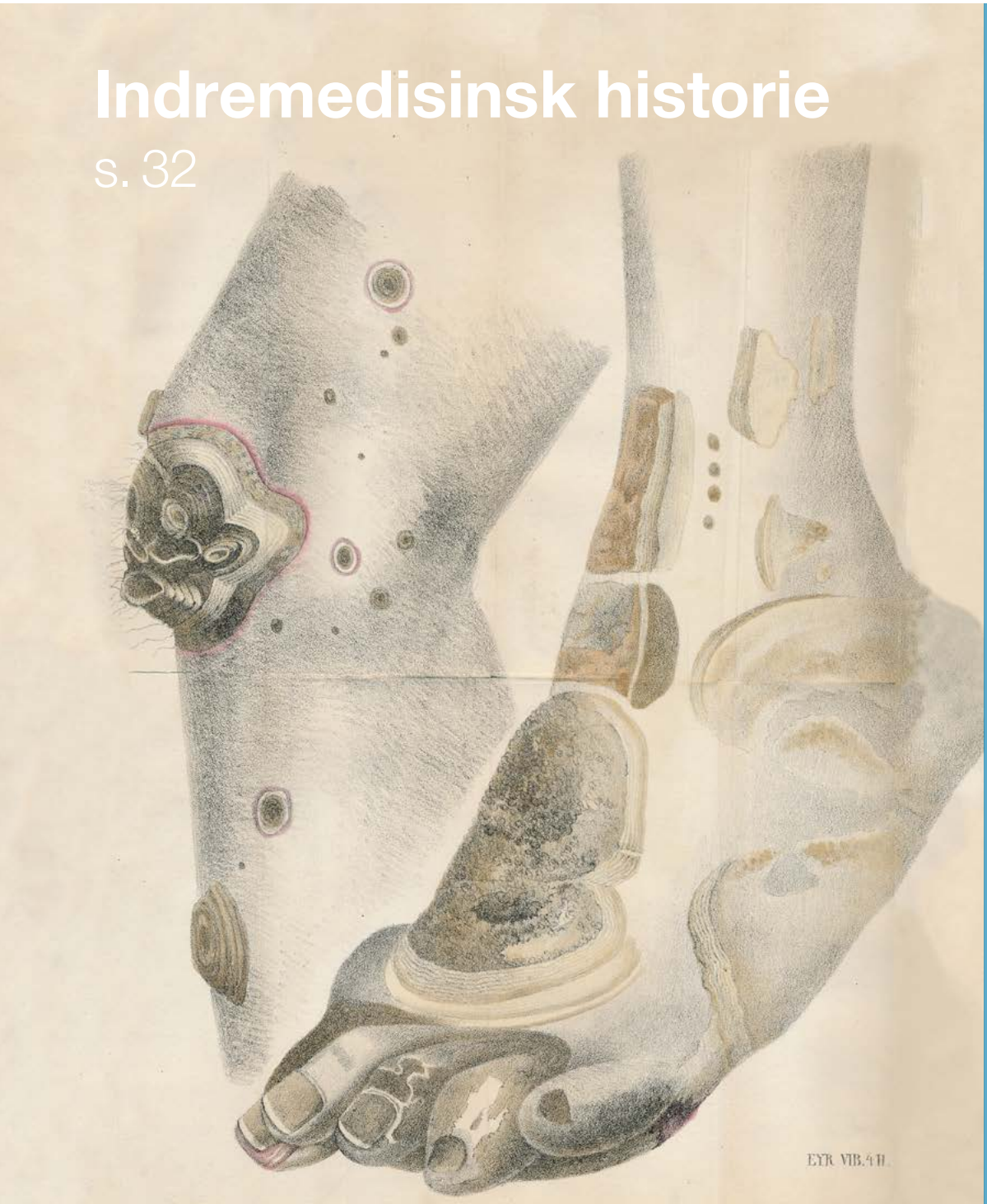
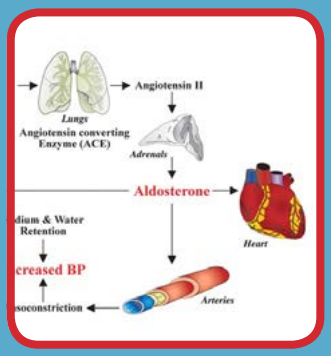
Indremedisineren

Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 1 • 2016

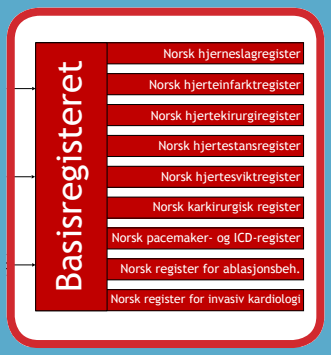
Indremedisinsk historie

s. 32





Primær hyperaldosteronisme
s. 8



Hjerte- og karregisteret
s. 11

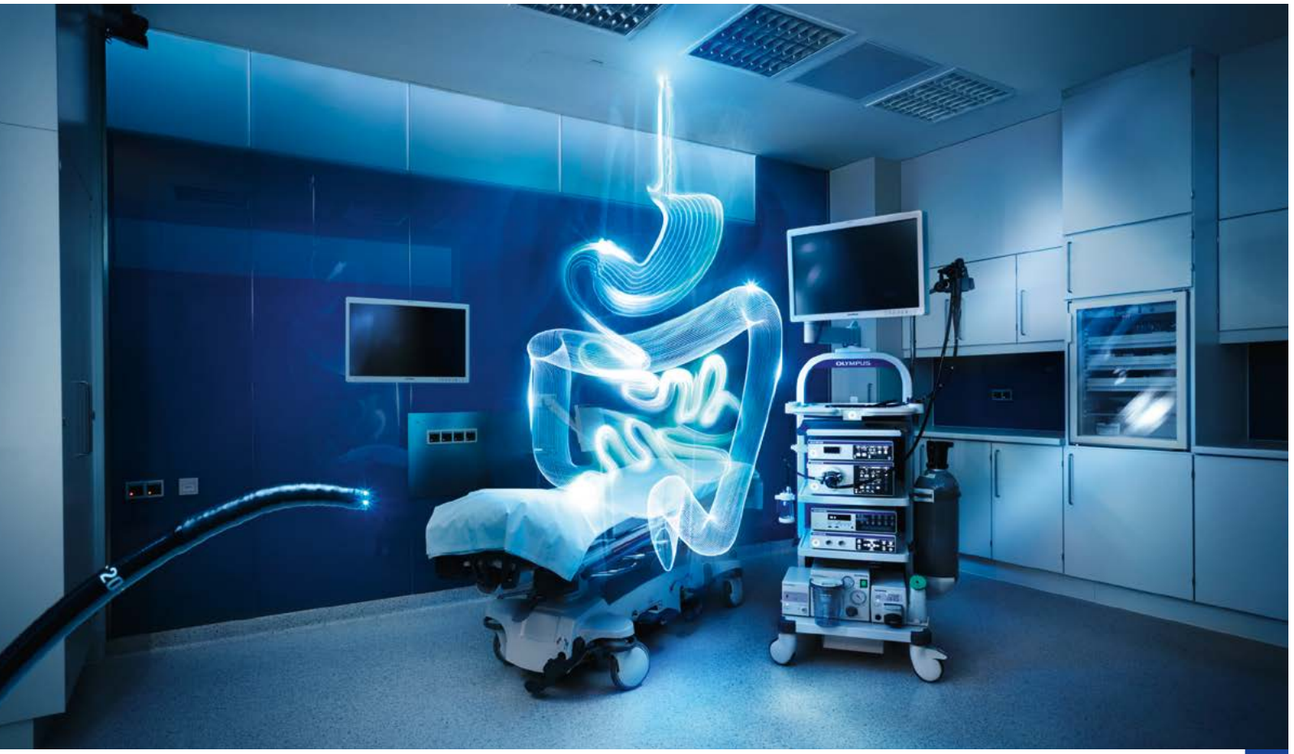
Geriatrikongress 2015
s. 46

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

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

Ole Kristian H. Furulund
Statens Helsetilsyn
Avdeling for spesialisthelsetjenester

Moh Paul Kahlon
Notodden sykehus
moh.kahlon@gmail.com
T: 996 18 679

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 læresteder, forskningsmiljøer og legemiddelfirmaer.

Indremedisineren presenterer relevant faglig og fagpolitisk stoff fra norske miljøer, samt noe internasjonalt rettet stoff av allmen interesse. Vi ønsker å legge til rette for at terskel og takhøyde gir rom for en allment engasjert indremedisiner å ytre seg.

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

Tekniske data
Opplag 3 300 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:
Fra tidsskriftet *Eyr*. Reprofoto: Øivind Larsen.

