene som er aktuelle for transplantasjon ikke bli akseptert da yngre pasienter prioriteres, eller de risikerer å dø/bli medisinsk uegnet for transplantasjon før de får tilbud om en nyre. I USA er for eksempel median ventetid for nyretransplantasjon 4 år for pasienter eldre enn 65 år (www.http://optn.transplant.hrsa.gov). De internasjonale publikasjonene som omhandler nyretransplantasjon av eldre er derfor enten fra mindre enheter med relativt få pasienter over en lengre tidsperiode (5), eller de er basert på store registerdatabaser der mange transplantasjonssentra med stor variasjon i behandlingsprotokoller er representert (6, 7). I disse databasene foreligger det sannsynligvis også en betydelig seleksjon av de friskeste pasientene som overlever lenge nok på venteliste til å bli transplantert.
I en stor amerikansk registerstudie publisert i 2007 som omfattet 5667 dialysepasienter over 70 år som var påmeldt til nyretransplantasjon, fant man at 66 % av de som ble transplantert var i live etter fire år (N=2078), mot 51 % for de som ble værende i dialyse på venteliste (6).



Figur 1: Antall personer i Norge som er eldre enn 70 år, forventet utvikling 2014-2040. Kilde: www.ssb.no.



Figur 2: Aldersutvikling blant norske pasienter som starter nyreerstattende behandling 1980-2013. Kilde: Årsmelding Norsk nefrologiregister.

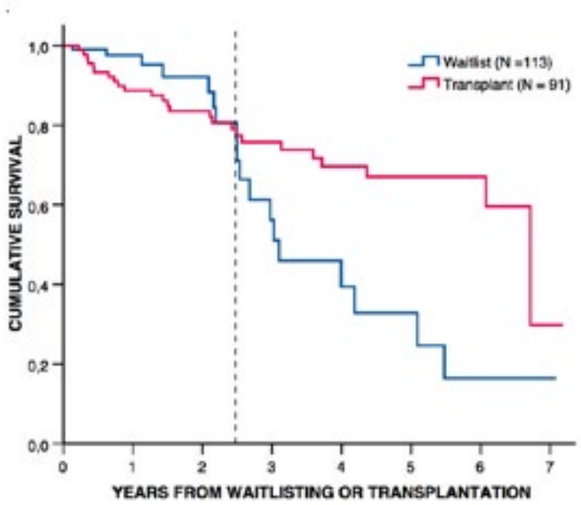
I Norge har vi relativt god tilgang på organer. Dette skyldes flere forhold. Det er historisk lav forekomst av kronisk nyresykdom, det er utstrakt bruk av levende givere (30-40 %), og vi har en liberal holdning til å bruke organer fra eldre avdøde givere (8, 9). Videre er median ventetid for nyretransplantasjon under 12 mnd (verdens korteste). Dette medfører at et betydelig antall norske eldre pasienter har blitt transplantert. Vi har også tilgang til oppfølgingsdata av meget høy kvalitet fra Norsk Nefrologiregister og har derfor vært i stand til å gjøre analyser av potensielle risikovariabler.

Av 286 dialysepasienter >70 år som ble akseptert for venteliste mellom 1990 og 2005, ble hele 233 (81 %) transplantert (10). Vi fant, noe overraskende, at pasienter som ble transplantert før år 2000 ikke hadde noen overlevelsesgevinst av transplantasjon (HR 1,01 95 % CI 0,58-1,75, mens pasienter transplantert etter år 2000 hadde en klar overlevelsesgevinst, sammenlignet med dialysepasienter på venteliste (HR 0,40; 95 % CI 0,19-0,83) (Figur 3) (10). Fem års overlevelse etter transplantasjon var 39 % før år 2000 mot 64 % etter år 2000. I en tidligere publikasjon har vi beskrevet at pasienter som gjennomgår en akutt avstøtingsepisode i løpet av de første tre månedene etter transplantasjonen, har signifikant økt dødelighet sammenlignet med de som ikke har noen avstøting (HR 1,74; 95% CI 1,34-2,25) (11). Vi konkluderte dermed med at den bedrede overlevelsen fra år 2000 kunne henge sammen med bedret immunsuppresjon. I dette året ble nemlig protokollen for immunsuppresjon ved nyretransplantasjon på Rikshospitalet intensivert. Ytterligere forbedring kom i 2007 etter introduksjon av induksjonsbehandling med interleukin-2 reseptorantagonist (12).

Samlet sett konkluderer vi med at nyretransplantasjon gir betydelig lengre overlevelse enn dialyse, også for pasienter eldre enn 70 år. Dette forutsetter imidlertid et moderne immundempende behandlingsregime, slik at man unngår avstøtingsreaksjoner, og at pasienten har gjennomgått en standardisert aldersuavhengig transplantasjonsutredning.

Livskvalitet

Hvorvidt behandlingen er vellykket, avhenger av mer enn en eventuell overlevelsesgevinst. Også livskvalitet er av stor betydning. Enkelte eldre pasienter har det muligens best i dialyse uten å bli transplantert. Det finnes imidlertid lite informasjon om hvordan vi kan identifisere disse pasientene. Det er også kjent at immundempende medikamenter har bivirkninger som bl.a. kan påvirke livskvaliteten. Det foreligger begrenset dokumentasjon på at eldre pasi-



Figur 3: Overlevelse for pasienter satt på venteliste for nyretransplantasjon mellom 2000 og 2005 sammenlignet med de pasientene som ble transplantert. Ref: Heldal K, Hartmann A, Grootendorst DC, et al. Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age. Nephrol Dial Transplant. 2010;25(5):1680-7. Trykkes med tillatelse.

enter får bedret sin livskvalitet etter nyretransplantasjon. De få studiene som finnes er tverrsnittstudier som har sammenlignet pasienter i dialyse med pasienter som er transplantert (13, 14). I disse studiene syntes pasienter som er transplantert, å ha bedre livskvalitet enn pasienter i dialyse, men studiedesignet gjør det vanskelig å konkludere. Studiene er små og omfatter pasienter transplantert over en lengre tidsperiode, slik at de kan avspeile forskjellige behandlingsprotokoller. I tillegg foreligger det sannsynligvis også betydelige seleksjonsbias; sannsynligvis er det de friskeste som har blitt transplantert. For å undersøke dette nærmere er vi nå i gang med en prospektiv livskvalitetsstudie (QUESTION65) der vi følger pasienter eldre enn 65 år som er påmeldt til nyretransplantasjon. Pasientene fyller ut livskvalitetsskjema (SF-36 og KDQOL) ved påmelding, hver 6. mnd mens de står på venteliste og fram til fem år etter transplantasjon. Sålangt er 200 pasienter inkludert i studien, 115 er allerede transplantert, og foreløpige analyser tyder på at også eldre har en bedring i livskvaliteten det første året etter transplantasjon. Vi ser frem til å kunne publisere endelige resultater i løpet av noen få år.

Oppsummering

Nyretransplantasjon er et godt alternativ til dialyse for mange eldre pasienter, forutsatt at de tilfredsstiller de eksisterende medisinske kriteriene for transplantasjon. Dette er godt dokumentert for overlevelse, mens en eventuell livskvalitetsgevinst er dårligere dokumentert. Det pågår nå en prospektiv studie av livskvalitet blant eldre nyretransplantasjonskandidater som forhåpentligvis vil gi en del svar som kan bidra til å avklare dette.

Referanser

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. NEngIJMed. 1999;341(23):1725-30.
2. MERRILL JP, Murray JE, HARRISON JH, GUILD WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. JAmMedAssoc. 1956;160(4):277-82.
3. Hoerger TJ, Simpson SA, Yarnoff BO, Pavkov ME, Rios Burrows N, Saydah SH, et al. The future burden of CKD in the United States: a simulation model for the CDC CKD Initiative. Am J Kidney Dis. 2015;65(3):403-11.
4. Leivestad T. Annual report Norwegian renal registry 20142015 8/24/2014. Available from: http://www.nephro.no/nnr.html.
5. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. How old is old for transplantation? AmJTransplant. 2004;4(12):2067-74.
6. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kayler LK. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. Transplantation. 2007;83(8):1069-74.
7. Macrae J, Friedman AL, Friedman EA, Eggers P. Live and deceased donor kidney transplantation in patients aged 75 years and older in the United States. IntUrolNephrol. 2005;37(3):641-8.
8. Midtvedt K, Namtvedt T, Scott H, Abedini S, Rocke JC, Dorje C, et al. Single transplanted kidneys from a 90-year-old deceased donor perform acceptably at 1 year. TransplantProc. 2011;43(5):2107-9.
9. Heldal K, Midtvedt K. Doctor, should I remain on dialysis or accept the ECD kidney offered to me? AmJ Kidney Dis. 2012;59(6):748-50.
10. Heldal K, Hartmann A, Grootendorst DC, de Jager DJ, Leivestad T, Foss A, et al. Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age. Nephrol DialTransplant. 2010;25(5):1680-7.
11. Heldal K, Hartmann A, Leivestad T, Svendsen MV, Foss A, Lien B, et al. Clinical outcomes in elderly kidney transplant recipients are related to acute rejection episodes rather than pretransplant comorbidity. Transplantation. 2009;87(7):1045-51.
12. Heldal K, Thorarinsdottir S, Hartmann A, Leivestad T, Reisaeter AV, Foss AE, et al. Induction with interleukin-2 antagonist for transplantation of kidneys from older deceased donors: an observational study. TransplantRes. 2013;2(1):11.
13. Rebollo P, Ortega F, Baltar JM, Badia X, Alvarez-Ude F, Diaz-Corte C, et al. Health related quality of life (HRQOL) of kidney transplanted patients: variables that influence it. ClinTransplant. 2000;14(3):199-207.
14. Weber M, Faravardeh A, Jackson S, Berglund D, Spong R, Matas AJ, et al. Quality of life in elderly kidney transplant recipients. J Am Geriatr Soc. 2014;62(10):1877-82.

Legemiddelgjennomgang – hvordan gå frem i praksis?

Eldre bruker ofte mange medisiner, noe som både kan bedre prognosen og gi bedre symptomkontroll ved en rekke vanlige tilstander i høy alder. Jo flere medisiner, dess større blir imidlertid risikoen for at de kan forårsake problemer. Et kritisk blikk på legemiddellisten er særlig viktig hos de mest sårbare pasientene, hvor avveiningene mellom nytte og risiko er ekstra utfordrende.

Av Rita Romskaug, lege/stipendiat, og Torgeir Bruun Wyller, overlege/professor, Geriatrisk avdeling, Universitetet i Oslo, og Yngve Müller Seljeseth, overlege slag/geriatri, Medisinsk avdeling, Ålesund Sjukehus.

Rita Romskaug

Uansett om legemiddellisten er kort eller lang, er det viktig at den er best mulig tilpasset den enkelte pasient. Vi beskriver her noen prinsipper for hvordan man kan gjennomføre en systematisk legemiddelgjennomgang.

Bakgrunnsopplysninger og legemiddelanamnese

God kjennskap til diagnoser, tidligere sykehistorie og aktuelle plager er en forutsetning. Man må sikre at legemiddellisten er korrekt, og gå gjennom den sammen med pasienten for å avklare om alle medisiner tas som forskrevet. Spør også om det benyttes reseptfrie legemidler eller naturpreparater.

Det er viktig å være oppmerksom på praktiske problemer knyttet til legemiddelbruken. Har pasienten svelgvansker? Er det vanskelig å åpne forpakningene? Hvordan er inhalasjonsteknikken? Har pasienten kognitiv svikt som gjør det utrygt å fortsatt administrere egne medisiner? Husk å innhente komparentopplysninger.

Klinisk vurdering og supplerende undersøkelser

Det må utføres en målrettet klinisk undersøkelse tilpasset pasientens komorbiditet og aktuelle symptomer.

Vekt, blodtrykk (obs ortostatisme!), puls, EKG og orienterende blodprøver vurderes hos alle, og man må huske på serumkonsentrasjonsmålinger ved bruk av legemidler hvor dette er aktuelt – som antiepileptika og digoksin. Farmakogenetiske analyser kan i noen tilfeller være indisert, særlig ved terapisvikt og bivirkninger. For eksempel kan effekten av SSRI, klopidogrel og metoprolol påvirkes av individuell variasjon i aktivitet av CYP-enzymer. Farmakogenetiske analyser utføres ved Senter for Psykofarmakologi ved Diakonhjemmet sykehus, Medisinsk genetisk laboratorium ved St. Olavs Hospital og Avdeling for medisinsk biokjemi ved Oslo universitetssykehus.

Behandlingsmål

Det er viktig å konkretisere hva som er målet med behandlingen. I tillegg til å gjøre en selvstendig vurdering av hva man kan forvente å oppnå, bør man lytte til pasientens ønsker. Ulemper ved behandling må veies opp mot fordeler, og man må ta hensyn til bl.a. komorbiditet, forventet gjenstående levetid og livskvalitet.

Indikasjon og effekt

En vanlig årsak til skadelig farmakoterapi, er bruk av legemidler som mangler indikasjon eller som ikke har ønsket effekt. Det gripes ofte for raskt til forskrivning av legemidler uten at pasientens symptomer og samlede medisinske tilstand er tilstrekkelig klarlagt. Slik legger medisinlisten på seg og blir mer og mer uoversiktlig, og pasienten risikerer å ende opp med en lang

Tabell 1. Eksempler på symptomrettet og forebyggende legemiddelbehandling

SYMPTOMRETTET	FOREBYGGENDE	SYMPTOMRETTET ELLER FOREBYGGENDE AVHENGIG AV KLINISK KONTEKST
Analgetika	Antihypertensiver	*Betablokkere:* Forebyggende ved hypertensjon og etter hjerteinfarkt, symptomrettet ved angina pectoris, hjertesvikt og raskt atrieflimmer
Psykofarmaka	Statiner	
Bronkolytisk behandling ved KOLS	Antitrombotiske midler	*ACE-hemmere/A-II-blokkere:* Forebyggende ved hypertensjon og diabetisk nefropati, symptomrettet ved hjertesvikt
Nitropreparater ved angina pectoris	Bisfosfonater	
Diuretika ved hjertesvikt		*Antidiabetika:* Forebyggende hvis det er snakk om å oppnå nær-normoglykemi, symptomrettet hvis pasienten har betydelig hyperglykemi

Tabell 2. Noen vanlige legemiddelbivirkninger hos eldre. Alle kan også være symptomer på sykdom.

KLINISK PROBLEM	MULIG BIDRAGENDE LEGEMIDLER
Falltendens	Alle psykofarmaka, opioider, alle blodtrykksenkende midler, digoksin, antiepileptika
Vekttap, dårlig appetitt	Metformin, digoksin, spironolakton, NSAIDs, statiner, bisfosfonater, kolinesterasehemmere
Munntørrhet, orale problemer, tannproblemer	Diuretika, høydoseantipsykotika, antihistaminer, inkontinensmidler
Muskelsvakhet	Statiner

rekke legemidler med tvilsom nytte og betydelig skadepotensiale.

Eksempel: En pasient med deklive ødemer p.g.a. venøs svikt og lette knatrelyder over lungene (som kan være et normalfenomen hos gamle), vurderes feilaktig til å ha hjertesvikt, og settes på både ACE-hemmer, betablokker, diuretika og digoksin.

For hvert enkelt legemiddel på listen må man altså nøye vurdere både indikasjon og effekt, og det kan være nyttig å forsøke å skille mellom symptomrettet og forebyggende behandling (tabell 1).

Symptomrettet behandling

Har høy prioritet hvis den virkelig hjelper, men ofte må det gjøres nedtrappings- og seponeringsforsøk før man kan vite om pasienten har effekt av et middel som har vært brukt lenge. Man må trappe ned og seponere ett legemiddel om gangen, og følge tett opp slik at man raskt oppdager om pasienten får tilbakefall av plager som det aktuelle legemiddelet hjelper mot.

Forebyggende behandling

Her kan ikke den samme strategien brukes. Forebyggende behandling kan være nyttig også i høy alder, men jo skrøpeligere pasienten er og jo kortere den forventede gjenstående levetiden er, dess strengere må indikasjonsstillingen være.

Det har også betydning hvor alvorlige hendelser man tar sikte på å forebygge, og hvor høy risikoen er. Ved atrieflimmer er f.eks. risikoen for et embolisk hjerneslag høy, og nytten av antikoagulasjon tilsvarende god selv hos nokså svekkede personer. Ugunstig lipidprofil uten andre risikofaktorer er et eksempel på en tilstand der risikoøkningen er liten, og hvor det ofte er riktig å avstå fra å gi statin til en gammel og sårbar pasient.

Underbehandling

Dersom det identifiseres tilstander som ikke behandles, må man vurdere om det er grunnlag for å legge til nye legemidler. Selv om legemiddellisten allerede er lang, er det viktig å ikke glemme dette punktet. START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) er et vurderingsinstrument som kan være til hjelp (1). Dette er en liste over kliniske situasjoner hvor spesifikke legemidler normalt skal brukes, f.eks. "*vitamin D- og kalsiumtilskudd hos pasienter med kjent osteoporose og/eller tidligere lavenergibrudd*". Instrumentet er oversatt til norsk, og kan lastes ned fra hjemmesidene til Norsk geriatrisk forening (2).

I tillegg må det vurderes om det foreligger terapisvikt på ett eller flere områder, og om det i så fall er indikasjon for å skifte ut et legemiddel eller å gi et i tillegg.

Bivirkninger

Hos eldre er legemiddelbivirkninger ofte uspesifikke, og det er vanskelig å skille dem fra symptomer på sykdom. Pasientene kan også tolke sine plager som uunngåelige konsekvenser av aldring. Resultatet er at bivirkninger sjelden spontanrapporteres – man må lete aktivt!

Siden det er vanskelig både å identifisere ett gitt symptom som en bivirkning, og å forstå hvilket legemiddel (eller kombinasjoner av legemidler) som i tilfelle er ansvarlig, må det ofte gjøres systematiske seponeringsforsøk for å finne nærmere ut av dette. Tabell 2 lister opp noen vanlige bivirkninger hos eldre.

Valg av legemiddel, dosering og formulering

Finner man grunn til å behandle en tilstand medikamentelt, må man vurdere om det middelet pasienten bruker er det beste. Finnes det andre legemidler for samme indikasjon som er tryggere valg? Dette må vurderes i forhold til den aktuelle pasientens alder, komorbiditet og risikoprofil. Et eksempel er behandling av hypertensjon. Hvis pasienten samtidig har atrieflimmer, kan betablokker være et godt valg. Dersom pasienten har en lett nefropati i tillegg til sin hypertensjon, er det fornuftig å velge en ACE-hemmer eller A-II-blokker. Hvis nyresvikten blir mer uttalt, kan det imidlertid bli nødvendig å bytte legemiddel, f.eks. til en kalsiumblokker.

Når man har bestemt seg for at et legemiddel er nødvendig, må man vurdere om doseringen er optimal i forhold til bl.a. ønsket effekt og pasientens vekt og nyrefunksjon. Doseringsregimet bør gjøres så enkelt som mulig.

Interaksjoner

Vurder om det foreligger interaksjoner mellom legemiddel-legemiddel eller legemiddel-sykdom. Her kan det være nyttig å bruke interaksjonsdatabaser, f.eks. *www.interaksjoner.no*, og forskrivningsverktøyet STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions (1, 2). Farmakodynamiske interaksjoner er like viktige som de farmakokinetiske, men de er avhengige av den kliniske konteksten, og finnes i begrenset grad i databasene. Noen eksempler er gitt i tabell 3.

Tabell 3. Eksempler på noen vanlige og klinisk betydningsfulle farmakodynamiske interaksjoner hos eldre

LEGEMIDLER (IKKE ALLE TRENGER Å VÆRE INVOLVERT)	EFFEKT	KLINISKE FORHOLD VED PASIENTEN SOM GIR ØKT RISIKO
Legemidler som forsterker hverandres effekt		
ACE-hemmere/A-II-blokkere + diuretika + NSAIDs + kaliumtilskudd/spironolakton	Akutt forverret nyresvikt, hyperkalemi	Nefropati, hypovolemi, redusert væskeinntak
Tiaziddiuretikum + karbamazepin + SSRI	Hyponatremi	Lavt saltinntak, svekket tubulusfunksjon
Warfarin/DOAK + platehemmer + SSRI	Blødning	Nyresvikt, fysiologisk stress
Flere blodtrykkssenkende midler	Ortostatisme, fall	Redusert væskeinntak
Betablokker + digoksin	AV-blokk, bradykardi	Iskemisk skade på hjertets ledningssystem
Z-hypnotikum + benzodiazepin + opioidanalgetikum	Sedasjon, falltendens, kognitiv påvirkning	Kognitiv svikt, svekket postural kontroll
Legemidler som svekker hverandres effekt		
Levodopa + antipsykotikum (f.eks. haloperidol)	Hallusinasjoner er bivirkning av levodopa. Parkinsonisme er bivirkning av lavdoseantipsykotika	Degenerativ hjernesykdom
Beta-adrenerg agonist (f.eks. salbutamol) + beta-adrenerg antagonist (f.eks. metoprolol)	Også beta 1-selektive antagonister kan gi bronkialobstruksjon. Også beta 2-selektive agonister kan gi takykardi	Iskemisk hjertesykdom, obstruktiv lungesykdom

ACE-hemmer = angiotensinkovertasehemmer. A-II-blokker = angiotensin-II-reseptorblokker. NSAIDs = ikke-stereoide betennelsesdempende midler. SSRI = antidepressiver av typen selektive serotoninreopptakshemmere. DOAK = direkte-virkende antikoagulasjonsmidler.

Videre oppfølging

Oppsummer hva behandlingsmålene er, indikasjonen for hvert enkelt legemiddel, og hvordan monitorering og evaluering av effekt og bivirkninger bør foregå. Pasient, pårørende og fastlege må få god informasjon.

Legemiddelbehandling hos eldre må være dynamisk, og løpende tilpasses endringene i pasientens kliniske situasjon.

Samarbeid med klinisk farmasøyt i sykehus

Ved flere medisinske avdelinger er det nå fast tilknyttet klinisk farmasøyt. Deres tilstedeværelse bidrar til å øke fokuset i avdelingen på legemiddelrelaterte problemer. De avdekker potensielle problemer med samtidig administrasjon av medikamenter, f.eks. ulike saltformuleringer (levaxin, kalsium, doxylin), vanlige og uvanlige interaksjoner, og kan gi nyttige råd om dosering og eventuelt bruk av alternativt medikament. Råd om andre medikamentformuleringer vil også være nyttig ved svelgvansker, bruk av sonde og i.v. kombinasjoner.

Kliniske farmasøyter har god kunnskap i systematisk legemiddelsamstemming, og kan både veilede sykepleiere/leger og bidra med samstemming ved kompliserte lister. Korrekt gjennomført samstemming er en forutsetning for riktig medikamentell behandling videre. Under oppholdet og ved utreise kan de også gi opplæring til pasienter og pårørende om medikamentbruk. Det gir forståelse for hvorfor behandlingen gis, sikrer korrekt bruk videre og kan hindre bivirkninger.

Et fast samarbeid med klinisk farmasøyt oppleves som en styrking av avdelingen, men forutsetter ydmykhet for hverandres roller og kvalifikasjoner. Forståelse av klinisk skjønn er viktig.

Andre kilder

For den som er interessert i å lese mer om legemiddelgjennomganger, så finnes det en veileder utgitt av Helsedirektoratet (3), og temaet er også dekket i kapittel G24 i Norsk legemiddelhåndbok (4). Det er dessuten utarbeidet en praktisk sjekkliste som kan lastes ned i pdf-versjon fra nettsidene til Statens legemiddelverk (5, 6).

Deler av teksten bygger på Romskaug R, Wyller TB. Polyfarmasi hos eldre. I: Gullestad L, Birkeland KI, Aabakken L. Norsk lærebok i indremedisin. Drammen: Forlaget Vett & Viten (forventes utgitt 2016), gjengitt med tillatelse.

Litteratur

1. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing 2015; 44: 213-8
2. Norsk geriatrisk forening: https://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-geriatrisk-forening/Geriatrisk-test-og-undervisningsmateriell/tester-og-registreringsskjemaer/start (27.11.15).
3. Helsedirektoratet. Veileder om legemiddelgjennomganger, IS-1998. https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/veileder-om-legemiddelgjennomganger (27.11.15).
4. Norsk legemiddelhåndbok. G24 Legemiddelgjennomgang (LMG). http://legemiddelhandboka.no/Generelle/311096 (27.11.15).
5. Finckenhagen M, Hortemo S, Madsen S. Legemiddelgjennomgang – viktig tiltak for bedre behandling. Tidsskr Nor Laegeforen 2014; 134: 1454-5.
6. Statens legemiddelverk. Legemiddelgjennomgang. http://www.legemiddelverket.no/Bruk_og_raad/Raad_til_helsepersonell/Legemiddelgjennomgang (27.11.15).

▼Relvar Ellipta «GlaxoSmithKline»
C *Adrenergikum + kortikosteroid.* ATC-nr.: *R03A K10*

T INHALASJONSPULVER *92 µg/22 µg i Ellipta og 184 µg/22 µg i Ellipta:* *Hver dose inneh.:* Flutikasonfuroat 100 µg (tilsv. avgitt dose 92 µg), resp. 200 µg (tilsv. avgitt dose 184 µg), vilanterol (som trifenatat) 25 µg (tilsv. avgitt dose 22 µg), laktosemonohydrat ca. 25 mg, magnesiumstearat. **Indikasjoner:** ***Astma:*** *92 µg/22 µg og 184 µg/22 µg:* Regelmessig behandling av voksne og unge >12 år, hvor bruk av et kombinasjonspreparat (langtidsvirkende beta$_2$-agonist og kortikosteroid til inhalasjon) er egnet; pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert ved bruk av kortikosteroider til inhalasjon og bruk av korttidsvirkende beta$_2$-agonister til inhalasjon ved behov. ***Kols:*** *92 µg/22 µg:* Symptomatisk behandling av voksne med kols med en FEV$_1$ <70% av forventet normalverdi (post-bronkodilatator) som tidligere har hatt eksaserbasjoner til tross for regelmessig bronkodilaterende behandling. **Dosering:** Tas 1 gang daglig til samme tid hver dag. Legen bør avgjøre om dosen skal tas morgen eller kveld. Dersom en dose blir glemt, bør neste dose tas til vanlig tid neste dag. Må brukes regelmessig, også i symptomfrie perioder, for optimal behandlingseffekt. Bedret lungefunksjon oppnås normalt innen 15 minutter etter inhalasjon ved astma, og 16-17 minutter etter inhalasjon ved kols. Dersom symptomer oppstår i perioden mellom dosene, bør en dose korttidsvirkende beta$_2$-agonist inhaleres for øyeblikkelig effekt. ***Astma:*** *Voksne og unge >12 år:* 1 inhalasjon 92 µg/22 µg 1 gang daglig. Dersom pasienten ikke oppnår tilstrekkelig kontroll med 92 µg/22 µg, kan dosen økes til 184 µg/22 µg. Pasienten bør gis den styrken som inneholder egnet dose flutikasonfuroat (FF), tilpasset sykdommens alvorlighetsgrad. FF 92 µg 1 gang daglig gir tilnærmet lik effekt som flutikasonpropionat (FP) 250 µg 2 ganger daglig, mens FF 184 µg 1 gang daglig gir tilnærmet lik effekt som FP 500 µg 2 ganger daglig. Dosen bør titreres til laveste dose som opprettholder symptomkontroll. ***Kols:*** 1 inhalasjon 92 µg/22 µg 1 gang daglig. 184 µg/22 µg er ikke indisert ved kols. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Forsiktighet bør utvises pga. økt risiko for systemiske bivirkninger assosiert med kortikosteroider. Ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon er maks. dose 92 µg/22 µg. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ingen dosejustering. *Barn <12 år:* Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. *Eldre:* Ingen dosejustering. ***Administrering:*** Til inhalasjon vha. inhalatoren Ellipta. Ellipta har en doseteller som angir hvor mange doser som er igjen. Ved oppbevaring i kjøleskap, bør inhalatoren ligge i romtemperatur i minst 1 time før bruk. Når lokket åpnes, klargjøres dosen automatisk. For instruksjon, se pakningsvedlegg. Etter inhalasjon anbefales munnskylling med vann uten å svelge. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Bør ikke brukes i behandling av akutte astmasymptomer eller ved akutt eksaserbasjon ved kols. I disse tilfellene er en korttidsvirkende bronkodilatator nødvendig. Økende bruk av korttidsvirkende bronkodilatatorer for å lindre symptomer indikerer redusert sykdomskontroll, og pasienten bør undersøkes av lege. Pasienten bør ikke avslutte behandlingen uten tilsyn av lege, da symptomer kan komme tilbake etter seponering. Astmarelaterte bivirkninger og eksaserbasjoner kan oppstå under behandling. Pasienten bør informeres om å fortsette behandlingen, men oppsøke lege dersom astmasymptomene forblir ukontrollerte eller forverres etter behandlingsoppstart. Paradoksal bronkospasme kan oppstå med umiddelbar økende tungpust etter inhalasjon. Dette bør behandles umiddelbart med en korttidsvirkende bronkodilatator til inhalasjon. Relvar Ellipta må seponeres umiddelbart, pasienten må vurderes, og alternativ behandling må påbegynnes om nødvendig. Bør brukes med forsiktighet ved alvorlig kardiovaskulær sykdom, hjerterytmeforstyrrelser, tyreotoksikose, ukorrigert hypokalemi og predisponering for lave serumkaliumnivåer. Pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon bør doseres med 92 µg/22 µg, og følges opp i forhold til systemiske kortikosteroidrelaterte bivirkninger. Systemiske effekter kan forekomme, spesielt ved høye doser brukt over lang tid. Faren for slike effekter er langt mindre ved inhalasjon enn ved oral kortikosteroidbehandling. Mulige systemiske effekter inkluderer Cushings syndrom, eller karakteristiske kjennetegn på Cushings syndrom, binyrebarksuppresjon, redusert bentetthet, hemmet vekst hos barn og ungdom, katarakt og glaukom, og mer sjeldent, ulike psykiatriske og atferdsrelaterte bivirkninger, inkl. psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (særlig hos barn). Forsiktighet bør utvises ved lungetuberkulose eller ved kroniske eller ubehandlede infeksjoner. Det er rapportert økning i blodsukkerverdier hos pasienter med diabetes. Dette bør vurderes ved forskrivning til pasienter som har/har hatt diabetes mellitus. Legen bør være oppmerksom på ev. utvikling av pneumoni hos pasienter med kols, siden de kliniske symptomene på en slik infeksjon kan ligne symptomer på eksaserbasjoner ved kols. Risikofaktorer for å utvikle pneumoni hos pasienter med kols inkluderer nåværende røyking, tidligere pneumoni, kroppsmasseindeks <25 kg/m^2 og FEV$_1$ (forsert ekspirasjonsvolum) <50% av forventet verdi. Inneholder laktose og bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner er lite sannsynlig pga. den lave plasmakonsentrasjonen som oppnås etter inhalerte doser. Samtidig bruk av både ikke-selektive og selektive betablokkere bør unngås, med mindre tungtveiende grunner foreligger. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av potente CYP 3A4-hemmere, grunnet mulig økt systemisk eksponering for både flutikasonfuroat og vilanterol. Samtidig bruk bør unngås. Samtidig bruk av andre sympatomimetiske legemidler (alene eller som del av en kombinasjonsbehandling) kan potensere bivirkninger av Relvar Ellipta. Bør ikke brukes i kombinasjon med andre langtidsvirkende beta$_2$-adrenerge agonister. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet som ikke er klinisk relevant ved eksponering. Det er ingen eller begrensede data fra bruk hos gravide. Behandling av gravide bør kun vurderes dersom forventet nytte for moren oppveier potensiell risiko for fosteret. *Amming:* Tilstrekkelig informasjon om utskillelse i morsmelk foreligger ikke, men andre kortikosteroider og beta$_2$-agonister er påvist i morsmelk. Risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. *Fertilitet:* Data mangler. Dyrestudier har ikke vist effekter på fertilitet. **Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10):* Luftveier: Nasofaryngitt. Nevrologiske: Hodepine. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Abdominal smerte. Infeksiøse: Pneumoni, øvre luftveisinfeksjon, bronkitt, influensa, candidainfeksjoner i munn og svelg. Luftveier: Orofaryngeal smerte, bihulebetennelse, faryngitt, rhinitt, hoste, heshet. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, ryggsmerter, frakturer. Øvrige: Feber. *Mindre vanlige (≥1/1 000 til <1/100):* Hjerte/kar: Ekstrasystoler. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1 000):* Hjerte/kar: Hjertebank, takykardi. Immunsystemet: Hypersensitivitetsreaksjoner inkl. anafylakse, angioødem, utslett og urticaria. Nevrologiske: Tremor. Psykiske: Angst. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* En overdose kan gi tegn og symptomer på hvert av virkestoffenes effekter, inkl. de sett ved overdosering av andre beta$_2$-agonister, og i samsvar med kjente klasseeffekter av kortikosteroider til inhalasjon. *Behandling:* Ingen spesifikk behandling. Generell støttende behandling og tilstrekkelig monitorering. Kardioselektiv betablokkering bør kun vurderes ved omfattende effekter av vilanteroloverdose, hvor symptomene er av klinisk betydning og ikke responderer på støttende tiltak. Kardioselektive betablokkerende legemidler bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har hatt bronkospasme. Ytterligere håndtering bør skje som klinisk indisert, eller som anbefalt av Giftinformasjonen. Se Giftinformasjonens anbefalinger for glukokortikoider H02A B side c og selektive beta$_2$-agonister R03C C side c. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Kombinasjonspreparat av kortikosteroid (flutikasonfuroat) og selektiv langtidsvirkende beta$_2$-agonist (vilanterol). *Virkningsmekanisme:* Flutikasonfuroat er et syntetisk trifluorinert kortikosteroid med en potent antiinflammatorisk effekt pga. effekter på flere celletyper involvert i inflammasjon. Vilanterol stimulerer det intracellulære enzymet adenylsyklase som katalyserer omdannelsen av ATP til syklisk AMP. Økt syklisk AMP-nivå forårsaker relaksering av glatt muskulatur i bronkiene, og hemmer frigjøring av mediatorer forbundet med øyeblikkelig hypersensitivitet fra cellene, spesielt fra mastcellene. *Absorpsjon:* Absolutt biotilgjengelighet for flutikasonfuroat og vilanterol til inhalasjon er i gjennomsnitt hhv. 15,2% og 27,3%. Oral biotilgjengelighet for flutikasonfuroat og vilanterol er i gjennomsnitt hhv. 1,26% og <2%. Gitt den lave orale biotilgjengeligheten, skyldes systemisk eksponering etter inhalasjon primært absorpsjon av dosen som avgis til lungene. *Proteinbinding:* Flutikasonfuroat i plasma: >99,6% i gjennomsnitt. Vilanterol i plasma: 93,9% i gjennomsnitt. Det er ingen reduksjon i plasmaproteinbinding hos forsøkspersoner med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. *Fordeling:* Gjennomsnittlig Vd$_{ss}$: Flutikasonfuroat: 661 liter. Vilanterol: 165 liter. *Halveringstid:* Plasmahalveringstid av vilanterol etter 1 enkelt inhalasjon av flutikasonfuroat/vilanterol er i gjennomsnitt 2,5 timer. Etter gjentatte doser med inhalasjon av vilanterol 25 µg er effektiv t$_{1/2}$ 16 timer hos personer med astma, og 21,3 timer hos personer med kols. *Metabolisme:* Flutikasonfuroat: Hovedsakelig i lever via CYP3A4 gjennom hydrolyse av S-fluormetylkarbotioat-gruppen til metabolitter med betydelig redusert kortikosteroidaktivitet. Vilanterol: Primært O-dealkylering til en rekke metabolitter med betydelig redusert β_1- og β_2-agonistaktivitet. *Utskillelse:* Flutikasonfuroat: Hovedsakelig i feces, <1% i urin. Vilanterol: Urin (70%) og feces (30%). **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares ved høyst 25°C. Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet. Holdbarhet etter åpning av beholder er 6 uker. **Pakninger og priser:** ***92 µg/22 µg i Ellipta:*** 30 doser kr 390,40. 3 × 30 doser kr 1088,70. ***184 µg/22 µg i Ellipta:*** 30 doser kr 443,60. 3 × 30 doser kr 1248,20. **Refusjon:** Refusjonsberettiget bruk astma: *92 µg/22 µg og 184 µg/22 µg:* Vedlikeholdsbehandling av bronkialastma, der en kombinasjon av langtidsvirkende beta$_2$-agonist og inhalasjonssteroid er indisert. Refusjonskoder: ICD J45, ICPC R96. Vilkår: 92. Diagnosen astma må være verifisert ved hjelp av spirometri hos barn over 8 år og voksne. Hvis spirometri ikke kan gjennomføres, må årsaken journalføres. Refusjonsberettiget bruk kols: *92 µg/22 µg:* Refusjon ytes kun til pasienter med moderat og alvorlig kols (FEV$_1$ <65% av forventet verdi – post bronkodilatator). Refusjonskoder: ICD J44, ICPC R95. Vilkår: 90. Refusjon ytes kun til pasienter med etablert kols. Diagnosen må være verifisert ved spirometri. Hvis spirometri ikke kan gjennomføres, må årsaken journalføres. **Sist endret:** 13.10.2015.

Referanser:

1. Relvar preparatomtale (24.09.2015). **2.** Bleecker ER, Lötvall J, O'Byrne PM *et al.* Fluticasone furoate-vilanterol 100-25 mcg compared with fluticasone furoate 100 mcg in asthma: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014 2(5): 553-61. **3.** Svedsater H, Dale P, Garrill K *et al.* Qualitative assessment of attributes and ease of use of the ELLIPTA™ dry powder inhaler for delivery of maintenance therapy for asthma and COPD. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 72. doi: 10.1186/1471-2466-13-72. **4.** Svedsater H, Jacques L, Goldfrad C *et al.* Ease of use of the ELLIPTA dry powder inhaler: data from three randomised controlled trials in patients with asthma. *NPJ Prim Care Respir Med* 2014 26; 24: 14019. doi: 10.1186/1471-2466-13-72. **5.** Woodcock A, Bleecker E, Lötvall J *et al.* Efficacy and safety of Fluticasone furoate/vilanterol compared with Fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma. *CHEST* 2013; 144 (4): 1222-1229.

Ved uønskede medisinske hendelser, kontakt GSK på tlf. 22 70 20 00.

NOR/FFT/0045/15a(1) Oktober 2015

GSK, Postboks 180 Vinderen,
0319 Oslo. Telefon: 22 70 20 00.
Telefaks: 22 70 20 04 www.gsk.no

Relvar® Ellipta® er
utviklet i samarbeid med Theravance

©2015 GlaxoSmithKline group of companies. All rights reserved

Relvar® Ellipta® er indisert for regelmessig behandling av astma hos voksne og unge over 12 år, hvor bruk av et kombinasjonspreparat (langtidsvirkende beta$_2$-agonist og kortikosteroid til inhalasjon) er egnet: Pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert ved bruk av kortikosteroider til inhalasjon og bruk av korttidsvirkende beta$_2$-agonister til inhalasjon ved behov.[1]

- **Relvar er en ICS/LABA-kombinasjon som gir vedvarende 24-timers effekt[1,2]**
- **... med dosering én gang daglig[1,2]**
- **... i en enkel og klar-til-bruk inhalator[1,3,4]**

Relvar Ellipta har en bivirkningsprofil som tilsvarer Seretide.[1,5]

Relvar Ellipta bør ikke brukes i behandling av akutte astmasymptomer. I disse tilfellene er en korttidsvirkende bronkodilatator nødvendig.[1]

RELVAR™ ▼ELLIPTA™
(flutikasonfuroat/vilanterol)

www.relvar.no

NOR/FFT/0045/15a(1) Oktober 2015

Ventrikulære ekstrasystoler – årsak, risiko og behandling

Ventrikulære ekstrasystoler forekommer hyppig i en klinisk hverdag. Denne artikkelen tar for seg årsaksforhold og mekanismer. Dokumentasjonen for at ventrikulære ekstrasystoler har patologisk betydning er begrenset. Artikkelen drøfter dette og aktuell behandling.

Av Mathis Korseberg Stokke, Klinikk for medisin, Lovisenberg Diakonale Sykehus; Institutt for eksperimentell medisinsk forskning, Oslo universitetssykehus, Ullevål og Universitetet i Oslo; KG Jebsen, Cardiac Research Center og Center for Heart Failure Research, Universitetet i Oslo. e-post: m.k.stokke@medisin.uio.no

Artikkelen er tidligere publisert i Hjerteforum nr 3, 2015 og trykkes med tillatelse.

Mathis Korseberg Stokke

Ventrikulære ekstrasystoler (VES) er et fenomen alle klinikere må ta stilling til, enten som et tilfeldig bifunn, som hovedårsak til pasientens plager, som prognostisk faktor, som uttrykk for ugunstig påvirkning av hjertet eller som tegn på manifest hjertesykdom. Utfordringen er å plassere pasientens VES i den rette av disse kategoriene og avgjøre om videre utredning og/eller behandling er nødvendig. I mange situasjoner har imidlertid VES usikker betydning, og på grunn av manglende retningslinjer varierer praksis for utredning og behandling. Denne artikkelen gir en kort innføring i det patofysiologiske og empiriske grunnlaget for å forstå, utrede og behandle VES i forskjellige sammenhenger og pasientgrupper.

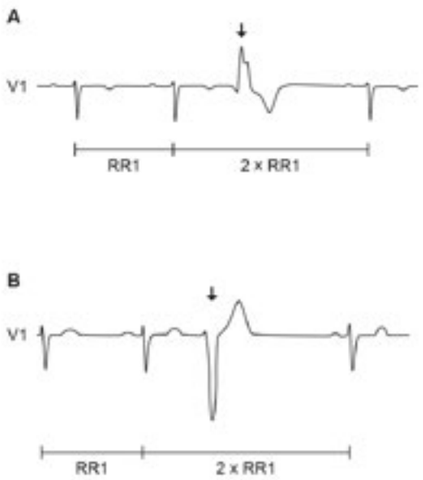
Summary in English

Premature Ventricular Complexes (PVCs) are a highly prevalent phenomenon in everyday clinical practice. Nevertheless, the observation of PVCs is often met with uncertainty with regard to clinical significance, work-up, and indications as well as alternatives with regard to treatment. This clinical uncertainty is contrasted by the increasing insight in the fundamental mechanisms underlying PVCs. The task for the clinician is to separate the situations in which PVCs occurs as a benign phenomenon in an otherwise healthy individual, from the situations in which PVCs could indicate underlying cardiac disease, or even act a cause or trigger of such disease. This review introduces the reader to some of these insights from basic research, as well as clinical data, and the lack thereof that can guide clinical decision making when confronted with PVCs.

A full version of this article with extended references is available on request.