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

Omtale av fagartiklene 7
Primær hyperaldosteronisme – vanligere enn vi tror? 8
Hjerte- og karregisteret 11
Irritabel tarmsyndrom og fekal mikrobiotatransplantasjon 16
Optimal slagbehandling – et felles ansvar 22
Geriatrisk vurdering før kateter-implantert aortaklaff 26

Indremedisinsk historie

Da norske leger fikk sitt eget tidsskrift – Eyr 1826-1838 32
"Ullevålskolen" - Leger i kampen mot tuberkulosen - (og i kampen for Norge) 35

Foreningsnytt

Presentasjon av Styret i Norsk indremedisinsk forening (NIF) 40
Hva er Norske Yngre Indremedisinere? 42
Helsepolitikken til Stortinget! 44
Rapport fra Den 6. norske geriatriske kongress i geriatri og den 11. EUGMS Congress i Oslo 2015 46
Reisebrev fra ESIM 2016 50

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

Kjære lesere

Takk til dere alle som har hjulpet oss å også få dette nummer av Indremedisineren vel i havn. Vi synes det har blitt ett godt og fyldig nummer. Spesielt takk til alle bidragsytere!

Flere av artiklene i dette nummeret tar for seg temaer innen geriatrien og/eller hjerte- og karsykdom. Begge temaene er viktige for oss indremedisinere. Flesteparten av pasientene våre er eldre. Og eldre er ikke minst atskillig mer sårbare for ulike former for sykdomskomplikasjoner ved opphold og intervensjoner på våre avdelinger. Koplingen disse fagene imellom er derfor viktig og tidsriktig. Ole Kristian Furulund omtaler de enkelte fagartiklene særskilt.

Det første norske medisinske tidsskrift *EYR* så dagens lys i 1826, og presenteres av de tidligere nestorene Øivind Larsen og Magne Nylenna i *Tidsskrift for Den norske legeforening*. Det var særlig tre grupper leger som nevnes på denne tiden, der indremedisinere utgjorde én av disse. *EYR* samlet slik våre tidlige norske indremedisinere og gjorde viktige medisinske nyvinninger kjent.

Vi får også i dette nummeret presentert det nye Hjerte- og karregisteret. Dette har vært etterlengtet i mange år, og det er svært gledelig å se noe av fruktene etter lang tids innsats. En rekke helseregistre er etablert. Flere av disse er integrert i Hjerte- og karregisteret, som slik utgjør en unik database. Registeret vil gi viktig klinisk informasjon. Et dødsårsaksregister har sine begrensninger. Et klinisk basert register koblet til dødsårsaksregisteret har atskillig bedre nytteverdi for å kunne beskrive insidens, dødelighet og virkning av behandling (1). En viktig forutsetning for registeret er at det er håndterbart for travle klinikere, og at det lokalt sluttes opp om den registrering som kreves. I tillegg til å overvåke kvalitet, kan registeret brukes til forskningsformål, som endepunktregister i kliniske utprøvinger.

Leder Hanne Thürmer går i dette nummer gjennom en del av det arbeidet hun har deltatt i for å opprettholde interesser for norske indremedisinere. Hun har deltatt i viktige fora som drøfter ny Nasjonal helse- og sykehusplan, og hun har deltatt i arbeidsgruppe i Helsedirektoratet for en evt ny spesialitet i akutt- og mottaksmedisin. Det ligger stor innsats i alt dette, og vi er stolte av hennes arbeid internt i Den norske legeforening og utenfor.

Norsk indremedisinsk forening er i dag en ressurssterk og viktig fagmedisinsk forening. Foreningen inkluderer de ulike indremedisinske fagområdene, og er i dag blant de største i Legeforeningen.

Spillerommet er stort for de enkelte områdene. Vi tror våre medlemmer og Legeforeningen er tjent med en slik felles søyle.

På vegne av redaksjonen

Stephen Hewitt
Redaktør

Referanser:
Dag Thelle. Endelig et norsk hjerteinfarktregister. Tidsskr Nor Legeforen 2014; 134 (19): 1818

Akuttfunksjon på lokalsykehus - fortsatt behov for kirurgisk akuttberedskap!

Høsten 2015 har Norsk indremedisinsk forening (NIF) vært på den rikspolitiske arena med tallrike besøk i Legenes hus og på Stortinget. Den engasjerte indremedisiner har fått med seg debatten om akuttsykehus og akuttfunksjoner. Nasjonal helse- og sykehusplan (Meld. st. 11 (2015-2016) gir Stortinget en mulighet til å etablere en helhetlig politikk for spesialisthelsetjenesten. Initiativet ønskes velkommen da det i mange år har vært for stor avstand mellom Storting og tjenestene!

I Nasjonal helse – og sykehusplan loves en veileder for hvordan helseforetakene lager utviklingsplaner. Hittil har helseforetakene flyttet, endret, lagt ned og etablert tilbud uten dialog og avklaring med fastlegene eller lokale politiske myndigheter. Kommunale helsetjenester påvirkes av slike endringer, og en mal som sikrer lokal forankring av utviklingsplaner er viktig. Norske indremedisinere landet rundt samarbeider med fastleger og kommunehelsetjenester, og vi ser behovet for helhetlige planer.

For NIF er det viktig at Stortinget holder blikket på helheten når man diskuterer sykehus- og spesialisttilbud. Som leder av NIF har jeg spesielt vært bekymret over følgende momenter i Nasjonal helse- og sykehusplan:

1. Akuttkirurgi behandles løsrevet fra sykehuset som helhet og sykehusets funksjon i sine lokalsamfunn
2. Ny spesialitet i mottakene etableres uten sammenheng med de store vaktbærende spesialiteter og uten felles vaktkompetanse med noen eksisterende spesialitet.

Akuttkirurgi:
Akuttkirurgi på lokalsykehus er en del av en samlet akuttfunksjon. Små lokalsykehus ligger i områder hvor også legevaktene er spredt, i områder der kommunehelsetjenesten har få leger, og hvor det ikke er private spesialister. Fagmiljøene er små, og alle er viktige for den felles kompetansen. Det å fjerne akuttkirurgisk kompetanse påvirker helheten, og pasientene får et dårligere tilbud. Når det ikke lenger er akuttkirurgisk vakt, vil mange indremedisinske pasienter heller ikke tas i mot lokalt. Antall operasjoner er ikke avgjørende, men antall pasienter som diagnostiseres, vurderes, stabiliseres, startbehandles og følges opp etter operasjon på større sykehus. Kirurgene inngår i et fagmiljø med de andre spesialitetene, med turnusleger og med fastleger lokalt. Det er ikke likegyldig for indremedisinske vaktlag om det er kirurgisk vurderingskompetanse tilgjengelig eller ikke!

Allerede i dag er det klar oppgavefordeling mellom sykehusene, innen både kirurgi og indremedisin. Lokalsykehus uten akuttkirurgi bør ikke kalles sykehus. De lokalsykehus som fortsatt består har overlevd mange nedleggelsesrunder, de er levedyktige og kan fortsatt tilføres oppgaver i samarbeid med sitt hovedsykehus. I Nasjonal helse- og sykehusplan er dette godt beskrevet (avsnitt 5.6).

Ny spesialitet i mottak:
NIF er svært bekymret over at Regjeringen i sin nasjonale helse- og sykehusplan så detaljert beskriver en ny spesialitet uten å sette denne 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 spesialitet må sees i sammenheng med de nye felles kravene til vaktkompetanse innen kirurgi og medisin. Da bør etablering av denne spesialiteten samordnes med det store fellesløpet for de andre spesialistutdanningene.

Lokalsykehus landet rundt er kompetansemiljøer og ressursbaser for sine lokalbefolkninger. Det er mange lokalsykehus som har stabile, faste ansatte, rekrutterer godt, utdanner leger og spesialsykepleiere samt veileder 1. linjetjenesten. Slike lokalsykehus bør Legeforeningen hegne om, ikke undergrave eksistensen til. Da må oppgaver deles og desentraliseres, og lokalsykehusene inngå i et nettverk og en sammenheng med sitt «store sykehus». Det er ikke bare de store operasjoner som teller, men utredning før operasjon og etterbehandling og rehabilitering etter operasjon.

Hanne Thürmer, leder Nif

> Det er ikke likegyldig for indremedisinske vaktlag om det er kirurgisk vurderingskompetanse tilgjengelig eller ikke!

Ved symptomer på alvorlig allergisk reaksjon, skal behandlingen stanses og relevant symptomatisk behandling gis. Brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon[5]

Vanlige bivirkninger: 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[6]

1. PRALUENT SPC. 26.11.2015 punkt 4.1. 2.PRALUENT SPC 26.11.2015 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 hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. Eur Heart J. 2015; 36(19):1186-94. 4. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reduscing Lipids and Cardiovascular Events. N Engl J Med 2015;372:1489-99. 5. PRALUENT SPC 26.11.2015 punkt 4.4 6. PRALUENT SPC 26.11.2015 punkt 4.8
* Sammenlignet med placebo eller ezetimib, som tillegg til statin.