Årsaker og patofysiologi

VES er prematur aktivering av myokard fra et utgangspunkt i ventriklene. I EKG ses dette som QRS-komplekser uten forutgående P-bølge og med en annen konfigurasjon enn ved aktivering fra et supraventrikulært fokus, f.eks. sinusrytme (figur 1). QRS-konfigurasjonen avhenger av utgangspunktet for aktiveringen og ledningen gjennom myokard og er oftest breddeforøket. I motsetning til erstatningsslag kommer QRS-komplekset ved VES prematurt i forhold til et normalt sinusslag og følges ofte av en kompensatorisk pause. Grunnen til pausen er at VES ikke depolariserer sinusknuten, som derfor fortsetter med sin egen aktiveringsfrekvens. Dermed blir RR-intervallet mellom det siste slaget før VES og det første slaget etter, dobbelt av RR-intervallet ved den foregående sinusrytmen. Pasientene kjenner det første normale slaget etter VES best siden pausen medfører bedre fylling og dermed «post-systolisk potensiering». Denne effekten er kraftigst i friske hjerter.



Figur 1. VES gjenkjennes i EKG som et prematurt QRS-kompleks uten forutgående P-bølge som er breddeforøket og har annen konfigurasjon enn supraventrikulære slag. VES etterfølges oftest av en pause. A) VES fra fokus i venstre ventrikkel, B) VES fra fokus i høyre ventrikkel (Ill. ved A. K. Stokke 2015).

VES kan oppstå fra alle de tre prinsipielle mekanismene for takyarytmier: automati, trigget aktivitet og reentry-fenomener. En grunnleggende forståelse av disse mekanismene er til hjelp for forståelsen av VES i forskjellige kliniske tilstander og situasjoner. For innføring i basal og klinisk elektrofysiologi og arytmologi anbefales bøkene til hhv. Donald M. Bers (Excitation-Contraction Coupling and Cardiac Contractile Force, 2001) og Antoni Bayes de Luna (Clinical arrhythmology, 2011).

Automati

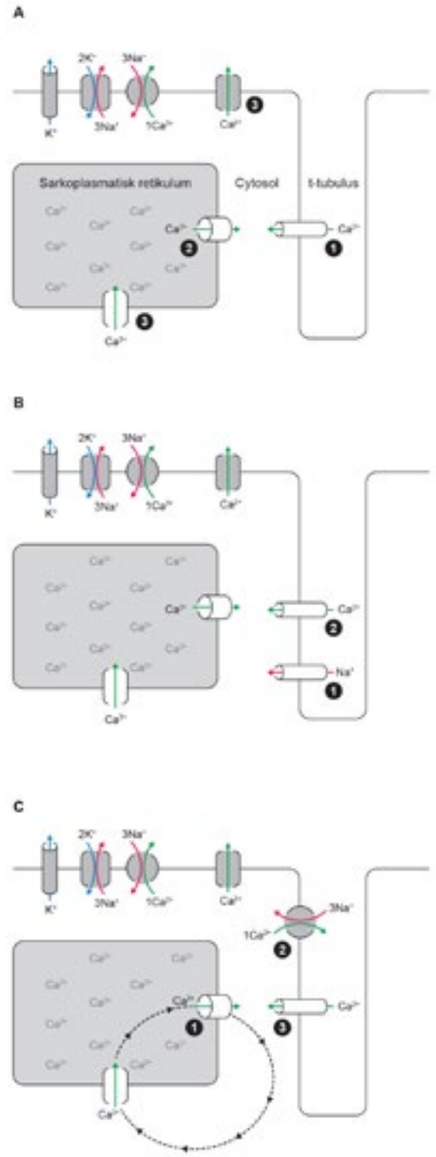
Automati er mekanismen som gir sinusknuten dens pacemakeregenskaper. Også annet vev i hjertet har latente pacemakeregenskaper, men disse «latente pacemakerne» undertrykkes av aktivering fra sinusknuten. Mekanismene for automati er sannsynligvis de samme for alle vevstyper med latente pacemakeregenskaper, men med forskjellig aktiveringsfrekvens i forskjellige celler. Celler i andre deler av hjertet enn sinusknuten kan overta aktiveringen av hjertet hvis de får en høyere aktiveringsfrekvens. Dette kalles abnorm eller unormal automati. Figur 2 beskriver hvordan normal ionehomeostase i kontraktile hjertemuskelceller skiller seg fra de to mekanismene som kan bidra til automati i nodale celler og ved patologiske tilstander også i annet vev.

Proteinene som er involvert i ionesyklus ved automati kan påvirkes av sympatisk aktivitet. Dermed kan aktiviteten i det autonome nervesystemet regulere aktiveringsfrekvensen i pacemakercellene. De samme proteinene er imidlertid også følsomme for hypoksi og iskemi. Slik kan celler i iskemisk vev få en aktiveringsfrekvens som er høyere enn sinusknutens, og føre til prematur aktivering, altså VES. Dette antas å være en av mekanismene for VES og idioventrikulær rytme i den tidlige fasen av akutt koronarsyndrom og etter reperfusjon. I ventriklene er det spesielt purkinjefibrene som kan utvikle slik aktivitet.

Trigget aktivitet

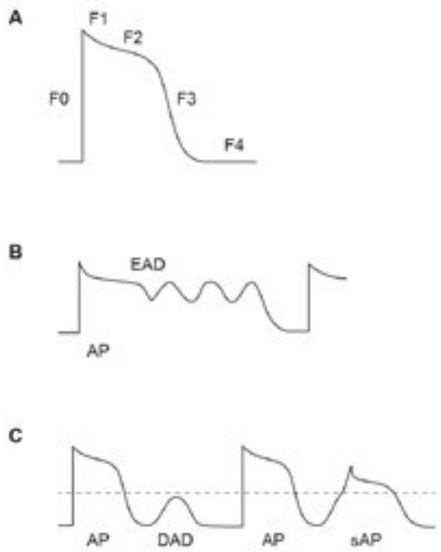
Trigget aktivitet skyldes ikke pacemakeregenskaper, men avhenger av den forutgående aktiveringen av cellene. Relasjonen til den forutgående aktiveringen er imidlertid kompleks, og forskjellige mekanismer kan antagelig spille en rolle ved trigget aktivitet utløst av hhv. takykardi og bradykardi (1). I motsetning til den gradvise depolariseringen som er grunnlaget for automati, ses trigget aktivitet som en relativt rask depolarisering i repolariseringsfasen (fase 2 og 3) eller hvilefasen (fase 4) av aksjonspotensialet (figur 3A). Depolarisering i repolariseringsfasen kalles tidlige etterdepolariseringer og ses spesielt i situasjoner med forlenget aksjonspotensial og dermed lang QT-tid (figur 3B). Dette kan f.eks. illustreres av Timothy-syndrom som skyldes mutasjoner i L-type Ca^{2+}-kanalen og medfører både lang QT-tid, tidlige etterdepolariseringer og ventrikulære arytmier.

Mekanismen for depolarisering i hvilefasen av aksjonspotensialet (sene etterdepolariseringer, figur 3B) avhenger av andre proteinene. Normalt skal Ca^{2+} strømme ut av det sarkoplasmatiske retikkelet når cellen aktiveres av sinusstyrte impulser (figur 2A). Ca^{2+}-frislippskanalen i retikkelet, RyR2, kan imidlertid bli dysfunksjonell pga. iskemi, sympatisk aktivitet eller mutasjoner. Slike faktorer kan endre aktiviteten til RyR2 og føre til at Ca^{2+} strømmer ut også i fase 4 av aksjonspotensialet. Slik unormal Ca^{2+}-frigjøring kan resultere i VES ved iskemi og reperfusjon, men illustreres tydeligst ved katekolaminerg polymorf ventrikkeltakykardi (CPVT). RyR2-mutasjonene



Figur 2. A) Hovedkomponenter i normal ionesyklus i ventrikkelmuskelceller. 1. Ved depolarisering av cellemembranen åpner L-type Ca^{2+}-kanal og slipper en liten mengde Ca^{2+} inn i cytosol. 2. Ca^{2+} binder til Ca^{2+}-frislippskanalen RyR2, som dermed åpner og slipper en større mengde Ca^{2+} ut i cytosol. Ca^{2+} binder til myofilamentene og leder til kontraksjon. 3. For relaksasjon tas Ca^{2+} tilbake opp i det sarkoplasmatiske retikkelet og pumpes ut av cellen. B) Automati ved ivabradin-følsom «funny current», også kalt «pacemakerstrøm». 1. Pacemakerstrømmen leder kationer inn i cellen og leder til langsom depolarisering av cellemembranen inntil 2. terskelverdien for aksjonspotensialet nås, f.eks. ved aktivering av L-type Ca^{2+} kanal. C) Automati ved «Ca^{2+}-klokke». 1. Ca^{2+} lekker fra det sarkoplasmatiske retikkelet, og 2. utveksles med Na^{+}. Dette medfører en netto innstrømming av positive ladninger i cellen og kan til slutt 3. depolarisere cellen tilstrekkelig til aktivering av f.eks. L-type Ca^{2+}-kanal. Frekvensen av slik aktivering vil avhenge av frigjøring og reopptak av Ca^{2+} i det sarkoplasmatiske retikkelet (stiplet sirkel) (Ill.ved A. K. Stokke 2015).

i denne sykdommen medfører lekkasje av Ca^{2+} i fase 4, etterdepolariseringer og hyppige VES under fysisk aktivitet.

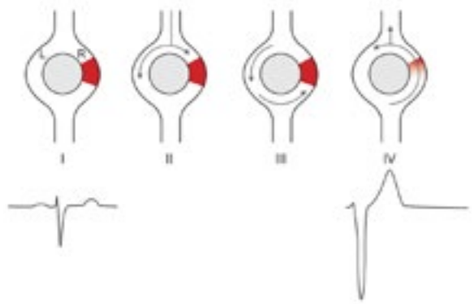


Figur 3. Trigget aktivitet. A) Fasene i ventrikkelcellenes aksjonspotensial. B) Tidlige etterdepolariseringer (early afterdepolarisations, EADs) oppstår typisk ved forlenget aksjonspotensial i fase 2 eller 3. C) Sene etterdepolariseringer (delayed afterdepolarisations, DADs) oppstår i fase 4 og kan utløse aksjonspotensialer hvis de når terskelverdien (stiplet linje). (Ill. ved A. K. Stokke 2015).

Både automati og trigget aktivitet er fenomener på cellenivå. Den relativt svake strømmen som oppstår fra enkeltceller vil ikke kunne aktivere hele myokard slik man ser ved VES. Forsøk med data fra kaninhjerter anvendt i matematiske modeller viser at i størrelsesorden 800 000 celler må depolarisere synkront for å aktivere myokard (2). Når man endret modellen slik at den etterliknet myokard ved uttalt hjertesvikt ble dette imidlertid redusert til ca. 4000 celler. Sympatisk stimulering synkroniserer også prosessene som fører til sene etterdepolariseringer i flere celler. Dermed øker sannsynligheten for at trigget aktivitet inntreffer samtidig i et tilstrekkelig antall celler til å gi VES.

Reentry

Reentry-fenomener skyldes at forskjellige områder av myokard leder impulser med forskjellig hastighet eller med forskjellig refraktærperiode. Dermed oppstår muligheten for at impulser som på et gitt tidspunkt ledes i ett område av myokard, danner en sluttet krets med et annet område som kan aktiveres på et senere tidspunkt (figur 4). Dette er antagelig den vanligste mekanismen for arytmi etter etablering av arrvev som følge av infarkt og kan involvere ledningssystemet eller deler av myokard. Arrvev eller strukturelle endringer av myokard medfører permanent endret ledningshastighet og således et statisk substrat for reentrykretser. Substratet kan imidlertid også være dynamisk som følge av variasjoner i ionekanalaktivitet, elektrolyttforstyrrelser, iskemi m.m.



Figur 4. Reentrykretser betinget av forskjellig ledningshastighet. Område «R» i figuren har langsommere ledning enn område «L». Dermed er R refraktær lengre enn L. Når refraktærperioden er overstått, kan man imidlertid risikere at impulser som har passert gjennom område L, kan passere retrograd gjennom og dermed initiere en reentrykrets. (Ill. ved A. K. Stokke 2015).

Sykdom forårsaket av VES

VES kan initiere vedvarende ventrikkeltakykardier. Bayes de Luna hevder t.o.m. at «de fleste» ventrikkeltakykardier startes av en VES. Utfordringen ligger imidlertid i å forutsi hvor sannsynlig dette er for den enkelte pasienten. Risikoen for at VES trigger en vedvarende arytmi avhenger av statiske og dynamiske substrater for reentrykretser. Den høye risikoen for ventrikkeltakykardi og plutselig død ved alvorlig hjertesvikt illustrerer dette: Hjertesvikt medfører endringer i ionekanalekspresjon og -aktivitet, endret cellulær og ekstracellulær ionehomeostase samt regional iskemi og fibrose. Dermed øker sannsynlighet for både automatisme og trigget aktivitet samtidig som både statiske og dynamiske substrater for reentrykretser er til stede.

De senere årene har man blitt oppmerksom på at VES også kan forårsake svekket kontraktil myokardfunksjon. Sannsynligvis er dette kun relevant ved en vedvarende svært høy frekvens av VES, dvs. 10 000 - 20 0000 VES per døgn (3). Den kausale sammenhengen mellom en såpass høy frekvens av VES og svekket kontraktil funksjon ble overbevisende dokumentert i et forsøk med hunder utsatt for pacemakerstimulerte VES i bigemini (4). Etter 12 uker med slik stimulering var venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon redusert med 45 %. Dette var imidlertid fullt reversibelt etter 4 uker når pacemakeren ble slått av og hundene returnerte til sinusrytme. Tilsvarende funn er gjort hos pasienter etter vellykket ablasjon for svært hyppige VES (5). Mekanismen for slik «VES-indusert kardiomyopati» er ikke klarlagt, men involverer sannsynligvis uhensiktsmessig hemodynamikk, lokalt strekk og dyssynkroni i myokard, endret ekspresjon og aktivitet av ionekanaler og metabolske forandringer. Hvorvidt dette fenomenet er det samme som takykardi-indusert kardiomyopati, er omdiskutert.

Risiko

Som isolert fenomen i EKG kan VES være en tilfeldig observasjon uten symptomer, en forklaring på palpitasjoner uten prognostisk betydning, en markør for hjertesykdom, en årsak til kardiomyopati eller en potensiell trigger for maligne arytmier. Kliniske data gir oss til en viss grad støtte for å identifisere gruppen hvor VES kun ses som et tilfeldig funn eller gir palpitasjoner uten prognostisk betydning. Ved mistanke om VES som uttrykk for annen hjertesykdom, bør dette avklares på vanlig måte, mens risikoen for VES-indusert kardiomyopati kan vurderes ut fra frekvensen av VES.

Begrepet «hyppige VES» brukes ofte og kan være inngangsporten til utredning eller behandling. Dette begrepet indikerer imidlertid en kvantitativ tilnærming som har dårlig dekning i litteraturen. For friske unge siteres ofte mer enn 50 VES per døgn som hyppig basert på Holteropptak fra en liten gruppe amerikanske studenter på 70-tallet (6). Senere studier har vist at hyppigheten av VES varierer med kjønn, alder og sykdomsstatus (7). VES er et vanlig fenomen også hos «hjertefriske», og normalvariasjonen for antall VES per døgn er sannsynligvis stor. Selv i en gruppe pasienter med normal arbeidsbelastning, ekkokardiografi, høyre- og venstrekateterisering samt koronarangiografi hadde 39 av 101 mer enn 1 VES ved 24-timers Holter-registrering, mens 4 av 101 hadde mer enn 100 VES (7).

Et annet problem har vært å avklare hvorvidt VES i seg selv kan brukes som en selvstendig risikofaktor for sykdom og død. En metodemessig meget godt utført meta-analyse publisert i 2013, fant at i den «generelle befolkningen» uten kjent hjertesykdom, er hyppige VES assosiert med økt risiko for plutselig hjertedød (8). En svakhet ved denne studien er imidlertid for det første at de 11 studiene som ble inkludert i analysen, definerte hyppige VES forskjellig, og for det andre at ingen av studiene ekskluderte pasienter med hjertesykdom på annen måte enn ved anamnese. En annen meta-analyse konkluderer på samme måte at hyppige VES nok er en risikofaktor for kardiovaskulær død, men om dette egentlig skyldes underliggende hjertesykdom vites ikke (3). Én studie som kun inkluderte pasienter med normal ekkokardiografi og arbeidsbelastning, fant ingen assosiasjon mellom VES og død uansett årsak etter gjennomsnittlig 6,5 års oppfølging (9).

I forhold til den noe uavklarte betydningen av VES som isolert fenomen i hvile eller under Holter-monitorering hos personer uten kjent hjertesykdom, er det bedre dokumentert at VES som fremprovoseres under eller etter belastning, har prognostisk betydning. Jouven et al. inkluderte menn mellom 42 og 53 år uten kjent hjertesykdom basert på anamnese og EKG (10). Forekomst av to eller flere VES i serie eller mer enn 10 % VES i løpet av en 30 sekunders periode under AKG eller i recoveryfasen ble definert som hyppige VES. I løpet av en oppfølgingsperiode på 23 år hadde menn med hyppige VES en 2,7 ganger høyere risiko for død av kardiovaskulær årsak sammenliknet med dem som ikke hadde slike VES. VES eller ventrikulære takykardier i recoveryfasen etter AKG som prediktor for død uansett årsak ble også gjenfunnet i en annen studie (11).

Flere grupper av pasienter med etablert hjertesykdom har økt hyppighet av VES, men sammenhengen med kardiovaskulær død og plutselig død er dårlig dokumentert. Pasienter med strukturell hjertesykdom har økt mortalitet sammenliknet med hjertefriske, og hvorvidt VES er et uttrykk for graden av patologi eller i seg selv har prognostisk verdi, er i stor grad ukjent. F.eks. har pasienter med hypertensjon og venstre ventrikkelhypertrofi ved ekkokardiografi flere VES enn hypertensive pasienter uten hypertrofi (12), men den kausale sammenhengen og prognostiske verdien er usikker. Også pasienter med hypertrofisk kardiomyopati har høy forekomst av VES, men heller ikke for disse pasientene har VES noen etablert prediktiv verdi (13).

Lown og Wolfs velkjente hierarkiske inndeling av VES stammer fra observasjoner på 60-tallet av økt forekomst av VES og plutselig død i akuttfasen etter hjerteinfarkt, men har ikke blitt validert senere. Senere studier fant også en assosiasjon mellom VES i kronisk fase etter infarkt og mortalitet (14), men dette er ikke bekreftet etter innføring av standard invasiv revaskularisering, ACE-hemmere og betablokkere. For pasienter med etablert kronisk hjertesvikt synes imidlertid forekomsten av VES å være en prediktor for kardiovaskulær død også i nyere studier, selv etter statistisk justering for ejeksjonsfraksjon og bruk av betablokker (15).

Utredning

Utredning med utgangspunkt i VES må på den ene siden skille symptomfrie pasienter fra pasienter med symptomer som kan tilskrives VES, og på den andre siden skille hjertefriske pasienter fra pasienter med hjertesykdom (tabell 1). Anamneseopptaket bør søke å avdekke familiær disposisjon for iskemisk hjertesykdom, kardiomyopatier og plutselig død. Det er også viktig å spørre om epilepsi i nær familie siden kardielle synkoper kan ha blitt mistolket som epileptiske anfall. Noen ionekanalsykdommer disponerer også for både epilepsi og arytmi. Videre bør pasientens egne symptomer gjennomgås på alminnelig vis, dvs. palpitasjoner, nærsynkoper, synkoper, brystsmerter, dyspné etc.

Ofte blir VES observert i 12-avlednings-EKG eller ved korte rytmeopptak. 12-avlednings-EKG i hvile hører uansett med for alle pasienter for å identifisere tegn til iskemi, strukturell hjertesykdom, eller kanalopatier. Enkeltstudier har vist at korte observasjonsperioder (minutter) kan si noe om frekvensen av VES over en lengre periode (døgn) (16), og andre frekvensbaserte parametere enn døgnregistrering kan også ha tilleggsverdi. De fleste studier har likevel brukt opptak over 24 timer. Frekvensen av VES varierer gjennom døgnet, og 24-timers Holter-registrering gir en mulighet for å assosiere VES med aktivitet. Man bør registrere relasjonen mellom VES og egenrapporterte

symptomer og sammenhengen mellom VES, aktivitet og hjertefrekvens. Dessuten bør antall VES per døgn registreres, VES-morfologien beskrives som uttrykk for ett eller flere *foci* og koblingsintervallet til forutgående sinusslag bemerkes. Frekvensen bør vurderes ut fra pasientens alder (7), men generelt sier den lite i seg selv med mindre frekvensen når et nivå som kan indikere risiko for VES-indusert kardiomyopati, dvs 10 000-20 000 per døgn (3).

Med opplysninger fra anamnese, 12-avlednings-EKG og 24-timers-Holter-registrering kan man korrelere evt. symptomer til VES, og gjøre en vurdering av risikoen for at det foreligger hjertesykdom eller om VES er registrert som et isolert fenomen hos en hjertefrisk pasient. Terskelen bør være lav for å supplere med ekkokardiografi for ytterligere å minske sannsynligheten for strukturell hjertesykdom, spesielt ved symptomgivende VES, høy frekvens av VES for alder eller ved mistanke om strukturell eller iskemisk hjertesykdom ut fra anamnese eller funn. I tillegg til ekkokardiografi er AKG eller annen stressbelastning ofte relevant, både for å sannsynliggjøre iskemi, men også for å avdekke evt. belastningsutløste VES eller andre arytmier.

Som beskrevet tidligere foreligger det ingen dokumentasjon for hvilken negativ prediktiv verdi normale funn ved slik utredning egentlig representerer mht. plutselig død som følge av ventrikulær arytmi utløst av VES. Den kvantitative diagnostiske verdien er derfor i realiteten knyttet til sannsynligheten for f.eks. iskemisk hjertesykdom vurdert ut fra alminnelige retningslinjer, eller hypertrofi i EKG som har 90 % positiv prediktiv verdi for hypertrofi ved ekkokardiografi. Ved funn som tyder på underliggende hjertesykdom bør videre utredning målrettes, f.eks. med MR ved mistanke om arytmogén høyre ventrikkelkardiomyopati (ARVC) eller genetisk rådgivning og evt. -testing ved familieanamnese som tyder på arvelige kardiomyopatier eller ionekanalsykdommer.

Tabell 1. Artikkelforfatterens forslag til utredning og risikostratifisering av pasienter med VES. Grønn representerer pasienter med relativt sett laveste risiko, gul intermediær risiko og rød høyeste risiko.

- Anamnese (palpitasjoner, synkope, nærsynkope, utløsende situasjoner)
- Medikamenter, rusmidler
- Familiehistorie (plutselig død, synkoper, epilepsi, «krybbedød»)
- EKG (PR-tid, deltabølge, QTc-tid, Brugadamønster, hypertrofi, epsilonbølge)
- Blodprøver (elektrolytter, troponin T, proBNP)

Friske	Iskemisk hjertesykdom Hjertesvikt	Arvelig/medfødt hjertesykdom
24 timers EKG 1. Verifisering av diagnose og ev. relasjon til symptomer, 2. Antall (i f.h.t. alder), 3. monomorfe vs polymorfe VES, andre arytmier, 4. Relasjon til hjertefrekvens og aktivitet		
Ekkokardiografi Systolisk og diastolisk funksjon, tegn på strukturell hjertesykdom		
Arbeids-EKG Økende VES under belastning eller i recoveryfasen, relasjon til hjertefrekvens		
Friske med få og/eller monomorfe VES og uten VES ved arbeids-EKG		
	Iskemisk hjertesykdom eller hjertesvikt – nyoppdaget	**Arvelige** – sterk mistanke (LQTS, BS, WPW, HCM, ARVC, CPVT)
Friske symptomatiske med hyppige VES eller ved arbeids-EKG	**Iskemisk hjertesykdom eller hjertesvikt** med hyppige VES eller ved arbeids-EKG	**Arvelige** med hyppige VES, eller ved arbeids-EKG
• Oppfølging • Ev. betablokker (eller kalsiumantagonist) for symptomlette	• Optimal medikamentell og invasiv behandling, inkl. maksimal tolerert betablokkerdose • Vurdering av ICD-indikasjon	• Betablokker (ikke ved BS) • Genetisk utredning

Forkortelser: **LQTS** lang QT-tid syndrom; **BS** Brugada syndrom; **WPW** Wolf-Parkinson-White; **HCM** hypertrofisk kardiomyopati; **ARVC** Arytmogen høyre ventrikkelkardiomypati; **CPVT** katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi

Behandling

Behandling av VES har vært et kontroversielt tema siden CAST-studien på 1980-tallet. Studien inkluderte pasienter som hadde gjennomgått hjerteinfarkt og hadde svekket venstre ventrikkelfunksjon. I en gruppe pasienter hvor flekainid eller enkainid effektivt reduserte frekvensen av VES var mortaliteten høyere enn i en tilsvarende gruppe som ble behandlet med placebo. Studien illustrerte den proarytmiske effekten av antiarytmika og var avgjørende for hvordan senere kliniske studier har definert primære endepunkter. Siden har CAST-resultatene imidlertid også blitt brukt som argument mot en kausal sammenheng mellom VES og arytmidød, selv om studien ikke var designet til å besvare et slikt spørsmål. Videre er det verdt å merke seg at en senere subgruppeanalyse viste at pasienter hvor VES ble redusert med kombinasjon av betablokker og flekainid faktisk hadde redusert arytmidød. Det foreligger fortsatt ingen studie som har vist at å redusere frekvensen av VES forebygger arytmidød. En konsensusrapport fra hjerterytmeforeningene i Asia, USA og Europa publisert i 2014 anbefaler kun behandling av VES for symptomlette eller hvor svært høy frekvens av VES antas å være årsak til redusert venstre ventrikkelfunksjon. For symptomlette anbefales forsøk med betablokker eller kalsiumantagonist, selv om dokumentasjon for slik behandling mangler. En studie som inkluderte pasienter med et svært høyt antall VES med venstre grenblokksmønster og inferior akse, altså forenlig med fokus i høyre utløpstraktus, viste at atenolol reduserte antall VES (17). Placebo ga imidlertid like god symptomlindring. En annen studie differensierte pasienter på bakgrunn av relasjonen mellom VES og forutgående RR-intervall (18). Nadolol reduserte frekvensen av VES hos alle pasienter med takykardiutløste VES (gjennomsnittlig 88 % reduksjon), mens en slik effekt ble observert hos færre pasienter som ikke hadde en tydelig eller blandet relasjon mellom hjertefrekvens og VES, og hos enda færre pasienter med bradykardiutløste VES. Det er likevel viktig å huske at mange pasienter med hyppige VES har annen indikasjon for farmakologisk behandling som kan redusere antall VES, f.eks. betablokker ved strukturell hjertesykdom, iskemisk hjertesykdom eller ionekanalsykdommer. Radiofrekvensablasjon for VES brukes som et alternativ til medikamentell behandling hos utvalgte pasienter, og et stadig stigende antall publikasjoner om denne indikasjonen foreligger etter beskrivelsen av VES-indusert kardiomyopati. Den nevnte internasjonale konsensusrapporten anbefaler ablasjon til «utvalgte pasienter» som forblir svært symptomplaget over tid eller hvor et høyt antall VES forbindes med svekket venstre ventrikkelfunksjon. En meta-analyse av 15 studier hvor ablasjon ble utført for svært hyppige VES viste at ablasjon ofte hadde varig effekt med bedret venstre ventrikkelfunksjon, spesielt hos pasienter med klart redusert ejeksjonsfraksjon før ablasjonen (19). Kun tre av de inkluderte studiene var prospektive, og det foreligger ingen randomiserte studier av effekten av ablasjon. En publikasjon av retrospektivt analyserte data fra Mayoklinikken presenterer resultater av både farmakologisk behandling og ablasjon (20). Studiedesignet gjør at man skal være forsiktig med å trekke konklusjoner mht. sammenlikning av de to behandlingsstrategiene, men viser at en stor andel pasienter med mange VES per døgn kan hjelpes av begge strategier. Viktigere er kanskje differensieringen av pasientene på bakgrunn av grunnsykdom, kontraktil funksjon, fokus for VES og utprøving av flere forskjellige medikamenter, inkl. antiarytmika. Denne tankegangen bør åpne for mer differensierte spørsmål i fremtidige randomiserte studier og forhåpentlig mer målrettet og tilpasset behandling.

Oppsummering

VES er et svært vanlig fenomen som kan være godartet hos reelt hjertefriske, markere underliggende hjertesykdom eller i seg selv svekke hjertefunksjonen over tid. Klinikerens oppgave er å identifisere de pasientene som trenger behandling for underliggende hjertesykdom eller fordi frekvensen av VES i seg selv kan resultere i VES-indusert kardiomyopati. Utover dette er indikasjonen for behandling av VES per i dag kun avhengig av symptomplager. Likevel vet vi at VES ofte er utløsende hendelse for maligne arytmier og plutselig død. Fremtidig forskning må identifisere pasienter hvor VES og aspekter ved VES innebærer høy risiko for slike hendelser, og hvilken forebyggende behandling som er mest effektiv for disse utvalgte pasientene.

Referanser

1. Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, Passantino A, Totaro P, Forleo C, et al. Heart rate dependency of premature ventricular contractions: Correlation between electrocardiographic monitoring and exercise-related patterns. Eur Heart J 1997;18:1642-8.
2. Xie Y, Sato D, Garfinkel A, Qu Z, Weiss JN. So little source, so much sink: requirements for afterdepolarizations to propagate in tissue. Biophys J 2010;99:1408-15.
3. Lee GK, Klarich KW, Grogan M, Cha YM. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: a treatable condition. Circ Arrhythm Electrophysiol 2012;5:229-36.
4. Huizar JF, Kaszala K, Potfay J, Minisi AJ, Lesnefsky EJ, Abbate A, et al. Left ventricular systolic dysfunction induced by ventricular ectopy: a novel model for premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. Circ Arrhythm Electrophysiol 2011;4:543-9.
5. Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, Gupta SK, Liu TY, Alguire C, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. Heart Rhythm 2010;7:865-9.
6. Brodsky M, Wu D, Denes P, Kanakis C, Rosen KM. Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. Am J Cardiol 1977;39:390-5.
7. Kostis JB, McCrone K, Moreyra AE, Gotzoyannis S, Aglitz NM, Natarajan N, et al. Premature ventricular complexes in the absence of identifiable heart disease. Circulation 1981;63:1351-6.
8. Ataklte F, Erqou S, Laukkanen J, Kaptoge S. Meta-analysis of ventricular premature complexes and their relation to cardiac mortality in general populations. Am J Cardiol 2013;112:1263-70.
9. Kennedy HL, Whitlock JA, Sprague MK, Kennedy LJ, Buckingham TA, Goldberg RJ. Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular Ectopy. N Engl J Med 1985;312:193-7.
10. Jouven X, Zureik M, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Long-term outcome in asymptomatic men with exercise-induced premature ventricular depolarizations. N Engl J Med 2000;343:826-33.
11. Frolkis JP, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. N Engl J Med 2003;348:781-90.
12. Messerli FH, Ventura HO, Elizardi DJ, Dunn FG, Frohlich ED. Hypertension and sudden death. Increased ventricular ectopic activity in left ventricular hypertrophy. Am J Med 1984;77:18-22.
13. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, Maron BJ. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2005;45:697-704.
14. Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. Circulation 1984;69:250-8.
15. Le VV, Mitiku T, Hadley D, Myers J, Froelicher VF. Rest premature ventricular contractions on routine ECG and prognosis in heart failure patients. Ann Noninvasive Electrocardiol 2010;15:56-62.
16. Evenson KR, Welch VL, Cascio WE, Simpson RJ, Jr. Validation of a short rhythm strip compared to ambulatory ECG monitoring for ventricular ectopy. J Clin Epidemiol 2000;53:491-7.
17. Krittayaphong R, Bhuripanyo K, Punlee K, Kangkagate C, Chaithiraphan S. Effect of atenolol on symptomatic ventricular arrhythmia without structural heart disease: a randomized placebo-controlled study. Am Heart J 2002;144:e10.
18. Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, Totaro P, Di MM, Rizzon P. Holter-guided identification of premature ventricular contractions susceptible to suppression by beta-blockers. Am Heart J 1996;131:508-15.
19. Zang M, Zhang T, Mao J, Zhou S, He B. Beneficial effects of catheter ablation of frequent premature ventricular complexes on left ventricular function. Heart 2014;100:787-93.
20. Zhong L, Lee YH, Huang XM, Asirvatham SJ, Shen WK, Friedman PA, et al. Relative efficacy of catheter ablation vs antiarrhythmic drugs in treating premature ventricular contractions: a single-center retrospective study. Heart Rhythm 2014;11:187-93.

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 bevisstheт, 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/0915/0222

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/0915/0222

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)

Nye behandlingsalternativer ved primær skleroserende cholangitt

Primær skleroserende cholangitt er en kronisk inflammasjonstilstand i de store gallegangene. Cholangiocarcinom rammer 10-15% av pasientene. Etter lang tid pågår det nå flere intervensjonsstudier som kan gi håp om nye behandlingsmodaliteter.

Av Johannes Espolin Roksund Hov, forsker PhD, Norsk senter for PSC og Seksjon for gastromedisin, Avdeling for transplantasjonsmedisin, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet.

Johannes Espolin Roksund Hov

Innledning

Primær skleroserende cholangitt (PSC) er en kronisk progredierende inflammasjonstilstand i de store gallegangene (1). PSC rammer en overvekt av menn (2:1 ratio) og debuterer med en median alder på 30-40 år. Insidens og prevalens er henholdsvis omkring 1 og 10 per 100.000 i Nord-Europa.

PSC er antatt å ha en delvis autoimmun genese. Det er en viss økt forekomst hos førstegradsslektninger (ca. x10 risiko hos søsken sammenlignet med den generelle befolkningen). Opptil 80% av pasientene har samtidig inflammatorisk tarmsykdom. En fryktet komplikasjon er cholangiocarcinom, som rammer 10-15% av pasientene og er vanskelig å diagnostisere og behandle.

Sykdomsforløpet ved PSC er høyst variabelt, men median transplantasjonsfri overlevelse er omtrent 10-15 år. Det er ingen medisinsk behandling tilgjengelig med dokumentert effekt på sykdomsprogresjonen. PSC var derfor inntil for få år siden den vanligste årsaken til levertransplantasjon i Norden (nå forbipassert av hepatocellulært carcinom). Levertransplantasjon er god behandling for sykdommen selv om en del får residiv av sykdommen. Før man kommer til transplantasjonsstadiet, består fundamentet i den kliniske oppfølgingen av cancerscreening og symptomatisk behandling (mot kløe, bakterielle cholangitter, smerter). I tillegg, har endoskopisk behandling av symptomgivende gallegangsstenoser, en viktig rolle i faser med klinisk forverring.

Ursodeoxycholsyre (UDCA, bjørnegallesyre) er allment akseptert i behandlingen av primær biliær cirrhose (som rammer de minste gallegangene) og har derfor blitt forsøkt i utstrakt grad og økende doser også ved PSC. Den så langt største studien ble gjennomført over 5 år i Skandinavia med 17-23 mg/kg/dag og viste en ikke-signifikant trend mot effekt. Ved forsøk med enda høyere doser (28-30 mg/kg) ved Mayo-klinikken måtte imidlertid studien avbrytes da forekomsten av endepunkter i intervensjonsarmen var høyere enn i placebo-armen, sannsynligvis p.g.a. toksiske metabolitter (2). Medikamentets rolle som sykdomsmodifiserende terapi er nå ikke helt avklart. Amerikanske guidelines fraråder bruk, mens det i Europa åpnes for bruk i moderate doser. Ursodeoxycholsyre kan imidlertid uansett ha en rolle som symptomatisk behandling (mot for eksempel kløe, gallesten).

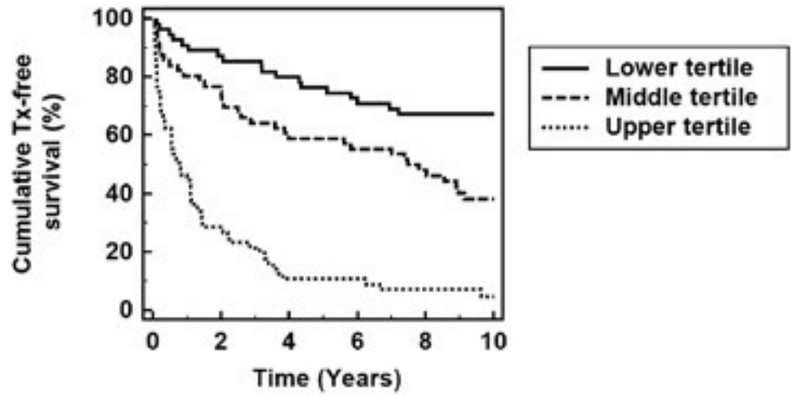
Etter lang tid uten tegn til nye alternativer på behandlingsfronten, er det nå internasjonalt vesentlig større interesse for ny behandling ved PSC. Minst 10 intervensjonsstudier er nå registrert som aktive i clinicaltrials.gov, primært fase 2 studier. Behandlingsalternativene som forsøkes er i stor grad basert på ny kunnskap og teorier om patogenesen ved sykdommen fremkommet gjennom basalforskning. En gjennomgang av disse (en ikke komplett oversikt er gitt i tabell 1) representerer sånn sett en liten innføring i mulige sykdomsmekanismer ved PSC.

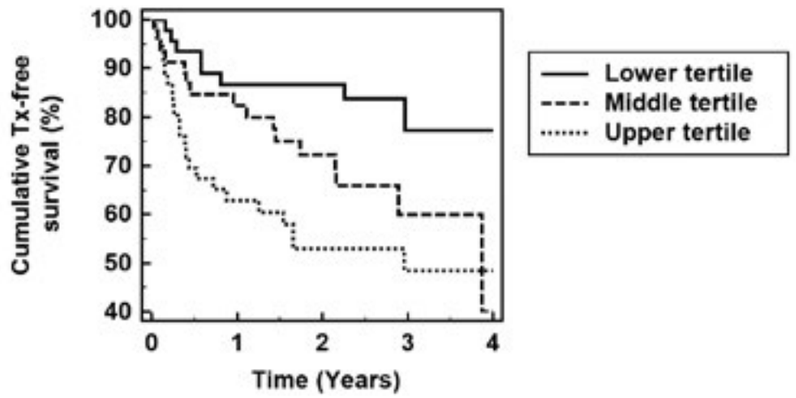
Tabell 1. Eksempler på medikamenter som forsøkes ved primær skleroserende cholangitt

SUBSTANS	ANGREPSMÅL	TYPE	VIRKNINGSMEKANISMER
Immunmodulering			
Vedolizumab	Anti-alpha4beta7 integrin	Monoklonalt antistoff	Hemmer adhesjon og dermed migrasjon av tarmspesifikke T-celler til tarm og lever
BTT1023	Vascular adhesion protein 1	Monoklonalt antistoff	Hemmer adhesjon av leukocytter til endotel og dermed migrasjon til inflammert område
Gallesyrebehandling			
24-nor-ursodeoxycholsyre	Uavklart	Derivat av ursodeoxycholsyre	Multiple inkludert økt bikarbonatutskillelse i galle
Obeticholsyre	Farnesoid receptor X (FXR)	Semi-syntetisk gallesyreanalog, FXR agonist	Aktiverer kjernereseptoren FXR som har en lang rekke metabolske effekter inkludert reduksjon i gallesyresyntesen.
LUM001	Apical sodium-dependent bile acid transporter (ASBT)	ASBT inhibitor	Hemmer reabsorpsjon av gallesyrer i terminale ileum og bryter dermed det enterohepatiske kretsløp
Fibrosebehandling			
Simtuzumab	Lysyl oxidase-like 2 (LOXL2)	Monoklonalt antistoff	Hemmer enzymet LOXL2 som er viktig for krysslinking av kollagen

Immunmodulerende behandling

Selv om vi regner PSC som en autoimmun sykdom, har det vært lite effekt av tradisjonell immunsuppressiv behandling. For å initiere eller delta i inflammasjonsprosesser, er T-cellene avhengige av å binde seg





Figuren viser overlevelse uten levertransplantasjon fra blodprøvetaking, kategorisert i henhold til tertiler av serumprøven ELF (enhanced liver fibrosis test), i to uavhengig paneler norske PSC pasienter (n=167 til venstre n=138 til høyre). Høy ELF er assosiert med klart verre forløp. ELF er en kommersielt tilgjengelig kombinasjon av serum metalloproteinase 1 (TIMP-1), amino-terminal propeptid av type III procollagen (PIIINP) og hyaluronsyre. Figuren er hentet fra Vesterhus og Hov et al. (6) og trykket med tillatelse fra forlaget (John Wiley and Sons).

til adhesjonsmolekyler i endotelet og migrere ut av karet. T-celler som aktiveres, begynner å uttrykke integriner, en slags adressemolekyler som kun binder adhesjonsmolekyler uttrykt i vevet der de ble aktivert. Dette gjør at de vil resirkulere til, og overvåke vevet der de initialt ble aktivert.

En sentral teori om relasjonen mellom tarm og lever i PSC baserer seg på observasjoner i PSC-lever av T celler aktivert i tarm, noe som normalt ikke skal forekomme (3). Medikamentet vedolizumab binder seg til et tarmspesifikt integrin på T-cellene og hemmer transport inn i tarmvevet og dermed inflammasjon ved for eksempel ulcerøs kolitt. Ettersom det er samme integrin-adhesjonsmolekyl-par som ses ved PSC er det et godt rasjonale for antiinflammatorisk behandlingsforsøk med dette prinsippet. Tilsvarende kan hemming av andre adhesjonsmolekyler i leveren tenkes å ha positive effekter (tabell 1).

Gallesyrebehandling

Galle er toksisk, men galleveiene og tarmen evner å beskytte seg mot dette, blant annet ved bikarbonatsekresjon. En ledende hypotese er at problemer med "bikarbonatparaplyen" (4), et beskyttende basisk lag over gallegangsepitelet, kan være av betydning for sykdomsprogresjonen ved PSC. UDCA stimulerer nettopp denne, selv om stoffet har en rekke virkningsmekanismer. Kjemisk modifisert ursodeoxycholsyre, 24-nordeoxycholsyre, har hatt god effekt i dyremodeller og testes for tiden i en fase-2 studie hvor også norske pasienter deltar. Dette stoffet har blant annet enda mer potent choleretisk (gallestimulerende) effekt enn UDCA.

Opphopning av gallesyrer og endret gallesyresammensetning er også antatt å påvirke sykdomsprosessene ved PSC. Medikamenter som spesifikt hemmer reopptaket av gallesyrer i terminale ileum eller kjernereseptorer som er nøkkelspillere i gallesyrehomeostasen er derfor andre aktuelle angrepspunkter (tabell 1).