SANO.ALI.16.03.0071

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

SANOFI

Omtale av fagartiklene

Ole Kristian H. Furulund

Ved Høstmøtet 2015 gikk endokrinolog Marianne Aardal Grytaas igjennom primær hyperaldosteronisme (PHA). I denne artikkelen gir hun en fin oversikt over historikk, forekomst, typer, funn, utredning, screening og medikamentpåvirkning under utredning samt behandling. Denne artikkelen er relevant for daglig indremedisinsk arbeid og den er nyttig for alle som ønsker en oversikt eller gjenoppfriskning av kunnskaper!

Det er etter hvert etablert flere sentrale registre, som man som kliniker skal rapportere til. Kardiolog Martha Ebbing presenterer i sin artikkel det nyetablerte Hjertekarregisteret. Hun redegjør for deler av data som er samlet sålangt. Hun gir oss også en viktig påminnelse om betydningen av å ha et slikt sentralt registeret, og at klinikerne må rapportere så man får best mulig nytte av dataene som samles inn.

Irritabel tarmsyndrom (IBS) er en vanlig plage i befolkningen. Medisinstudent Kristiane Birkeland Bleskestad og medforfattere tar i sin artikkel for seg studier vedrørende fekal mikrobiota-transplantasjon. Data kan tyde på effekt av slik behandling, men det påpekes at det fortsatt ikke er fullført gode systematiske studier, og at det er behov for dette.

Problemstillinger knyttet til hjerte- og kar er hyppige hos eldre. ”Geriatri + kardiologi = sant”var samleoverskriften på to tankevekkende innlegg fra Høstmøtet 2015:

I den ene artikkelen tar geriater Elisabeth Skaar opp sentrale geriatriske begrep som ”skrøpelighet” (”frailty”). Hun redegjør for nytten av en bred geriatrisk vurdering (”comprehensive geriatric assessment”) ved vurdering av eldre pasienter, som vurderes for alvorlig aortastenose og behandling med transkateter aortaklaff implantasjon (TAV) versus konservativ behandling.

I det andre innlegget om dette tema skriver lege i spesialisering (LIS) Guri Hagberg og medforfattere om optimal slagbehandling i 2016. De understreker bl.a. viktigheten av at vi alle har et felles ansvar for å sikre pasientene rask og riktig behandling. Artikkelen gir god oversikt over sentrale tema og har en fin referanseliste over nyttige artikler.

Vi synes alle artiklene er gode og interessante bidrag, som de aller fleste kan lese med godt utbytte.

Redaksjonen takker artikkelforfatterne for gode fagartikler, og vi ønsker alle leserne av Indremedisineren god lesning. Forhåpentlig ser vi mange av dere på Høstmøtet 2016.

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 2 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 skal 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. 6 stk. (ferdigfylt penn) kr 15 933,20. *150 mg/ml:* 2 stk. (ferdigfylt penn) kr 5364,00. 6 stk. (ferdigfylt penn) kr 15 933,20. Sist endret: 03.02.2016.

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

SANOFI

Primær hyperaldosteronisme – vanligere enn vi tror?

Primær hyperaldosteronisme skyldes autonom overproduksjon av aldosteron fra en eller begge binyrer. Det er den vanligste formen for sekundær hypertensjon, med antatt forekomst 5-12 % av alle med hypertensjon. Økt aldosteronpåvirkning fører til høyere kardiovaskulær, renal og metabolsk risiko enn hos pasienter med essensiell hypertensjon, men risikoen reduseres ved korrekt medisinsk eller kirurgisk behandling.

Av Marianne Aardal Grytaas, overlege og PhD-stipendiat, Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus

Marianne Aardal Grytaas

Innledning

Primær hyperaldosteronisme (PHA) definerer en gruppe tilstander med autonom overproduksjon av aldosteron fra en eller begge binyrer. Aldosteronsekresjonen er da uavhengig av de vanlige regulerings-mekanismene, og gir ufysiologiske virkninger i målorganene.

Aldosteronsekresjonen fra binyrebarken stimuleres normalt via renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) eller direkte av høye kaliumnivåer (figur 1). Aldosteron utøver sine effekter ved å binde til mineralkortikoidreseptoren (MR) i forskjellige vev. I nyrene fører det til økt reabsorbsjon av natrium og økt kaliumsekresjon, med påfølgende vannretensjon, økt ekstracellulært væskevolum og økt blodtrykk, samt reduksjon av serum-kalium.