Fibrosebehandling

Fibrose er en sykdomsmekanisme som i vesentlig grad bidrar til organskade i PSC og andre inflammasjonstilstander. En sluttstadiumlever ved PSC er ikke bare karakterisert av cirrhose, men ikke minst også av et komplett sklerotisk og destruert galletre. Anti-fibrosemidler vil potensielt være av stor interesse ved PSC ettersom man i mange tilfeller kommer sent til behandling, fordi symptomer og dermed diagnosen først kommer for en dag etter en langvarig sykdomsprosess. Basal fibrose-forskning har identifisert enzymet lysyl oxidase like 2 (LOXL2) som sentralt i fibrosedannelse, og inhibering av dette som et mulig behandlingsprinsipp. For tiden testes anti-LOXL2 (simtuzumab) ut i over 200 PSC pasienter verden over.

Andre muligheter: arv og miljø

I store genetiske studier har vi sett at PSC dels overlapper med klassisk autoimmun sykdom (for eksempel med diabetes type 1 og dels med inflammatorisk tarmsykdom (5). Funn av nye risikogener for sykdom gir innsikt i hvilke biologiske mekanismer som er relevante for sykdomsutviklingen. Så langt er ikke ny behandling utviklet på bakgrunn av funnene, men man ser for seg at dersom to tilstander har overlappende biologi så kan også medikamenter som påvirker den ene også virke ved begge tilstandene. Såkalt "drug repurposing" kan dermed bidra til ny medikamentell behandling.

Et annet viktig spørsmål er om tarmfloraen har betydning for sykdomsprosessen i PSC. Det er vel kjent at bakteriell overvekt hos rotter kan gi skleroserende cholangitt og at antibiotika hindrer dette og dessuten forbedrer leverprøver hos PSC-pasienter. I pilotstudier har man sett en viss effekt av vancomycin, som kan tenkes å påvirke sykdommen både via tarmfloraen og indirekte ved immunmodulering. Utsikten til langtidsbehandling med resistensdrivende preparater er imidlertid lite attraktiv. Flere miljøer ser for seg at forsøk med for eksempel fecestransplantasjon kan drive feltet fremover.

Effektmål og studiedesign ved behandlingsstudier i PSC

Ikke bare mangler man god medisinsk behandling ved PSC, men mulighetene for å overvåke sykdomsaktivitet og effekt av behandling er også begrenset. Ordentlige studier med harde endepunkter (levertransplantasjon eller død) er svært tid- og ressurskrevende og krever mange pasienter. Det er derfor også nødvendig med gode surrogatendepunkter for å kunne gjøre adekvate pilotstudier. Vi har nylig vist at fibrosemarkøren ELF (enhanced liver fibrosis test) har lovende egenskaper som biomarkør i PSC (Figur 1) (6). En fersk ekspert-anbefaling utgående fra den internasjonale PSC-studiegruppen (www.ipscsg.org) fastslår at det mangler sterk evidens for gode surrogatmarkører i PSC, men at endepunkter basert på leverbiopsi og radiologi, i tillegg til vanlige leverprøver kan være av verdi (7). Videre forskning på dette feltet er av stor betydning.

Konklusjoner

Forskningsaktiviteten rundt PSC er betydelig større enn tidligere og det er lov å håpe at dette vil resultere i en eller flere nye behandlingsmodaliteter og en forbedret evne til å følge sykdomsstatus. I mellomtiden er det viktig å huske på at endoskopisk terapi kan være et effektivt alternativ i perioder med forverring av sykdommen, mens levertransplantasjon er god behandling når andre muligheter er oppgitt.

Referanser

1. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. Lancet. 2013;382(9904):1587-99.
2. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. Hepatology. 2009;50(3):808-14.
3. Adams DH, Eksteen B. Aberrant homing of mucosal T cells and extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Nat Rev Immunol. 2006;6(3):244-51.
4. Beuers U, Hohenester S, de Buy Wenniger LJ, Kremer AE, Jansen PL, Elferink RP. The biliary HCO(3)(-) umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. Hepatology. 2010;52(4):1489-96.
5. Liu JZ, Hov JR, Folseraas T, Ellinghaus E, Rushbrook SM, Doncheva NT, et al. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies nine new risk loci for primary sclerosing cholangitis. Nat Genet. 2013; 45(6):670-5.
6. Vesterhus M, Hov JR, Holm A, Schrumpf E, Nygard S, Godang K, et al. Enhanced liver fibrosis score predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis. Hepatology. 2015;62(1):188-97.
7. Ponsioen CY, Chapman RW, Chazouilleres O, Hirschfield GM, Karlsen TH, Lohse AW, et al. Surrogate endpoints for clinical trials in primary sclerosing cholangitis; review and results from an International PSC Study Group consensus process. Hepatology. 2015.

Hemming av PCSK9 – et nytt behandlingsprinsipp for å senke LDL-kolesterol

To nye kolesterolsenkende medikamenter, alirokumab (”Praluent”, Regeneron/Sanofi) og evolokumab (”Repatha”, Amgen), er nylig kommet på markedet i Norge/Europa og USA. Medisinene betegnes PCSK9-hemmere og senker LDL-kolesterol ved å binde seg til, og hemme virkningen av PCSK9-proteinet i blod.

Av Gisle Langslet, overlege, Lipidklinikken, Oslo Universitetssykehus

LDL-kolesterol og familiær hyperkolestrolemi

En viktig reguleringsmekanisme for LDL-kolesterol i blodet er opptaket av LDL-partikler i levercellene via LDL-reseptorer på overflaten av levercellene. Komplekset LDL-partikkel/LDL-reseptor tranporteres intracellulært hvor LDL-partikkelen brytes ned. LDL-reseptoren resirkuleres enten til celleoverlaten for ny tranport av LDL-partikler eller destrueres i lysosomene.

Familiær hyperkolesterolemi (FH) skyldes oftest en genfeil i LDL-reseptorgenet på kromosom 19 som fører til ikke-fungerende eller dårlig fungerende LDL-reseptorer. Ved heterozygot FH er 50% av LDL-reseptorene defekte og LDL-kolesterolnivået i blodet er omtrent dobbelt så høyt som normalt.

PCSK9-proteinet

Proteinet proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) ble beskrevet i 2003. Det viste seg å være en viktig regulator av LDL-reseptornivået. PCSK9 binder seg til LDL-reseptor i blodet og merker den for degradering i lysosomene (1, 2). LDL-reseptorer som ikke er bundet til PCSK9 blir resirkulert til celleoverflaten og brukt pånytt. Genet som kodet for PCSK9 finnes på kromosom 1 (3). Kort tid etter at PCSK9 ble beskrevet, ble det vist at ”gain of function” mutasjoner i PCSK9-genet forårsaker autosomal dominant hyperkolesterolemi, d.v.s. en ny variant av familiær hyperkolesterolemi (4). Det ble også funnet ”loss of function” mutasjoner i PCSK9 genet med lavere LDL-kolesterolnivå enn normalt (5). I kohortestudier over 15 år er det vist at bærere av ”loss of function” PCSK9-mutasjoner, som gir en moderat reduksjon i LDL-kolesterolnivå, hadde en relativ risikoreduksjon for koronar hjertesykdom på mellom 47 og 88% (6).. Den store forskjellen i risiko med en moderat forskjell i LDL-kolesterolnivå skyldes sannsynligvis at LDL-kolesterolnivået er lavt fra fødselen av.

Virkningsmekanisme

Økt PCSK9-nivå fører altså til redusert LDL-reseptoraktivitet og økt LDL-kolesterolnivå, mens redusert PCSK9-nivå fører til økt LDL-reseptoraktivitet og redusert LDL-kolesterolnivå.

De store legemiddelfirmaene skjønte raskt at hemming av PCSK9 kunne være en effektiv måte å senke LDL-kolesterolet på. De har utviklet monoklonale antistoffer, produsert i cellekulturer, som binder seg spesifikt til PCSK9 i blodet og inaktiverer proteinet.

Sanofi/Regeneron, Amgen og Pfizer har utviklet hver sine PCSK9-hemmere: alirokumab, evolokumab og bokocizumab. Alirokumab og evolokumab er godkjent av FDA og EMA, mens bocozizumab er i fase III utprøving og ennå ikke godkjent.

Fase II- og fase III-studier er gjort i populasjoner med vanlig hyperkolesterolemi og familiær hyperkolesterolemi, med koronarsykdom eller høy risiko for koronarsykdom, med og uten samtidig statin- og/eller ezetimib-behandling. Det er også gjort studier på personer med statin-intoleranse.

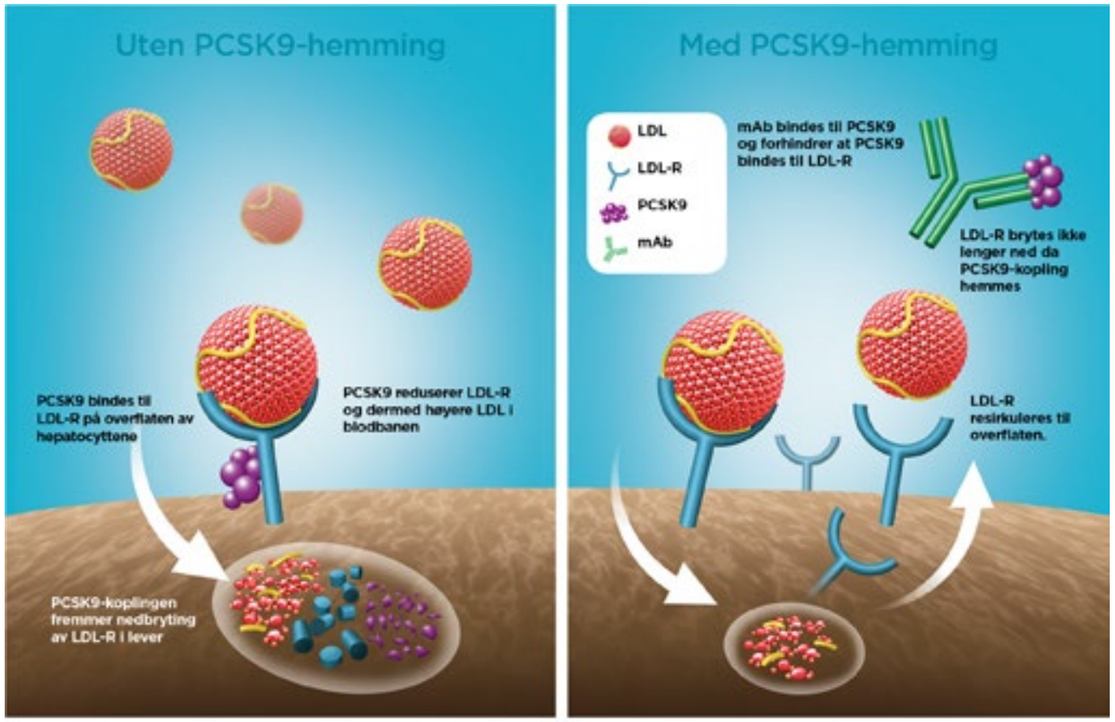
Lipideffekter

LDL-kolesterol reduseres med 50-60% i forhold til placebo, omtrent samme effekt ses ved ulike doseregimer, med og uten samtidig statinbehandling. I forhold til ezetimib senkes LDL med ca. 36%. HDL økes med ca 6%. Triglyserider reduseres noe variabelt fra 0-23%. Lipoprotein (a) (Lp(a)) reduseres 17-30%, noe som er overraskende da det antas at Lp(a) ikke tas opp av LDL-reseptorene. Mekanismen for Lp(a) reduksjonen er ukjent (7-9).

Bivirkninger

Ved FDA-vurdering i juni 2015 hadde 3340 personer blitt eksponert for alirocumab og 3946 personer for evolocumab i randomiserte studier av opptil 18 mndr. varighet (10, 11). Bortsett fra injeksjonsreaksjoner og kløe, som er registrert noe hyppigere (prevalens ca. 5%) blant dem som har fått virksom medisin, har det ikke vært vesentlig ubalanse i forekomst av bivirkninger mellom behandlingsgrupper og kontrollgrupper. De fleste injeksjonsreaksjoner har vært milde og har ikke ført til seponering av medikasjonen. Forekomst av myalgi og påvirkning på CK og transaminaser ser ut til å være lik i mellom behandlings- og kontrollgruppene. I to langtidsstudier med alirokumab og evolokumab (12, 13), har det vært observert en

Gisle Langslet



LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; **LDLR** = low-density lipoprotein receptor; **mAb** = monoclonal antibody; **PCSK9** = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

Trykkes med tillatelse fra SANOFI

SANOFI

liten ikke-signifikant økt forekomst av nevrokognitive hendelser (amnesi/hukommelsesforstyrrelser og forvirringstilstander bl.a.). Det er derfor startet en studie med ca 4000 deltakere for spesifikt å vurdere nevrokognitive effekter av behandling med evolokumab.

Sikkerhet ved langtidsbruk

Erfaringen med klinisk bruk av medikamentet er så langt begrenset og sikkerheten ved langtidsbruk er uavklart. Det har vært uttrykt bekymring for at LDL-kolesterolnivået kan bli for lavt og forårsake bivirkninger. Det er gjort analyse av bivirkningsforekomst i henhold til LDL-kolesterolnivå. Det var ingen vesentlig forskjell i bivirkninger mellom dem som hadde LDL <0,65 mmol/L i forhold til dem som hadde høyere verdier, men en har ikke data for mer enn ett års eksponering (13). Bekymringen for lave og svært lave LDL-kolesterolnivåer over tid er blant annet knyttet til mulig betydning for steroidhormonsyntese, cellesyntese og nivå av fettløselige vitaminer, særlig vitamin E som transporteres i kylomikroner og VLDL- og LDL-partikler.

I en placebokontrollert studie med evolokumab over 52 uker ble ikke nivået av kortisol eller gonadehormoner påvirket. Nivået av vitamin E falt med 16% i evolokumabgruppen, men vitamin E-nivået i cellemembranen i røde blodlegemer ble ikke påvirket (15).

Det kan tenkes at det over tid kan dannes antistoffer mot medikamentet som kan gi injeksjonsreaksjoner, nedsatt effekt og evt. allergiske reaksjoner. Utvikling av antistoffer monitoreres i pågående langtidssstudier. Det er vist noe høyere forekomst av antstoffer hos personer som har fått alirokumab i forhold til kontrollgruppene. Personer med antistoffutvikling hadde noe større tendens til injeksjonsreaksjoner, men dette så ikke ut til å gi nedsatt effekt. Forekomst av nøytraliserende antistoffer har ikke vært rapportert. Allergiske reaksjoner har forekommet, men det har ikke vært sikker sammenheng med forhøyet antistoffnivå.

Effekt på kardiovaskulære hendelser

I tillegg til sikkerhet og effekt ved langtidsbruk er det nødvendig å dokumentere at LDL-kolesterolsenkning ved PCSK9-hemming, også reduserer forekomsten av kardiovaskulær sykdom. Det pågår 4 endepunktstudier med alirokumab, evolokumab og bokocizumab med til sammen ca 70 000 deltakere, hvor de første resultatene ventes å komme i 2017. I post-hoc analyser av to studier med alirokumab og evolokumab og ca 1 års oppfølgingstid er det rapportert ca 50% reduksjon av kardiovaskulære hendelser (12, 13). En metaanalyse av 10 randomiserte kontrollerte studier med over 5000 deltakere, har også rapportert en odds ratio på 0,49 for myokardinfarkt hos dem som fikk behandling med PCSK9-hemmere (7).

Sikre data om påvirkning på kardiovaskulære hendelser vil en først få når de store endepunktstudiene gjøres opp.

Praktisk bruk

Godkjent indikasjon for bruk av alirokumab og evolokumab er:

- Voksne med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller
- blandet dyslipidemi som ikke når behandlingsmål med maksimal tolerert statindose med tillegg av ezetimib.
- Behandling av statin-intolerante, eller der et statin er kontraindisert.

Evolocumab er i tillegg godkjent til bruk hos personer over 12 år med homzygot familiær hyperkolesterolemi.

Alirokumab doseres 75 eller 150 mg hver 2. uke, evolokumab doseres 140 mg hver 2. uke eller 420 mg hver 4. uke. Medisinen settes subkutant på mage, lår eller overarm. Den leveres i ferdigfylte autoinjektorer for engangsbruk som pasientene setter selv.

Refusjon

Behandlingen koster ca. 70 000 kr i året. Inntil videre har Helse- og omsorgsdepartementet bestemt at bare pasienter med familiær hyperkolesterolemi skal få stønad til behandling med alirokumab eller evolokumab etter individuell søknad om refusjon. Bare spesialister i indremedisin og pediatri kan søke. I retningslinjene som er utarbeidet av Helfo kreves det at FH skal være diagnostisert med gentest, og det er bare pasienter med FH som har etablert kardiovaskulær sykdom, eller særlig høy risiko for kardiovaskulær sykdom som vil få innvilget refusjon.

Fremtidig klinisk bruk

Resultatene fra endepunktstudiene vil ha avgjørende betydning for fremtidig klinisk bruk. Potensielt kan PCSK9-hemmere være til nytte for mange pasienter med hyperkolesterolemi som ikke når behandlingsmål med dagens behandling. Men for at medisinen skal kunne brukes på bredere basis, må effekt på kliniske endepunkter og kost-nytte dokumenteres. De pågående endepunktstudiene, er i hovedsak sekundærprofylaktiske studier. Bruk i primærprofylakse vil antagelig bli svært begrenset.

Oppsummering

- PCSK9-hemmere er monoklonale antistoffer som binder seg til og inaktiverer PCSK9-proteinet i blod
- Senker LDL-kolesterol 50-60% ved å hemme nedbrytningen av LDL-reseptorene i levercellene
- Må injiseres subkutant hver 2. eller hver 4. uke
- PCSK9-hemmerene alirokumab og evolokumab er nylig lansert i Norge

Referanser

1. Qian YW, Schmidt RJ, Zhang Y, Chu S, Lin A, Wang H, Wang X, Beyer TP, Bensch WR, Li W, Ehsani ME, Lu D, Konrad RJ, Eacho PI, Moller DE, Karathanasis SK, Cao G. Secreted PCSK9 downregulates low density lipoprotein receptor through receptor-mediated endocytosis. J Lipid Res. 2007;48:1488-1498.
2. Benjannet S, Rhainds D, Essalmani R, Mayne J, Wickham L, Jin W, Asselin MC, Hamelin J, Varret M, Allard D, Trillard M, Abifadel M, Tebon A, Attie AD, Rader DJ, Boileau C, Brissette L, Chretien M, Prat A, Seidah NG. NARC-1/PCSK9 and its natural mutants: zymogen cleavage and effects on the low density lipoprotein (LDL) receptor and LDL cholesterol. J Biol Chem. 2004;279:48865-48875.
3. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S, Basak A, Prat A, Chretien M. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100:928-933.
4. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derre A, Villeger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet. 2003;34:154-156.
5. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. Nat Genet. 2005;37:161-165.
6. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med. 2006;354:1264-1272.
7. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, Brockmeyer M, Kandzari DE, Kubica JM, D'Agostino RB, Sr., Kubica J, Volpe M, Agewall S, Kereiakes DJ, Kelm M. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2015;163:40-51.
8. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN, Xie J, Kang LN, Xu B. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. BMC Med. 2015;13:123.
9. Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A, Duggan W, Wang EQ, Plowchalk D, Sweeney K, Kaila N, Vincent J, Bays H. Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. Am J Cardiol. 2015;115:1212-1221.
10. Memorandum to Members and Consultants Endocrionologic & Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting for alirocumab (Praluent) 09 June 2015. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research, 2015
11. Memorandum to Members and Consultants, Endocrinologic & Matabolic Drugs Advisroy Committee Meeting for evolocumab (Repatha) 10 June 2015. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluationa and Research, 2015
12. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El SM, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015;372:1489-1499.
13. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med. 2015;372:1500-1509.
14. Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, Civeira F, Somaratne R, Nelson P, Liu T, Scott R, Wasserman SM, Sabatine MS. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. Circulation. 2014;129:234-243.
15. Blom DJ, Djedjos CS, Monsalvo ML, Bridges I, Wasserman SM, Scott R, Roth E. Effects of Evolocumab on Vitamin E and Steroid Hormone Levels: Results From the 52-Week, Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled DESCARTES Study. Circ Res. 2015;117:731-741.