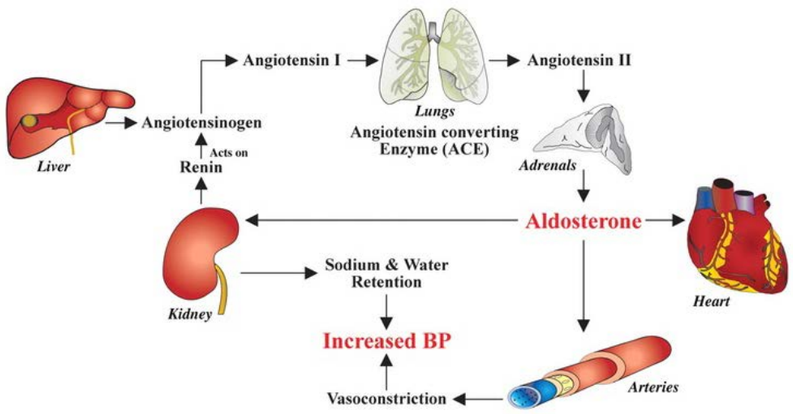
MR finnes også i andre organer som hjerte og blodkar, hvor økt aldosteronpåvirkning kan føre til myokardfibrose, venstre ventrikkelhypertrofi og arteriell stivhet (1-3).

Historikk og forekomst

PHA ble første gang beskrevet av Jerome W. Conn (1907-1994) i 1954, da han påviste en binyretumor hos en 34 år gammel kvinne med hypertensjon (HT) og alvorlig hypokalemi. Da hun fikk fjernet tumoren ble blodtrykk og kaliumverdi normalisert. Conn kalte denne tilstanden primær hyperaldosteronisme.

Frem til tidlig 1990-tall ble det antatt at PHA var en sjelden diagnose som forårsaket under 1 % av alle tilfeller av HT. Etter innføring av aldosteron/renin-ratio (ARR) som screeningmetode for PHA, har et økende antall studier vist at PHA er den hyppigste årsaken til sekundær hypertensjon, med en antatt forekomst 5-12 % av alle med HT (4, 5). For pasienter med medikamentresistent HT, er det funnet PHA hos opp mot 20 % (6). Pasienter med PHA har, sammenliknet med essensiell HT, høyere risiko for både kardiovaskulære hendelser, nyreskade og økt risiko for redusert glukosetoleranse og diabetes mellitus type 2 (7-10).

Den ene hovedgruppene av PHA utgjøres av aldosteronproduserende adenomer (APA) – også kalt Conns syndrom, som står for 30-40 % av tilfellene og som gir sykdom i den ene binyren. Den andre hovedgruppen er bilateral binyrehyperplasi (BAH) som utgjør 60-70 % av tilfellene. I tillegg kjenner vi tre forskjellige arvelige former for familiær hyperaldosteronisme (FH), og som deles inn i type I, II og III. Til sammen utgjør disse 1-10 % av alle PHA. For FH I og FH III er det i løpet av det siste tiåret funnet kimbane-mutasjoner, hvorav mutasjoner i KCNJ5-genet ved FH III også kan gjenfinnes som somatiske mutasjoner i sporadiske APA. Ved FH II er den genetiske årsaken fortsatt ukjent, og FH II diagnostiseres ved at to personer i samme familie har diagnosen PHA.



Figur 1: Renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Figur fra Patel et.al, Radiographics 2007;27:1145-1157, gjengitt med tillatelse.

Funn

Hypertensjon og hypokalemi er de klassiske funnene som leder mistanken til PHA. Muskelsvakhet kan forekomme ved hypokalemi. Mens det tidligere ble antatt at hypokalemi var obligat ved PHA, vet vi nå at en stor andel av PHA-pasienter er normokalemiske, spesielt ved BAH.

En stor multisenterstudie viste hypokalemi kun hos 9-37 % (4).

Utredning

Endocrine Society utga i 2008 retningslinjer for utredning, diagnostikk og behandling av PHA (figur 2) (11). Følgende pasientgrupper har høy risiko for PHA og bør utredes: a) HT med blodtrykk >160/100 eller medikamentresistent hypertensjon, b) HT og samtidig hypokalemi, c) binyreincidentalom og HT, d) tidlig debut av HT eller cerebrovaskulære hendelser før 40 års alder i familien, og e) hypertensive førstegradsslektninger til PHA.

Screening

Aldosteron/renin-ratio (ARR) er den anbefalte screeningtesten. ARR er mest sensitiv dersom blodprøver tas om formiddagen, minst to timer etter at pasienten har stått opp, og etter å ha sittet minst fem minutter. Verdier for positiv test varierer mellom hormonlaboratoriene i Norge, ettersom de bruker forskjellige analysemetoder for måling av renin (reninaktivitet eller direkte reninkonsentrasjon, tabell 1).