▼ **Anoro «GlaxoSmithKline»**

C ***Adrenergikum + antikolinergikum.*** ATC-nr.: R03A L03

T **INHALASJONSPULVER *55 µg/22 µg i Ellipta:*** *Hver dose inneh.:* Umeklidiniumbromid tilsv. umeklidinium 62,5 µg, (tilsv. avgitt dose 55 µg), vilanterol (som trifenatat) 25 µg (tilsv. avgitt dose 22 µg), laktosemonohydrat ca. 25 mg, magnesiumstearat. **Indikasjoner:** Regelmessig bronkodilaterende behandling for å kontrollere symptomer hos voksne med kronisk obstruktiv lungesykdom (kols). **Dosering:** ***Voksne inkl. eldre:*** Anbefalt dose er 1 inhalasjon 1 gang daglig, helst til samme tid hver dag. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Bør brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt leverfunksjon, da dette ikke er undersøkt. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ingen dosejustering. ***Administrering:*** Til inhalasjon vha. inhalatoren Ellipta. Ellipta har en doseteller som angir hvor mange doser som er igjen. Når lokket åpnes, klargjøres dosen automatisk. Ved oppbevaring i kjøleskap, la inhalatoren ligge i romtemperatur i minst 1 time før bruk. For instruksjon, se pakningsvedlegg. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Bør ikke brukes ved astma pga. manglende data. Preparatet seponeres umiddelbart ved paradoksal bronkospasme, og alternativ behandling påbegynnes om nødvendig. Ikke indisert til behandling av akutt bronkospasme. Økende bruk av korttidsvirkende bronkodilatatorer for å lindre symptomer indikerer redusert sykdomskontroll. Ved forverring av kols under behandlingen, bør pasienten vurderes på nytt. Bør brukes med forsiktighet ved alvorlig kardiovaskulær sykdom, da hjertearytmi, f.eks. atrieflimmer og takykardi, kan oppstå. Bør brukes med forsiktighet ved urinretensjon eller trangvinkelglaukom (pga. antimuskarinerg effekt). Beta$_2$-agonister kan gi betydelig hypokalemi, som potensielt kan gi kardiovaskulære bivirkninger. Reduksjon av serumkalium er vanligvis forbigående og krever ikke tilskudd. Det er ikke sett klinisk relevante effekter av hypokalemi ved anbefalt dose, men forsiktighet bør utvises ved bruk samtidig med andre legemidler som potensielt kan forårsake hypokalemi. Beta$_2$-agonister kan gi forbigående hyperglykemi. Ved behandlingsoppstart bør plasmaglukose monitoreres tettere ved diabetes, selv om det ikke er sett klinisk relevant effekt på plasmaglukose ved anbefalt dose. Bør brukes med forsiktighet ved krampelidelser, tyreotoksikose og hos pasienter som er uvanlig følsomme for beta$_2$-agonister. Inneholder laktose og bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Samtidig bruk av både ikke-selektive og selektive betablokkere bør unngås, med mindre tungtveiende grunner foreligger. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av potente CYP3A4-hemmere grunnet mulig økt systemisk eksponering for vilanterol. Samtidig bruk av andre langtidsvirkende muskarinantagonister eller langtidsvirkende beta$_2$-agonister (alene eller som del av kombinasjonsbehandling) er ikke studert, og er ikke anbefalt da det kan forsterke bivirkninger. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen data fra bruk hos gravide. Bør kun brukes dersom forventet nytte for moren er oppveier potensiell risiko for fosteret. *Amming:* Utskillelse i morsmelk er ukjent, men andre beta$_2$-agonister er påvist i morsmelk. Risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. *Fertilitet:* Data mangler. Dyrestudier indikerer ingen effekter på fertilitet. **Bivirkninger:** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Obstipasjon, munntørrhet. Infeksiøse: Urinveisinfeksjon, sinusitt, nasofaryngitt, faryngitt, øvre luftveisinfeksjon. Luftveier: Hoste, orofaryngeal smerte. Nevrologiske: Hodepine. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hjerte/kar: Atrieflimmer, supraventrikulær takykardi, idioventrikulær rytme, takykardi, supraventrikulære ekstrasystoler. Hud: Utslett. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Sannsynligvis tilsv. bivirkninger av inhalerte muskarinantagonister (f.eks. munntørrhet, synsforstyrrelser og takykardi) eller overdoseringssymptomer med andre beta$_2$-agonister (f.eks. arytmi, tremor, hodepine, palpitasjoner, kvalme, hyperglykemi og hypokalemi). *Behandling:* Støttende, inkl. tilstrekkelig monitorering om nødvendig. Se Giftinformasjonens anbefalinger se selektive beta$_2$-agonister R03C C side c og antikolinergika R03B B side c. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Kombinasjonspreparat av langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist (umeklidinium) og selektiv langtidsvirkende beta$_2$-agonist (vilanterol). *Virkningsmekanisme:* Umeklidinium er et kinuklidinderivat med aktivitet på flere subtyper av muskarinreseptoren. Gir bronkodilatasjon ved kompetitiv hemming av binding av acetylkolin til muskarinreseptorer på glatt muskulatur i luftveiene. Vilanterol stimulerer det intracellulære enzymet adenylsyklase som katalyserer omdannelsen av ATP til syklisk AMP (cAMP). Økt cAMP gir relaksering av glatt muskulatur i bronkiene, og hemmer frigjøring av mediatorer forbundet med øyeblikkelig hypersensitivitet fra cellene, spesielt fra mastcellene. *Absorpsjon:* C_{max} nås etter 5-15 minutter. Absolutt biotilgjengelighet av umeklidinium og vilanterol er hhv. 13% og 27% av dosen, minimalt bidrag fra oral absorpsjon. Steady state nås for umeklidinium innen 7-10 dager, og for vilanterol innen 6 dager. *Proteinbinding:* Umeklidinium: 89% *in vitro.* Vilanterol: 94% *in vitro. Fordeling:* V_d: Umeklidinium: 86 liter. Vilanterol: 165 liter. *Halveringstid:* Plasmahalveringstid av umeklidinium og vilanterol etter inhalert dose i 10 dager er hhv. 19 timer og 11 timer. Plasmaclearance av umeklidinium og vilanterol etter i.v. administrering er hhv. 151 og 108 liter/time. *Metabolisme:* Umeklidinium: Hovedsakelig via CYP2D6, og er et P-gp-substrat. Vilanterol: Hovedsakelig via CYP3A4, og er et P-gp-substrat. *Utskillelse:* Umeklidinium: Feces (92%) og urin (<1%). Vilanterol: Urin (70%) og feces (30%). **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares ved høyst 30°C. Inhalatoren bør oppbevares i den forseglede folieboksen for å beskytte mot fuktighet frem til førstegangs bruk. Holdbarhet etter åpning av folieboksen er 6 uker. **Pakninger og priser:** 30 doser kr 598,70. 3 × 30 doser kr 1713,70. **Refusjon:** Refusjonsberettiget bruk: Refusjon ytes kun til pasienter med moderat og alvorlig kols (FEV_1 <65% av forventet verdi – post bronkodilatator). Refusjonskoder: ICD J44, ICPC R95. Vilkår: 90. Refusjon ytes kun til pasienter med etablert kols. Diagnosen må være verifisert ved spirometri. Hvis spirometri ikke kan gjennomføres, må årsaken journalføres.

Sist endret: 02.07.2015

Ved uønskede medisinske hendelser, kontakt GlaxoSmithKline på telefon: 22 70 20 00

References: 1. Maleki-Yazdi MR, Kaelin T, Richard N *et al.* Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respir Med* 2014 Dec;108(12):1752-60. **2.** Maltais F, Singh S, Donald AC *et al.* Effects of a combination of umeclidinium/vilanterol on exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease - two randomized double-blind clinical trials. *Ther Adv Respir Dis* 2014; Dec;8(6):169-181. **3.** Anoro preparatomtale (26.03.2015).

*In the largest of three studies (n=905). Primary endpoint mean change from baseline in trough FEV_1 Day 169: Spiriva 93 ml, Anoro Ellipta 205 ml, difference 112 ml (p<001).

§Exercise endurance time was improved by 62,9 sec from a baseline of 307 sec (21%) in a *post hoc* analysis of two studies (n=246). Difference in improvement compared with placebo was 43,7 sec (*p*=0.001).

NOR/UCV/0044/15 Oktober 2015

Dobbel bronkodilatator til symptomlindrende vedlikeholdsbehandling av kols[3]

Gi dine kolspasienter med tungpust dobbel bronkodilatasjon og muligheter for et mer aktivt liv[1,2]

Gir dobbel bedring i lungefunksjon vs. Spiriva (tiotropium)*[1]

Større fysisk utholdenhet med muligheter for et mer aktivt liv§[2]

Klar-til-bruk Ellipta inhalator[3]

1 inhalasjon daglig[3]

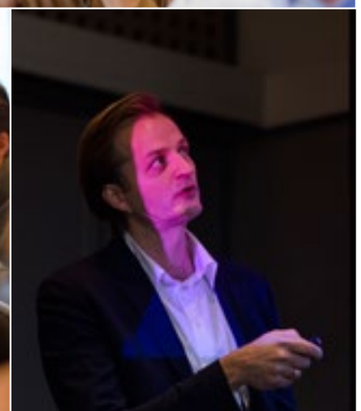
Den mest vanlig rapporterte bivirkningen med Anoro Ellipta var nasofaryngitt (9%). Kardiovaskulære effekter som hjertearrytmier, f.eks atrieflimmer og takykardi, kan sees etter bruk av muskarinreseptor-antagonister og sympatomimetika, inkludert Anoro Ellipta og bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig kardiovaskulær sykdom.

ANORO ELLIPTA er utviklet i samarbeid med Theravance

For mer informasjon - besøk **helse.gsk.no**

©2014 GSK group of companies. All Rights Reserved.

NOR/UCV/0044/15 - oktober 2015



Den norske legeforening gratulerer Norsk indremedisinsk forening med 100 år

Generalsekretær Geir Riise hilste fra Den norske legeforening og gratulerte Norsk indremedisinsk forening med 100-årsjubileet. Han gratulerte samtidig Hanne Thürmer med gjenvalget som leder for 2 nye år. Du har gjort en fin og stor innsats for foreningen i de 6 årene du har sittet som leder, sa Riise blant annet.

Av Geir Riise, generalsekretær, Den norske legeforening.

Generalsekretæren gikk deretter kort gjennom noen av milepælene i foreningens historie. Mye har skjedd innen indremedisinen på disse 100 årene. Egne indremedisinske foreninger har lang tradisjon i Norge. Den første organiseringen av norske indremedisinere skjedde 7. oktober 1915 med navnet Indremedicinsk forening i Kristiania. Formål var at diskutere spørsmaal vedrørende indremedicin og tilgrænsende fag. På dette tidspunktet for dannelsen av foreningen var det åtte indremedisinske avdelinger i Norge, hvorav seks var i Oslo.

Med sine 2680 yrkesaktive medlemmer er Norsk indremedisinsk forening den største fagmedisinske forening blant sykehusspesialitetene i Legeforeningen. Bare allmennmedisin er større som fagmedisinsk forening. I dag er det 1612 godkjente spesialister i indremedisin under 70 år. Spesialiteten ble opprettet i 1915 sammen med 12 andre spesialiteter. Indremedisinen var blant de første formaliserte spesialitetene. Faget er i rivende utvikling og antallet indremedisinere har økt. Det kan nevnes at i 1950 var det 191 spesialister i indremedisin. Antallet spesialister i indremedisin har mer en 8-doblet seg siden den gang og fram til i dag.

I 1947 skjedde det en omorganisering og navneendring. Norsk indremedisinsk forening ble til Norsk internistforbund, mens osloforeningen ble til Norsk Selskap for Indre Medisin. Nå fikk vi altså en todeling av ansvaret for indremedisinerne. Internistforbudet skulle ta seg av de fagpolitiske interessene, mens selskapet skulle ha ansvaret for det faglige og vitenskapelige.

Generalforsamlingene for de to foreningene ble holdt på høstmøtet. Generalforsamlingen i selskapet var gjerne raskt ferdig, mens den i forbundet tok lenger tid. De fagpolitiske spørsmålene ble viktigere utover på 60- og 70-tallet, og uenighetene var nok større her enn i selskapet. Med større betydning for fagpolitikken kom også behovet for en mer slagkraftig forening. I 1975 ble det derfor tatt initiativ til en sammenslåing. I 1977 ble Norsk indremedisinsk forening slik vi kjenner den i dag stiftet.

Den indremedisinske pasient er ikke alltid lett å definere. Det er i alle fall liten tvil om at indremedisinen spenner over et bredt spektrum av det medisinske kunnskapsområde, og at faget med rette bærer betegnelsen moderfaget. Det indremedisinske fag er tenkefaget, kanskje "grublefaget" hvor det ikke bare er nok å telle eller høre, se eller analysere prøver. Her skal det forstås hva som henger sammen. Indremedisinen er et fag hvor det skal forstås hva som skal forstås, sa Riise.

Han illustrerte poenget med kirurgen, anestesiologen og indremedisineren som skulle på kongress i England og tok toget sammen fra London til Oxford. De passerte den engelske landsbygda, og langsmed jernbanen beitet det noen sauer. Se der borte beiter det noen svarte og hvite sauer, sa kirurgen. Du må være mer presis, sa anestesiologen, der går det åtte hvite og fire svarte sauer. Det kan vi ikke være helt sikre på, sa indremedisineren, det er bare en side som vender mot oss, så de åtte sauene er hvite på en side og det samme gjelder de fire svarte. De må alle undersøkes nærmere før vi kan konkludere.

Vi gratulerer Norsk indremedisinske forening med 100-årsjubilet og ser frem til å følge fagets og foreningens utvikling i årene som kommer, avsluttet Riise. Som en gave fra Den norske legeforening ga generalsekretæren en Anatomisk plansje fra 1822.

Dag 1 – Nytt fra grenspesialitetene ved Høstmøtet 2015

Første dag av Høstmøtet til Norsk Indremedisinsk Forening (NIF) fant sted 5. november 2015 og var viet til Nytt fra grenspesialitene. Det var interessante foredrag fra infeksjonsmedisin, gastroenterologi, kardiologi, hematologi, endokrinologi, lungemedisin og geriatri. Temaene dreide som alt fra nye medikamenter mot hepatitt C til ablasjonsbehandling ved ventrikkeltachycardy og bronkial termoplastikk og moderne behandling av astma. Årsmøte for NIF ble også avholdt denne dagen. Her følger en rapport fra møtet.

Av Ole Kristian H Furulund, redaksjonen.

Ole Kristian H. Furulund

Refererte foredrag er basert på egne notater og hukommelse, og det tas forbehold om eventuelle feil.

Infeksjonsmedisin

Professor Olav Dalgard fra Akershus Universitetssykehus (Ahus) holdt et interessant foredrag om de nye direktvirkende medikamentene som har kommet mot hepatitt C (protease-hemmere, nukleosidanaloge polymerase-hemmere, non-nukleosid-analoge polymerasehemmere og NS5A-hemmere). Behandlingen fører til antall virusfrie etter behandling er kommet opp i 95 – 100 %, og at behandlingen er forbundet med mindre bivirkninger og kortere behandlingstid for de med genotype 1. Han pekte samtidig på at flere av de nye medisinene er dyre (særlig de for HCV genotype 3), og at hepatitt C er relativt vanlig blant rusmisbrukere. For å kunne behandle sistnevnte gruppe, er det viktig med diagnostikk av pasienter utenfor sykehus på gateplan gjennom spyttprøver/kapillærprøver/bruk av fibroscan samt oppfølging ved infeksjonsmedisiner/gastroenterolog og direkte observert behandling (DOT).

Gastroenterologi

Professor Michael Bretthauer holdt et tankevekkende foredrag om screening for kolorektal kreft i Norge. Han understreket at screening bare er nyttig og effektivt om bestemte betingelser er oppfylt. Han viste til forskjell mellom forebyggende screening og screening for tidlig deteksjon av kreft. Han aktiviserte alle fremmøte ved bruk av mentometer, og påpekte at i screening, er overlevelse en ubrukelig parameter, da det gir "lead time bias", men at mortalitetsrate er akseptabelt å bruke.

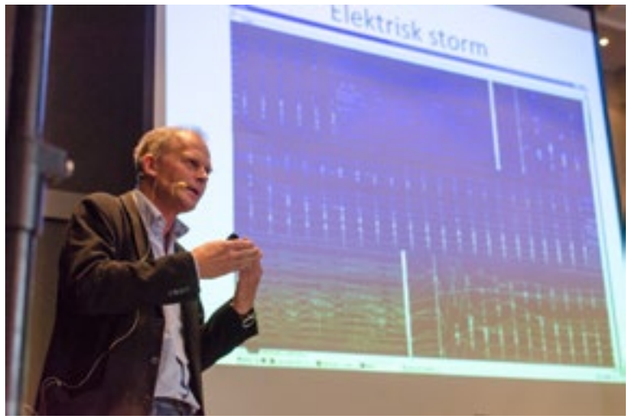
Michael Bretthauer engasjerte de fremmøte gjennom sitt foredrag og ved bruk av mentometer.

Spørsmål fra salen til foredragsholder.

Bretthauer engasjerte også til flere spørsmål etter foredraget.

Kardiologi

Overlege Ole Rossvoll fra St. Olavs hospital holdt et imponerende foredrag om ablasjonsbehandling ved ventrikkeltachycardy (VT). Han viste en rekke bilder som til fulle demonstrerte hvor avansert kardiologisk arytmidiagnostikk og -behandling av VT har blitt de senere år, for å finne et evt VT-arytmifokus som kan behandles gjennom ablasjon. Det var flere med meg, som syntes det var fascinerende å få et lite innblikk i denne, høyteknologiske delen av kardiologien.



Ole Rossvold imponerte mange med sitt "high-tech" kardiologiske foredrag.

Hematologi

Overlege Fredrik Hellem Schjesvold fra Vestre Viken HF, klinikk Bærum, gjennomgikk alle de nye medisinene som har kommet, og de som er under utvikling og utprøving (jfr hans artikkel i dette nummer). Det var interessant å se hvilken utvikling det har vært innen behandling av denne gruppen pasienter i løpet av den senere tid.

Årsmøte i Norsk Indremedisinsk Forening (NIF)

Leder Hanne Thürmer gikk igjennom styret sine aktiviteter i løpet av det siste året. Hun pekte særlig på det arbeidet som nå pågår i forhold til utredning av akuttmedisin som egen spesialitet og hvordan NIF har arbeidet i forhold til dette. Det ble også lagt frem et forslag til resolusjon for årsmøtet, som ble vedtatt med noen endringer etter en kort diskusjon (jfr Hanne Thürmers leder). Leder la også frem forslag til endringer av vedtektene til NIF, som ble vedtatt uten innsigelser.

Kasserer Steinar Madsen gikk gjennom regnskapet, og la frem et positivt regnskap og budsjett før han gikk av som styremedlem i NIF etter mangeårig innsats i styret til NIF.

Leder av Spesialitetskomiteen i indremedisin, overlege Per Mathisen ved OUS, Rikshospitalet, gikk igjennom spesialitetskomiteens arbeid det siste året.
Videre var det presentasjon av Norske Yngre Indremedisinere (NYI) og Indremedisineren. Forslag til budsjett for neste år ble vedtatt og nytt styre valgt ved akklamasjon.

Fredrik Hellem Schjesvold ga en fin oversikt over nye medikamentalternativer ved myelomatose.

Endokrinologi

Overlege Marianne Aardal Grytaas fra Haukeland Universitetssykehus (HUS), holdt et interessant foredrag om primær hyperaldosteronisme (PHA), og stilte spørsmål hvorvidt det er vanligere enn vi tror. Hun tok for seg historien til den pasienten som først ble beskrevet å ha PHA, og hva som burde vekke mistanke om det kan foreligge primær hyperaldosteronisme, forekomsten av PHA, og hvordan screene og utrede pasienter med mistanke om PHA.

Lungemedisin

Overlege Birger N. Lærum fra Haukeland Universitetssykehus (HUS), holdt et tankevekkende foredrag om moderne behandlingsformer for alvorlig og refraktær astma. Her pekte han på tre nye former for biologisk behandling med monoklonale antistoffer (omalizumab, mepolizumab og lebrikizumab) som åpnet opp for "skreddersydd" behandling for pasienter med alvorlig astma. Videre gjennomgikk han hvordan oppvarming av bronkiene gjennom bronkial termo-

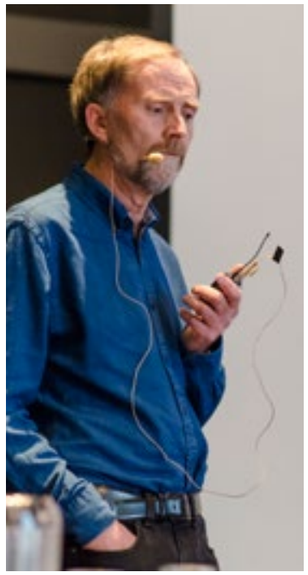
plastikk foregikk, og at dette kunne være et aktuelt behandlingsalternativ for pasienter med refraktær astma.

Foredrag i geriatri

Lege i spesialisering i geriatri og ph.d-stipendiat Guri Hagberg fra Vestre Viken HF, klinikk Bærum og *ph.d-stipdendiat Elisabeth Skaar* ved Universitetet i Bergen, holdt et spennende foredrag med tittelen Kardiologi + Geriatri = sant.

Det ble vist til at forekomsten av aortastenose økte med økende alder, og at kateterbasert klaffebehandling (TAVI), gjør det mulig å behandle langt flere eldre pasienter, som tidligere ville vært inoperable. Innsetting av tradisjonelle ventiler ble vurdert som et for stort inngrep for pasientene. Betydningen av bred geriatrisk vurdering, og et tverrfaglig sammensatt hjerteteam inkludert geriater, ble fremhevet som viktig for å finne frem til hvilke pasienter som ville kunne profitere best på TAVI.

Leder av NIF, Hanne Thürmer, ledet årsmøtet på sin sedvanlige og gode måte.



Leder av Spesialistkomiteen i indremedisin, Per Mathisen, gjennomgikk komiteens arbeid siste år.

▼C Praluent «sanofi-aventis»
Lipidmodifiserende middel. ATC-nr.: C10AX

INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning ***75 mg/ml og 150 mg/ml:*** *Hver ferdigfylt penn inneh.:* Alirokumab 75 mg, resp. 150 mg, histidin, sukrose, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker. **Indikasjoner:** Til voksne med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller blandet dyslipidemi, som tilleggsbehandling til diett: I kombinasjon med et statin eller statin med annen lipidmodifiserende behandling hos pasienter som ikke oppnår LDL-kolesterol- (LDL-C)-mål med høyeste tolererte dose av et statin, eller alene eller i kombinasjon med annen lipidmodifiserende behandling hos pasienter som er statinintolerante, eller der et statin er kontraindisert. Effekt på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er ennå ikke fastslått. **Dosering:** Individualiseres ut fra utgangsnivå av LDL-C, behandlingsmål og respons. Lipidnivået kan vurderes 4 uker etter oppstart eller dosejustering, og dosen kan justeres deretter. Den laveste dosen som gir ønsket LDL-C-reduksjon bør brukes. ***Voksne inkl. eldre:*** Vanlig oppstartsdose er 75 mg 1 gang hver 2. uke. Hvis ønsket LDL-C-reduksjon er >60%, gis 150 mg 1 gang hver 2. uke. ***Glemt dose:*** Tas så raskt som mulig, neste dose tas to uker etter den dagen den glemte dosen egentlig skulle blitt administrert. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering ved lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Ingen data ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ingen dosejustering ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Ingen data ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. *Barn og ungdom <18 år:* Ingen data. ***Tilberedning/Håndtering:*** Bør romtempereres før bruk. ***Administrering:*** Injiseres s.c. i abdomen, lår eller overarm, i frisk, uskadet hud. Injeksjonssted skiftes hver gang. Samme injeksjonssted må ikke brukes samtidig for andre legemidler. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Ved tegn/symptomer på alvorlig allergisk reaksjon, skal behandlingen stanses og relevant symptomatisk behandling gis. Brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon. **Interaksjoner:** Klinisk relevante interaksjoner forventes ikke. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen data. Bør bare gis til gravide dersom absolutt påkrevd. *Amming:* Ingen data. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. **Bivirkninger:** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Hud: Kløe. Luftveier: Øvre luftveisplager inkl. smerter i munnhule og svelg, rennende nese, nysing. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet inkl. erytem/rødhet, kløe, hevelse, smerter/ømhet. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Hud: Urticaria, nummulat eksem. Immunsystemet: Hypersensitivitet, hypersensitivitetsvaskulitt. **Overdosering/Forgiftning:** *Behandling:* Symptomatisk. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Humant monoklonalt antistoff (IgG_1). *Virkningsmekanisme:* PCSK9-hemmer. Hindrer binding av PCSK9 til LDL-reseptorer (LDLR) i leveren. Antall LDLR som kan binde LDL øker, og LDL-nivået senkes. *Absorpsjon:* T_{max} etter s.c. injeksjon av 50-300 mg er 3-7 dager. Biotilgjengelighet 85%, steady state nås etter 2-3 doser. *Fordeling:* V_d: 0,04-0,05 liter/kg. *Halveringstid:* Ved steady state 17-20 dager ved monoterapi, 12 dager ved samtidig behandling med et statin. *Metabolisme:* Nedbrytning til peptider og aminosyrer. **Pakninger, priser og refusjon:** ***75 mg/ml:*** 2 stk. (ferdigfylt penn) kr 5364,00. ***150 mg/ml:*** 2 stk. (ferdigfylt penn) kr 5364,00. Sist endret: 07.09.2015.

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

SANO.ALI.15.10.0066

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

Dag 2 – Glimt fra indremedisinsk historie

I lys av Norsk indremedisinsk forenings 100-årsjubileum var Høstmøtets 2. dag viet norsk indremedisinsk historie. Alle grenspesialitetene presenterte historiske tilbakeblikk, og vi fikk gode inntrykk av den store utviklingen innen det indremedisinske fagområdet.

Av Stephen Hewitt, redaksjonen.

Stephen Hewitt

Refererte innlegg er basert på egne notater, litt supplerende litteratur og hukommelse. Det tas forbehold om eventuelle feil.

Leder Hanne Thürmer redegjorde for Norsk indremedisinsk forenings tilblivelse i 1915. Foreningens første møte 7.10 foregikk i skjul. Det var kontroversielt med en slik egen forening ved siden av Det norske medisinske selskap. Særlig professor Søren Bloch Laache var motstander mot spesialiseringen og oppsplittingen av medisinen med valgspråket "*Una medicinae et indivisibilis*". Men Indremedicinsk forening i Kristiania ble stiftet denne kvelden med Hans J Vetlesen som formann, og overlege Nils B Koppang og overlege Olaf Scheel i styret. Koppang var den første som brukte et EKG-apparat i Norge i 1916, og Scheel var blant de fremste kliniske forskerne på tuberkulose i Norge på denne tiden med internasjonalt ry. Foreningens møter tok for seg mange av de viktige sykdommene på denne tiden. Eksempelvis var tuberkulose, infeksjoner og bakteriologi hyppige temaer de første årene. Likeså nyvinninger innen biokjemi, røntgen og EKG. På 1920-tallet kom insulin, tabletter for Addison, kvikksølvdiuretika for hypertensjon, måling av stoffskifte og en kasuistikk om et hjerteinfarkt, der pasienten uvanlig nok overlevde. Også Laache ble etter hvert en aktiv deltaker i foreningens virksomhet.

Knut Endresen gikk gjennom utviklingen innen invasiv kardiologi. Werner Forsmann utførte i 1929 høyresidig hjertekateterisering på seg selv. Han ble først ekskludert fra det tyske medisinske selskap, men nådde senere anerkjennelse og fikk Nobelprisen i medisin i 1956. Håkon Rasmussen startet høyresidig hjertekateterisering i Norge, og Ole Storstein gjorde en stor innsats innen invasiv kardiologi. Venstresidig hjertekateterisering var særlig aktuelt ved bl.a mitral stenose og startet i 1950. Med ultralyd og doppler fra rundt 1963 ble slike undersøkelser mindre nødvendige. Koronar angiografi ble introdusert av Mason Jones i 1958, og de første utblokkinger ved Melvin Judkins i 1964. Bypassoperasjoner startet på 60-70-tallet. Karleiv Vatne utførte i 1981 den første PTCA i Norden på Rikshospitalet, og flere invasive kardiologer ble utdannet i England gjennom Arnets hjerteforskningsprogram. De første årene hadde man hjertebro til England. Stenter som forskaling på innsiden av koronarkar kom fra 1986. Med de nye medikamentavgivende stentene forekommer nå restenoser hos under 5%.

Johan Bruun presenterte den infeksjonmedisinske historien. Pest er trolig viktigste infeksjonssykdom i historien, der rundt 2/3 av Norges befolkning døde i årene 1350-1400. Kolera var viktig på 1800-tallet og spredte seg i epidemier, inntil John Snows oppdagelser i 1849 om spredning i drikkevannet. Kopper var alvorlig og var begrunnelsen for en egen epidemiavdeling på Ullevål i 1887. Lungebetennelsene var viktigste infeksjonssykdom på begynnelsen av 1900-tallet målt i omfang og var en viktig årsak til død blant barn og eldre frem til 2. verdenskrig og penicillin som kom fra 1941. Tuberkulose sto for 6-7000 årlige dødsfall til behandling kom i bruk fra 1943. Til sammenligning døde 246 av kopper i 1908-09. Koppervaksine ble oppdaget av Jenner i 1796. I årene 1918-1919 rammet spanskesyken også Norge dramatisk med over 1 million smittede og 13-15.000 dødsfall. Likeså var tyfoidfeber vanlig på begynnelsen av 1900-tallet. Poliomyelitt og meslinger var andre alvorlige virussykdommer dette århundret. Første effektive antivirale middel, acyclovir, kom i 1987. Nye agens har siden blitt avdekket, som fugleinfluensa, SATS og MERS og Ebola. Ovenfor sistnevnte har man nylig klart å utvikle en effektiv vaksine.

Knut Endresen redegjorde for utviklingen av invasiv kardiologi.

Johan Bruun gikk gjennom den infeksjonsmedisinske historien.

Norsk lungemedisinsk historie ble omtalt av Lars Fjellbirkeland. Den første lungemedisinske foreningen ble stiftet i 1903. Tuberkulose var begrunnelsen for spesialiteten brystsykdommer i 1918 og dominerte første del av 1900-tallet. Sett i forhold til folketallet døde det da flere av tuberkulose frem til 1925 enn av kreft i dag. Første effektive tuberkulostatika kom fra 1943. Tuberkulose er nå nærmest borte hos etniske nordmenn. Lungemedisinen endret seg. Nye sykdommer som astma har vært økende og affiserer i dag ca 1/10 av den voksne befolkningen. Etter inhalasjonssteroidene kom i bruk, "dør man ikke lenger av astma". Det var ingen klar enighet om definisjonen av KOLS inntil GOLD-kriteriene kom rundt år 2000. Å redusere tapet i lungefunksjon ble hovedmålet, med røykeslutt som viktigste tiltak. Lungekreft var sjelden tidlig på 1900-tallet, men vanligste kreftform blant menn i 1985. Noen undergrupper har fått effektiv behandling fra 1990-tallet. Første norske lungetransplantasjon ble utført i 1989.

Njål Stray presenterte gastroenterologien fra han startet på Sentralsykehuset i Akershus (nå Ahus) i 1975. Han fortalte at det var vanskelig å slippe til med å gastroskopere, og at han i andres fravær ble lært opp av sykepleier å føre skopet blindt ned i øsofagus. I 1976 konstruerte han en skleroseringsnål. Første publikasjonen om sklerosering av øsofagusvaricer kom i 1984. Fortsatt regjerte dogmet fra 1910: "No acid – no ulcus". H2-blokkere kom fra 1976, og protonpumpehemmere fra 1989. Etter Campylobacter pylori (Helicobacter pylori) ble isolert i 1982, var nok Arnold Berstad mest aktiv med dette i Norge. Koplingen til ulcus møtte stor skepsis, men dette synet vant frem på 90-tallet. Inflammatorisk tarmsykdom ble de tidlige årene behandlet med salazopyrin og steroider. 5-ASA kom utover på 80-tallet. Leversykdommer ble først inndelt i "aktiv" og "kronisk persisterende" hepatitt. Hepatitt A og B ble påvist i hhv 1963 og 1965, men tester ble først tilgjengelige fra slutten av 70-årene. Begrepet Non-A Non-B besto til man påviste Hepatitt C i 1989. Stray refererte også til egne pilotarbeider med fæces installasjon ved clostridium colitt.

Paul Linnestad ved medisinsk museum på OUS Ullevål tok for seg for tidlig behandling av syfilis under tittelen "med ondt skal ondt fordrives". Kvikksølvbehandling og isolasjon var behandling til salvarsan kom i 1910. Salvarsan virket effektivt på syfilis, men ikke på paralysene som kunne følge med. Kunnskapen om at malaria med høy feber kunne kurere sydommer som syfilis, fikk legene Lossius på Ullevål og Bendixen på Vindern til å utføre et forsøk med å inokulere malariablod hos pasienter med syfilis. Og i 1926 publiserte de 2 artikler på området, som ikke minst viste at dette kunne gi remisjon også av paralysene.

Øivind Larsen hadde studert det første norske medisinske tidsskrift, EYR, som ble utgitt i årene 1826-1838. 11 bind utkom totalt, med 4 nummer i året. Michael Schjeldrup var tidsskriftets første redaktør. Det var rundt 120 leger i landet på denne tiden. Larsen beskrev illustrerende hvilke leseforhold disse legene måtte ha hatt, ettersom stearinen først kom i 1827, og lysestakene i 1830. EYR hadde mange flotte illustrasjoner, som fortsatt er å betrakte som prydtegninger. Indremedisin var et sterkt teoretisk fag på denne tiden, de 2 andre fagomådene var kirurgi og statsmedisin.

Knut Engerdal tok for seg den geriatriske utviklingen i Oslo, og Olav Sletvold ellers i landet. Det første geriatriske foredrag i Norge ble holdt av Per Hansen og Axel Strøm i Det norske medisinske selskap i 1948. Særlig Christian Borchgrevink og Peter Hjort ivret for mer geriatrisk undervisning. Avdeling 15 på Ullevål er Norges første geriatriske orienterte avdeling, og ble opprettet for psykiatriske pasienter og demente. Per Hansen ble første professor i geriatri fra 1982. Frem til denne tiden var gjennomsnittlig liggetid 3 måneder. Fra 1982-83 skjedde imidlertid en revolusjon i miljøet da Knut Laake begynte å skrive ut pasientene tidligere. På 1990-tallet ble virksomheten mer orientert mot akutt geriatri, ettersom diagnoser som demens kunne håndteres poliklinisk. Diakonhjemmets utvikling var ganske lik med Ullevål. I hele landet var det gjerne indremedisinske spesialister med ulik grentilhørighet som gikk inn i faget. Tromsø fikk sin egen avdeling i 1983. Etter sengetallsreduksjoner på UNN håndterer avdelingen nå mer blålys-medisinske pasienter. Senere på 80-tallet fikk Haraldsplass sin egen avdeling, og geriatrien ble overført fra sykehjem til sykehus i Ålesund, Molde og Kristiansund. I 1992 introduserte Wenche Frogn Sælleg geriatrien i Trøndelag med egen avdeling på Namsos. Bent Indredavik er også kjent for sin innsats med slagbehandling.

Ivar Følling redegjorde for utviklingstrekk innen Føllings sykdom, fenylketonuri, som ble oppdaget i 1934 av hans far Asbjørn Følling. Asbjørn Følling var både lege og kjemiker, og på bakgrunn av hans kjemiske kunnskaper ble han bedt å vurdere 2 mentalt retarderte søsken. Hans undersøkelse av urinen viste en avvikende utfelling hos begge disse søsknene da han tilsatte jernklorid. Han konkluderte etter videre undersøkelser at begge de 2 mentalt retarderte søsknene utskilte fenylpyrodruesyre. Senere fant han 9 blant 430 psykiatriske pasienter som utskilte fenylpyrodruesyre i urinen. Han fikk slik et grunnlag på 11

Njål Stray fortalte om gastroenterologien slik han hadde opplevd den fra hans start i 1975.

pasienter i den første publikasjonen på dette feltet. Flere av disse var i familie, og en recessiv arvegang ble konstatert. Sykdommen, som skyldes en defekt i omdanningen av fenylpyrodruesyre til tyrosin, ledet til et nytt kapittel innen medfødte metabolske sykdommer. I 1954 ble vist at fenylketonfattig kost kunne snu dyp åndssvakhet til normal utvikling når behandlingen startet tidlig. Asbjørn Følling fikk en rekke høytstående utmerkelser etter sine funn.

Utviklingstrekk innen behandlingen og prognosen av blødersykdommen hemofili ble omtalt av Pål André Holme. Hemofili kan spores tilbake til det 2. århundre. Tidlig på 1900-tallet var forventet levetid med blødersykdom 13 år. Enkelte fortynnede slangegifter kom i bruk på 1930-tallet for å øke koagulasjonen, og man begynte fra denne tiden også å bruke frossent plasma mot blødninger. Holme betegnet 1964 som et stort gjennombruddår da Judith Graham Pool oppdaget kryokrepitasjon, som inneholdt faktor VIII. Utvikling av faktorprodukter på 70-tallet økte forventet levetid til 50-60 år frem til 1980. HIV-/AIDS-epidemien var et tilbakeslag, da viruset forekom i blodprodukter. Men bedre screeningtester bidro til nye fremskritt på 1990-tallet. Faktorgenet ble klonet på 80-tallet, og rekombinante faktorprodukter ble tilgjengelige på 90-tallet. Største utfordring i dag er inhibitorutvikling.

Per Fauchald gjennomgikk historien om nyretransplantasjon. Det hadde i lang tid vært en tanke om å kunne flytte organer. Ragnvald Ingebrigtsen var f.eks forskningsstipendiat hos Carel i USA 1911-13. Den første transplantasjonen med levende giver skjedde i Paris i 1951, men pasienten døde etter 4 uker. Hovedproblemet var avstøtningsmekanismene, og man måtte tilstrebe best mulig vevsforlikelighet. Den første vellykkede nyretransplantasjonen i verden ble utført mellom eneggede tvillinger i 1954 i Boston. I Norge gjennomførte professor Leif Efskind på Rikshospitalet den første nyretransplantasjonen i Norge i 1956. Den første langtidsoverlevende nyretransplanterte fikk sin nye nyre på Ullevål i 1963, og pasienten levde i 22 år. Audun Flatmark fikk i 1968 med seg Erling Brodwall og innkalte til nasjonalt møte om handlingsprogram for nyresviktpasienter. Møtet bidro til en systematisering av behandlingen av nyresviktpasientene med utbygging av dialyseenheter og desentralisert utredning for nyretransplanasjon. Den immunosuppressive effekten av cyklosporin ble oppdaget i 1972, og etter det har overlevelsen etter transplantasjon økt betraktelig.

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 årsakssammenheng 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:* Iht. 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 **HbA_{1c}**[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

I EMPA-REG OUTCOME®[2]
fikk personer med type 2-diabetes og høy kardiovaskulær risiko JARDIANCE® 10mg, JARDIANCE® 25mg eller placebo på toppen av standard behandling. Samlet hadde gruppen som fikk JARDIANCE® en signifikant reduksjon i kardiovaskulære hendelser.

EMPA-REG OUTCOME®

JARDIANCE® øker ikke kardiovaskulær risiko.

JARDIANCE® gav en relativ risikoreduksjon i:

3P-MACE på 14 %**
(HR 0,86 (95 % CI 0.74-0.99). ARR* 1,6 %)

Kardiovaskulær død på 38 %
(HR 0,62 (0.49-0.77). ARR* 2,2 %)

Hospitalisering for hjertesvikt på 35 %
(HR 0,65 (0.50-0.85). ARR* 1,4 %)

Studien viste ikke signifikant påvirkning på ikke-fatalt hjerteinfarkt (HR 0,87 (0.70-1.09)) **og ikke-fatalt hjerneslag** (HR 1,24 (0.92-1.67)).

JARDIANCE® gav økt risiko for genitalinfeksjoner. For øvrig var medikamentet godt tolerert.

JARDIANCE® er ikke indisert for kardiovaskulær risikoreduksjon.

*ARR = absolutt risikoreduksjon

**MACE = Major Adverse Cardiovascular Events (sammensatt av kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt og ikke-fatalt slag)

Les mer på jardiance.no

Indikasjoner[1]: 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[1]: 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 type 2-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 4.1, 4.4, 5.1, 18/12/2014 **2.** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015. Published online September 17, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.

JAR151001

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

www.jardiance.no

Boehringer Ingelheim

Foreningsnytt

Indremedisin i Norge om 20 år

I anledning av Norsk indremedisinsk forenings 100-årsjubileum 2015 kan det være av interesse å se tilbake på 75-årsjubileet og hva man var opptatt av den gangen.

Av Knut E. A. Lundin, overlege professor dr. med., Institutt for Klinisk medisin, Det Medisinske Fakultet, Universitetet i Oslo og Avdeling for Transplantasjonsmedisin, Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet og Hanne Thürmer, overlege dr. med., Sykehuset Telemark HF, Notodden .

Knut E. A. Lundin

Hanne Thürmer

Et blikk bakover

Overlege dr. med. Povel Paus var leder av Norsk indremedisinsk forening ved 75-årsjubileet. Aktiviteten var stor, og man arrangerte hvert år både Høstmøte og Vårmøte. Høstmøtet ble arrangert på Rikshospitalet med parallelle sesjoner med alle grenfagene. Vårmøtet gikk på omgang mellom sykehusene i Norge.

Hovedtemaet ved 75-årsjubileet var forholdet mellom grenspesialitetene og hovedspesialiteten. Man så sterk vekst innen grenfagene og at hovedspesialiteten kunne komme i bakgrunnen. Dette lyder kjent også i våre dager, og er ikke minst aktualisert av forslagene til ny spesialitetsstruktur der det vi hittil har kalt grenspesialiteter blir omgjort til hovedspesialiteter. Slik går man her i landet i samme retning som i mange andre land. Men ikke alle, f.eks. gjeninnførte man i Tyskland spesialiteten "Innere Medizin ohne Scwherpunkt" og i Sverige gikk man tilbake til samme system som hos oss med hoved- og grenspesialiteter i indremedisin og kirurgi i 2007[1]. I USA er generell indremedisin et stort fag og organisasjonen American College of Physicians (ACP) har langt over 100 000 medlemmer. Generell indremedisin opplever ny interesse i Australia og New Zealand[2]. Uansett struktur er det udiskutabelt at pasientene har behov for indremedisinere med et minimum av generell kompetanse, og at de medisinske fag har faglige fellesskap av varierende grad.

Dette har de siste årene ikke minst vært i fokus for arbeidet i European Federation of Internal Medicine (EFIM) der Norsk indremedisinsk forening er en aktiv deltager. I forskjellige land i Europa har man sett varierende grad av grenspesialisering, dette gir ulike strukturer på helsevesenet, men problemene man møter er stort sett relativt like[3].

Utviklingstrekk innen medisin

Det er flere trekk man kan studere innen utviklingen av medisinen. Delvis opplever vi en kunnskapsrevolusjon, der grunnlaget for den evidensbaserte medisinen øker omtrent eksponentielt. Delvis opplever vi en utvikling der den enkelte pasient i stadig større grad etterspør kompetanse hos sin behandlende lege, og i mange tilfeller spisskompetanse som fordrer mangeårig trening og fordypning. På den annen side går den faktiske arbeidstid hos leger i spesialisering ned, men tiden til rådighet for faglig fordypning øker ikke. Produksjonskravet er stort og pasientrettigheter har fått en naturlig og ønsket plass i vår hverdag.

Det er lett å la seg imponere av den teknologiske utviklingen. Dette gjelder både innen sykdomsforståelse og undersøkelsesmetodikk. De billedfremstillende modaliteter i den videste forstand gir oss data som for få år siden var utenkelig. Pasientene på sin side gir oss også muligheter til overvåkning, for eksempel gjennom sine smarttelefoner, både av sine vitale tegn, sin livsførsel og symptomer, og åpner for interaktivitet som gjør at nærhet til legen ikke lenger nødvendigvis er like viktig. E-helse vil åpenbart bli et felt med enorm utvikling i årene som kommer. Men dette reiser selvsagt nye problemer, skal legen være ansvarlig for sine pasienter døgnet rundt? Hvordan skal kommunikasjon skje? Hva med annet helsepersonell – skal de også være ansvarlige for dette ? Sykepleiere – som det i hvert fall for spesialsykepleiere er et betydelig underskudd av?