Medikamentpåvirkning under utredning

En rekke blodtrykksmedikamenter påvirker aldosteron- og reninmålinger, og kan dermed påvirke resultatene ved både screening, diagnostisk testing og binyrevenekateterisering (tabell 2). Dersom det ansees medisinsk forsvarlig, seponeres disse medikamentene før utredning, og erstattes i utredningsperioden med alfablokker som doksazosin (Carduran®) og non-dihydropyridin kalsiumblokker som verapamil depottablett (Isoptin retard®).

I tillegg til medikamentpåvirkning kan hypokalemi gi falsk lave aldosteronverdier, og bør korrigeres før utredning. Nyresvikt reduserer reninkonsentrasjon og –aktivitet, mens graviditet, renovaskulær hypertensjon og malign hypertensjon øker disse.

Verifisering av diagnosen

Ved positiv ARR anbefales verifisering ved diagnostisk testing (intravenøs saltvannsbelastning, fludrokortison suppresjonstest, oral saltbelastning eller kaptopril

Hypertensive pasienter med høy risiko for PHA:

- Hypertensjon med blodtrykk >160/100 eller behandlingsresistent hypertensjon
- Hypertensjon med hypokalemi
- Hypertensjon med binyreincidentalom
- Hypertensjon og familiær tidlig debut hypertensjon eller cerebrovaskulær hendelse < 40år
- Hypertensjon og førstegradsslektning med PHA

↓

Screeningtest: aldosteron/renin ratio (ARR)

↓

Diagnostisk test (i.v. saltvannsbelastning eller annen test)

↓

Undergruppe PHA: binyrevenekateterisering og CT binyrer

↓

Patologi i én eller begge binyrer: Kirurgi eller medisinsk behandling

Figur 2: Utredning ved mistenkt PHA.

Tabell 1: ARR grenseverdier for positiv test i bruk i Norge, avhengig av renin-analyse. Aldosteron måles i pmol/l ved alle sykehusene.

ARR GRENSEVERDI	RENIN-ANALYSE	BENYTTES VED
ARR > 1000*	Plasma-renin-aktivitet (nmol/l/t)	Oslo Universitetssykehus
ARR > 150	Direkte renin-konsentrasjon (ng/l)	St. Olavs Hospital
ARR > 35**	Direkte renin-konsentrasjon (mIE/l)****	Haukeland Universitetssykehus
ARR > 50***		

Alle forutsetter normokalemi
* Forutsetter samtidig aldosteron > 416 pmol/l.
**Ved samtidig aldosteron > 300 pmol/l.
***Ved samtidig aldosteron 150-300 pmol/l
****Aktuell renin-analyse; direkte renin-konsentrasjon (mIE/l) med tilhørende grenseverdier for ARR, ble innført ved Haukeland Universitetssykehus fra februar 2016.

Tabell 2: Medikamenters påvirkning av aldosteron og renin

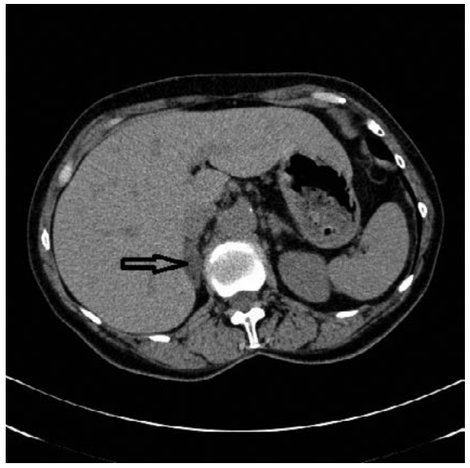
Medikamentgruppe	Effekt på aldosteron	Effekt på renin	Effekt på ARR*	Anbefalt seponering før utredning
Betablokkere	↓	↓↓	↑	2 uker
Sentrale antiadrenergika	↓	↓↓	↑	2 uker
Kaliumsparende diuretika (MR-antagonister)	↑	↑↑	↓	4 uker
Kaliumtapende diuretika	→↑	↑↑	↓	4 uker
ACE-hemmere	↓	↑↑	↓	2 uker
AT-II-blokkere	↓	↑↑	↓	2 uker
Ca-blokkere (dihydropyridiner)	→↓	↑	↓	2 uker
Reninhemmere	↓	↓↑**	↑↓**	2 uker
NSAIDs	↓	↓↓	↑	2 uker
P-piller/østrogener	→	→↓***	→↑***	2 uker***