Det er lett å tenke at teknologien vil gi oss svaret på våre kliniske utfordringer og at den kliniske undersøkelse og det kliniske skjønn vil komme i bakgrunnen. Sekvensering og/eller andre undersøkelser av alle gener hos enkeltpasienter er allerede mulig, og prisen for dette faller stadig. Snart vil kostnadene for dette bli mindre enn kostandene for lagring og tolkning av data. Vil så genstudier, biomarkørstudier og billedfremstillinger i mottak avløse den kliniske tilnærmingen? Så langt er det ikke så mye som tyder på dette. Ja, metodene har udiskutabel plass innen onkologi, mikrobiologi, for sjeldne sykdommer og utvalgte deler av farmakoterapi. Men vi ser at det genetiske grunnlag for en lang rekke "vanlige" sykdommer er multifaktorielt, og at genetikkstudier ofte bare kan forklare 10-40 % av sykdomsutviklingen. Og det er lite som tyder på at undersøkelse på enda flere gener vil påvirke dette i nevneverdig grad.

Et sykehusvesen i endring

De siste 10-20 år har vi sett en stor endring innen sykehusene våre. Liggetiden har gått dramatisk ned, stadig mer av helsehjelpen skjer i poliklinikker og på dagenheter. Antall senger er blitt betydelig redusert hos oss, og i alle land det er naturlig å sammenligne seg med. De indremedisinske fag blir stadig viktigere som bærebjelken til hele vår sykehusstruktur, samtidig som den blir stående stadig mer alene uten støtte fra akuttkirurgi. Vi har nylig fått en sykehusplan der man foreslår at akuttkirurgi legges ned på flere sykehus.

Det skjer en samling av prosedyrefag der tung infrastruktur på operasjonskapasitet, støttefag som laboratorievirksomhet, radiologi, intensivmedisin og kostbar behandling sentraliseres. Indremedisinen blir i økende grad stående alene. Dette er for eksempel synlig i noen av planene for nytt Oslo Universitetssykehus, der svært mye av indremedisin tenkes lagt til Lokalsykehuset, mens mange andre fag samles i de forskningstunge miljøene på Gaustad. Ønsker vi virkelig en slik utvikling?

Et blikk fremover

På den annen side ser vi en epidemiologisk utvikling der de store etterkrigskullene nå kommer for fullt. Håndteringen av eldre pasienter med mange sykdommer og enda flere medikamenter, med manglende familiær støtte i sitt nærmiljø og med et selvsagt krav til god medisinsk behandling, kommer til å dominere våre sykehus i årene som kommer.

Norsk indremedisinsk forening ønsker slett ikke den tid tilbake da indremedisineren "kunne alt" og behersket de fleste fagfelt innen pasienthåndteringen. Men behovet for klinikere som raskt og godt kan håndtere den vanlige pasient med flere sykdommer, og enda flere medisiner, kommer til å øke i årene som kommer. Man kan tenke seg leger som bare steller med slike pasienter – og det bygges opp "Generelle indremedisinske avdelinger" flere steder. På Oslo Universitetssykehus har man en stor slik avdeling, med utmerket pasientbehandling og læringsmiljø for leger i spesialisering. Mye av aktiviteten på kommunale døgnplasser vil også høre til det indremedisinske fagfeltet. Den foreslåtte spesialiteten Generell indremedisin kan være et meget aktuell utdanning for slike avdelinger.

Også dette kjenner vi godt igjen i diskusjonen fra Europa. Selv om det på grunn av ulik grenspesialisering er noen ulikheter mellom land i Europa, er det flere likheter[4, 5].

Lar vi sjansen gå fra oss?

Norsk indremedisinsk forening har i 100 år vært en sentral aktør innen helsevesenet i Norge. Vi blir lyttet til i Legeforeningen, og både politikere, administratorer og sykehusene har et selvsagt behov for å planlegge etter de indremedisinske pasienters behov. Det har for oss i lang tid vært overraskende at de indremedisinske grenforeninger ikke i større grad ønsker å melde seg på i disse debattene, og at de ikke ser på Norsk indremedisinsk forening som et egnet talerør. Det er nærliggende å se på aktiviteten i Norsk kirurgisk forening – en samling med fagmiljøer som er minst like grenspesialiserte som indremedisinen. Der opprettholder man et sterkt felles, faglig fokus, som fører til at mye av sykehusutviklingen skjer på kirurgenes premisser. Hvis man ikke på den indremedisinske side får en lignende felles forståelse, lar vi sjansen gå fra oss.

Referanser

1. Lundin, K.E. & Glomsaker, T. [New Swedish specialty structure]. Tidsskr Nor Laegeforen 126, 1594 (2006).
2. Scott, I.A. & Greenberg, P.B. General internal medicine in Australia and New Zealand--a renaissance. Med J Aust 168, 104-5 (1998).
3. Cranston, M. et al. The practice of internal medicine in Europe: organisation, clinical conditions and procedures. Eur J Intern Med 24, 627-32 (2013).
4. Kellett, J. Acute hospital medicine--a new subspeciality or internal medicine re-born? Eur J Intern Med 22, 334-8 (2011).
5. Duckitt, R. et al. Common diagnoses in internal medicine in Europe 2009: a pan-European, multicentre survey. Eur J Intern Med 21, 449-52 (2010).

Nytt Senter for klinisk ernæring i Domus Medica ved Oslo Universitetssykehus (OUS), Rikshospitalet

For ett år siden åpnet Senter for klinisk ernæring sine dører i Domus Medica. Hittil i 2015 har vi hatt rundt 1000 ordinære polikliniske konsultasjoner hos klinisk ernæringsfysiologer, leger eller sykepleier og i tillegg noen hundre konsultasjoner for pasienter som deltar i forskningsprosjekter.

Kjetil Retterstøl, overlege professor dr med, Seksjon for klinisk ernæring og Lipidklinikken, OUS og Universitetet i Oslo.

Senteret ligger i Domus Medica som er integrert i Rikshospitalet.

Senter for klinisk ernæring er et samarbeidsprosjekt mellom Universitetet i Oslo (UiO) og Oslo Universitetssykehus (OUS). For nærmere informasjon henvises det til følgende internettlenkene i referansene (1-4).

Behov for ernæringskompetanse

Denne storsatsningen ble gjort for å møte et behov for å gi et systematisk og profesjonelt tilbud i ernæringsbehandlingen til store pasientgrupper. Tilbudet har i stor grad vært fragmentert og usystematisk tidligere og med alt for liten kapasitet til å møte et stort behov. Pasienter med gastrointestinal kreft eller kreft i øre-nese-hals regionen er eksempler på pasientgrupper, der profesjonell ernæringsbehandling er særdeles viktig for et mest mulig vellykket behandlingsresultat.

Nasjonal kompetansetjeneste

Det nyetablerte Nasjonal kompetansetjeneste for sykdomsrelatert underernæring (NKSU) er en integrert del av senteret, som skal samle, utvikle og bygge ernæringskompetanse til bruk for helsetjenesten i hele landet. Formålet med dette er å sikre en bedre og mer enhetlig kvalitet på pasienttilbudet hvor ernæring inngår som en integrert del av den medisinske behandlingen.

Forskning

Senterets forskningsavdeling er en integrert del av Avdeling for ernæringsvitenskap ved UiO. Formålet er å skape et godt miljø med en bred samarbeidsflate mellom pasienter og klinikk på den ene siden og et avansert basalmedisinsk miljø på den andre siden. Det arbeides nå med å etablere en biobank samt gode registreringsverktøy og systemer for å kartlegge pasientenes kosthold på en systematisk måte som egner seg til bruk i fremtidige forskningsprosjekter. På denne måten håper vi å kunne identifisere biomarkører både av prognostisk og ernæringsmessig betydning.

Vi vet at tilpasset kosthold og spesifikke ernæringstiltak kan forbedre ernæringsstatusen til aktuelle pasienter, men det er fortsatt mange ubesvarte spørsmål. Ved å stimulere til samarbeid mellom et avansert basalmedisinsk miljø og de kliniske miljøene forventer vi å kunne generere nye og viktige data.

Ferdighetssenter

Senteret har også et ferdighetssenter. Dette senteret er en arena for praktisk trening på å vurdere ernæringsstatus og gi profesjonell ernæringsbehandling. Dette skal gi studentene basale kliniske ferdigheter. Eksempelvis skal de lære teknikker for måling av ulike former for kroppssammensetning ved bruk av for eksempel bioimpedans og caliper. I tillegg skal de trenes i indirekte kalorimetri, samt å identifisere redusert muskelmasse (sarkopeni), blant annet ved hjelp av gripestyrke. De skal også lære aktivitetsregistrering, pustetester for laktose- og fruktoseintoleranse, hjemmebasert utstyr for intravenøs ernæring, testutstyr for sondeernæring, testutstyr for magesekktømming og simuleringsutstyr; i tillegg til klinisk pasientkommunikasjon og atferdsendring.

Ved å skape et senter med ernæringsinteresserte fagfolk og studenter, er det tilstrekkelig volum i både pasientbehandling og forskning til å generere en dynamikk og en faglig entusiasme innen fagfeltet. Dette er tvingende nødvendig fordi de kliniske avdelinger er så presset og overarbeidet at ernæring kan komme i skyggen av akutte medisinske problemer. Et foreløpig inntrykk etter et års drift er at bare det å ha hovedfokus på ernæring, er en meget viktig funksjon i seg selv. Ved å ha slik fokus vil man raskere og mer profesjonelt identifisere og håndtere graden av katabol fase som mange av våre pasienter er i og som kan ha betydning for vitale funksjoner. Fokuset på ernæring gjør at vi også stadig fanger opp noen enkle, men viktige kliniske tilstander som ellers kan bli oversett i en travel klinisk hverdag, som f.eks jernmangelanemi og malabsorpsjon.

Vårt mål er at senteret skal brukes mest mulig aktivt til beste for pasienter, studenter, forskning, og som et kompetansesenter. Vi er fortsatt i oppstartsfasen, og dette innlegget er en oppfordring til lesere av Indremedisineren til å bruke oss.

Referanser

1. http://www.oslo-universitetssykehus.no/aktuelt_/nyheter_/Sider/Nytt-Senter-for-klinisk-ernæring.aspx
2. http://www.med.uio.no/imb/forskning/sentre/klinisk-ernering/
3. http://www.med.uio.no/om/organisasjon/styret/moter/2013/06-25/dokumenter/4413-ske-utredning.pdf
4. http://www.oslo-universitetssykehus.no/omoss_/avdelinger_/nasjonal-kompetansetjeneste-for-sykdomsrelatert-underernæring_

Odd Helge Gilja er ny president i European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology – EFSUMB

Svein Ødegaard, professor emeritus, Klinisk Institutt 2, Universitetet i Bergen

Odd Helge Gilja f. 1962 ble nylig på årsmøtet i Athen valgt til ny leder i den europeiske ultralydforeningen European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) med ca. 20 000 medlemmer. Gilja er overlege og leder for Norsk kompetansetjeneste i gastroenterologisk ultrasonografi ved Medisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus og professor ved Universitetet i Bergen.

Dr. Gilja kom tidlig på 90-tallet inn det gastroenterologiske ultralydmiljøet på Medisinsk avdeling, og han ble fort en viktig drivkraft både klinisk og vitenskapelig. Hans banebrytende arbeider innen 2- og 3-dimensjonal ultralyd til studier av gastrointestinal motilitet (sammen med bl.a. Trygve Hausken og Arnold Berstad) fikk betydelig internasjonal oppmerksomhet og anerkjennelse. Dette førte til hans doktorgrad i 1997.

Senere har Giljas innsats favnet vidt. Klinisk implementering av nye ultralydmetoder (ultralydkontrastmidler, 3D-ultralyd, elastografi, nanoteknologi m.m.) har vært noen av hans arbeidsområder i de senere år.

I 2001 ble Medisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus tildelt status som nasjonalt senter for gastroenterologisk ultrasonografi. Giljas innsats var i denne sammenheng av stor betydning. Etablering av helseforetakene i 2002 medførte bl.a. krav til forskning, dette krevde lederskap og forvaltning av betydelige forskningsmidler. Gilja fikk oppdraget med å etablere en tverrfaglig gruppe innen medisinsk visualisering - MedViz - som nå er en velfungerende samarbeidsgruppe i Norge på dette feltet.

Giljas evner innen ledelse og strategisk tenkning kombinert med sosial intelligens og omsorg for både yngre og eldre medarbeidere har plassert ham i mange nøkkelposisjoner. Han har vært leder for Norsk forening for ultralyd-diagnostikk, gått «gradene» i EFSUMB og er nå organisasjonens president. Hans internasjonale engasjement med samarbeidsprosjekter både i USA, Australia, Italia, Romania, Tyskland etc. har styrket Norges plass ytterligere på det internasjonale ultralydkartet. Sammen med andre drivkrefter har han også etablert en ultralydskole ved afrikanske sykehus. Undervisning og vitenskapelig arbeid har ført til flere hundre publikasjoner, mange bøker, forelesninger og kurs i inn og utland.

«Indremedisineren» ønsker lykke til med det nye og viktige vervet som EFSUMB-president.

Odd Helge Gilja.

3. Nasjonale Konferanse om Hjertet og Hjernen 11. og 12. Februar 2016

Hjertelig velkommen til den tredje nasjonale konferanse om hjertet og hjernen!

Det vil bli lagt opp til et omfattende faglig program som skal dekke de viktigste felter innen:

- **Profylakse**: diett, livsstil, diabetes, hypertensjon og lipider, nye retningslinjer for kolestrol og nye lipid-senkende midler
- **Atrieflimmer**: Nye antikoagulantia, praktiske råd, cerebral trombolyse, nytt EKG registrerings utstyr og gevinsten med screening for atrieflimmer, reverserende behandling ved akutt kirurgi og blødninger, antiarrytmika, ablasjonsbehandling og perkutan lukning av venstre aurikkel
- **Aterosklerose** – det ustabile aterosklerotiske plakk, ultralyd, nye platehemmere og endarterektomi
- **Koronarsykdom hos TIA/hjerneslag pasienter**
- **Behandling av koronar-/carotissykdom hos pasienter med atrieflimmer**
- **Iskemisk hjertesykdom som årsak til cerebrale emboller**
- **Kryptogene hjerneinfarkter og hjertet**
- **Hjertepasienter og risikoen for hjerneslag**
- **Invasive kardiovaskulære undersøkelser og intervensjonsteknikker i kardiologi**
- **Vaskulære risikofaktorer for kognitiv svikt og demens**
- **Hjerneslagbehandling og rehabilitering 2016** – Akutt hjerneslagbehandling 2016, systemisk trombolyse og endovaskulær intervensjonsbehandling, reorganisering
- **Diagnostisering og behandling av koronarsykdom**: nye guidelines
- **Tverrfaglig samarbeid**

Konferansen finner sted på Oslo Kongressenter 11. og 12. februar 2016

Med vennlig hilsen
David Russell
MD, PhD, FESO, FRCPE

Oslo Kongressenter: Youngs gate 11, 0181 Oslo

Teknisk arrangør:
Congress-Conference AS
Frederik Stangs gate 14C
0272 Oslo

Telefon: 22 56 19 30
E-post: hjertetoghjernen@ccnorway.no

Prosjektleder:
Marianne Draugsvoll
E-post: marianne@ccnorway.no
Telefon: 22 56 19 30

Utstillings og sponsoransvarlig:
Guillaume Dupuy
E-Post: guillaume@ccnorway.no
Telefon: 22 56 19 30

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 startes, må nyrefunksjonen undersøkes for alle pasienter ved å beregne Cl_{CR} for å utelukke alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{CR} <30 ml/minutt). Forebygging av slag og 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 refluksykdom, 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 startes 3 dager før seponering av dabigatraneteksilat. Cl_{CR} ≥30-<50 ml/minutt, VKA startes 2 dager før seponering av dabigatraneteksilat. Siden dabigatran kan øke INR, vil INR bedre reflektere VKAs effekt først etter at Pradaxa har vært seponert i minst 2 dager. *Overgang fra VKA (f.eks. warfarin):* VKA bør seponeres og dabigatraneteksilat kan tas når INR er <2. *Konvertering av atrieflimmer:* Pasienten kan behandles med dabigatraneteksilat i forbindelse med elektrisk eller medikamentell konvertering. Primær forebygging av VTE etter gjennomgått elektiv hofteprotesekirurgi: *Voksne:* Anbefalt dose er 220 mg (2 kapsler à 110 mg) 1 gang daglig. Behandlingen bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med 1 enkelt kapsel og fortsette med 2 kapsler 1 gang daglig i totalt 28-35 dager. Behandlingsstart bør utsettes hvis hemostase ikke er etablert. Hvis behandling ikke startes samme dag som inngrepet, bør behandlingen starte med 2 kapsler 1 gang daglig. Primær forebygging av VTE etter gjennomgått elektiv kneprotesekirurgi: *Voksne:* Anbefalt dose er 220 mg (2 kapsler à 110 mg) 1 gang daglig. Behandlingen bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med 1 enkelt kapsel og fortsette med 2 kapsler 1 gang daglig i totalt 10 dager. Behandlingsstart bør utsettes hvis hemostase ikke er etablert. Hvis behandling ikke startes samme dag som inngrepet, bør behandlingen starte med 2 kapsler 1 gang daglig. *Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales:* 150 mg (2 kapsler à 75 mg) 1 gang daglig er anbefalt til eldre (>75 år), pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (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 avbrytes under behandling. *Fertilitet:* Ingen tilgjengelige humane data.

Bivirkninger: Vanligst rapportert er blødninger som forekommer hos ca. 14% av pasientene som er korttidsbehandlet for elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi, 16,5% av pasienter med atrieflimmer behandlet for forebyggelse av slag og systemisk emboli og hos 14,4% av pasienter behandlet for DVT/LE. Større eller alvorlige blødninger kan forekomme og, uavhengig av lokalisasjon, være invalidiserende, livstruende eller fatale. Slike hendelser er imidlertid lite rapportert i kliniske studier. Forebygging av primær VTE etter hofte- eller kneprotesekirurgi: *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Redusert hemoglobin. Lever/galle: Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Anemi, redusert hematokrit. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, diaré, kvalme, rektal blødning, blødning fra hemoroider, oppkast. Hjerte/kar: Hematom, blødning fra sår. Hud: Hudblødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet. Lever/galle: Forhøyet ALAT/ASAT, økte leverenzymer, hyperbilirubinemi. Luftveier: Epistakse. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Nyre/urinveier: Urogenital blødning, inkl. hematuri. Øvrige: Blødning ved sår, postoperativt hematom, postoperativ blødning, postoperativ væsking, sårsekresjon. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Blod/lymfe: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Abdominalsmerte, dyspepsi, gastrointestinalsår, inkl. øsofageal sår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal refluksykdom, dysfagi. Hjerte/kar: Blødning. Immunsystemet: Utslett, pruritus, anafylaktisk reaksjon, angioødem, urticaria. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. Øvrige: Blødning ved injeksjonsstedet, blødning ved innstikk av kateter, blodig væsking, blødning ved innsnittstedet, anemi postoperativt, sårdrenering, postoperativ drenering. Ukjent: Immunsystemet: Bronkospasme. Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer: *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, abdominalsmerte, diaré, dyspepsi, kvalme. Hud: Hudblødning. Luftveier: Epistakse. Nyre/urinveier: Urogenital blødning, inkl. hematuri. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Redusert hemoglobin, trombocytopeni. Gastrointestinale: Rektal blødning, blødning fra hemoroider, gastrointestinalsår, inkl. øsofageal sår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal refluksykdom, 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. øsofageal sår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal refluksykdom, 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 godkjent av SLV: 20.10.2015

PRA151116

Boehringer Ingelheim

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

Pradaxa®
dabigatran etexilate

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[2]
- Mer enn 200 000 pasienter undersøkt i vanlig klinisk praksis[1-6]

* vs. warfarin

Indikasjoner[7]

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.

Sikkerhetsinformasjon[7]

Som med andre antitrombotiske midler bør PRADAXA brukes med forsiktighet hos pasienter med økt blødningsrisiko. Alle pasienter med økt blødningsrisiko bør vurderes behandlet med redusert dose.

Før oppstart

Nyrefunksjon må undersøkes for å utelukke pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. CrCl <30 ml/min).

Bytte fra warfarin til PRADAXA

Warfarin seponeres og PRADAXA tas når INR <2.0.

Kontraindikasjoner

- Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl <30 ml/min).
- Samtidig behandling med systemisk ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol og dronedaron.
- Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjon.

Bivirkninger

I tillegg til økt blødningsrisiko, er de hyppigst rapporterte bivirkningene på PRADAXA dyspepsi, dyspné og svimmelhet.

For utfyllende informasjon om sikker bruk av PRADAXA, se preparatomtale.

Referanser

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361:1139–1151 **2.** http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm Last accessed Jul 2015; **3.** Seeger JD, Bykov K, Bartels DB et al. Safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in routine care of patients with atrial fibrillation. Thromb Haemost. 2015 Oct 8;115(3) **4.** Villines TC, Schnee J, Fraeman K et al. A comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in a large healthcare system. Thromb Haemost. 2015 Oct 8;115(3) **5.** Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH et al. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. Am J Med. 2014 Jul; 127(7):650-56. **6.** Larsen TB, Rasmussen LH, Gorst-Rasmussen A et al. Myocardial ischemic events in 'real world' patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin. Am J Med. 2014 Apr;127(4):329-336./ucm396470.htm **7.** PRADAXA SPC Avsnitt 4.1, 4.3, 4.4, 20.10.2015

Pradaxa® dabigatran etexilate

www.pradaxa.no

Boehringer Ingelheim