* ARR = aldosteron/renin ratio
** Reninhemmere (aliskiren (Rasilez®)) senker plasma renin-aktivitet (PRA), men øker direkte aktiv renin-konsentrasjon (DRC). ARR øker ved bruk av PRA, senkes ved bruk av DRC
***P-piller og øvrige østrogenpreparater påvirker ikke renin målt som PRA, men hemmer DRC, og kan da ved måling av DRC gi falsk positiv ARR. Seponeres kun dersom alternativ prevensjon kan benyttes.

belastningstest). Både i Norge og resten av Europa er saltvannsbelastning mest brukt. Pasienten får da infusjon av to liter isoton NaCl over fire timer. Under normale forhold skal saltvannstilførsel supprimere aldosteronsekresjonen via hemming av RAAS. Aldosteronverdi over 140 pmol/l etter saltvannsbelastning er diagnostisk for PHA.

Sidelokalisasjon

Når PHA er bekreftet ved saltvannsbelastning, anbefales CT av binyrene (uten kontrast) som ledd i videre utredning, for å se etter adenomer eller hyperplasi, og for å utelukke karsinom (bilde 1). Men CT angir korrekt sidelokalisering hos kun ca 60 % av tilfellene (12). For å skille APA fra BAH er binyrevenekateterisering gullstandard hos alle hvor operativ behandling er aktuelt. Binyrevenekateterisering utføres i Norge ved Oslo Universitetssykehus og Haukeland Universitetssykehus. Ved denne prosedyren føres et kateter via lysken opp i både høyre og venstre binyrevene, hvor det tas prøver til analyse av aldosteron og kortisol, samtidig med prøver fra perifer vene. Riktig kateterposisjon i binyrevene bekreftes når konsentrasjon av kortisol i binyrevenen er langt høyere enn i perifer vene. For å bedømme om det er aldosteronoverproduksjon i én eller begge binyrer sammenlignes aldosteron/kortisol-ratio fra de to sidene. Binyrevenekateterisering kan utføres med eller uten Synachten. Tolkningen og anbefalte grenseverdier, både for riktig kateterposisjon og for om det er lateralisering av aldosteronoverproduksjon, vil avhenge av om Synachten er brukt eller ikke (13).



PHA-pasient med adenom 15 x 17 mm i høyre binyre (markert med pil), samt lett forstørret venstre binyre med tverrdiameter 11 mm. Binyrevenekateterisering viste lateralisering til høyre, og pasienten ble høyresidig adrenalektomert. Bilde fra professor Jarle Rørvik, Radiologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus. Bildet er gjengitt med tillatelse fra pasienten.

Behandling

Adrenalektomi er anbefalt ved sykdom i den ene binyren (APA). Ved BAH, eller ved APA der kirurgi ikke er mulig eller ønskelig, anbefales livslang medikamentell behandling med MR-antagonistene spironolakton eller eplerenon. Spironolakton er førstevalg, med anbefalt startdose 12,5-25 mg x 1 daglig, som deretter titreres opp til laveste effektive dose. Spironolakton er en ikke-selektiv MR-antagonist som også kan blokkere androgenreseptoren og virke som progesteronagonist, og kan gi bivirkninger i form av redusert libido, gynekomasti og potensplager hos menn, og menstruasjonsforstyrrelser hos kvinner. Eplerenon er alternativ ved uakseptable bivirkninger av spironolakton, men er mindre potent. Anbefalt startdose for eplerenon er 25 mg x 2 daglig.

Både kirurgi og medisinsk behandling med MR-antagonister gir effektiv BT-reduksjon ved PHA. Etter adrenalektomi vil 20-40 % bli helt helbredet for sin HT (12, 14, 15). Prospektive studier har vist at både kirurgisk og medisinsk behandling med MR-antagonister i tillegg reduserer risiko for nye kardiovaskulære hendelser, begrenser utvikling av nyresykdom og av metabolske komplikasjoner (9, 16, 17).

Konklusjon

PHA er den vanligste formen for sekundær hypertensjon, og langt hyppigere enn tidligere antatt. Disse pasientene har høyere risiko for kardiovaskulære, renale og metabolske komplikasjoner enn pasienter med essensiell hypertensjon. Adrenalektomi ved APA og MR-antagonister ved BAH er effektive til å redusere blodtrykk og komplikasjoner. Sykdommen er sannsynligvis underdiagnostisert, og hovedutfordringen er å tenke på muligheten for PHA hos pasienter med hypertensjon, slik at pasientene sikres effektiv behandling.

Referanser

1. Su, M.Y., et al., Contrast-enhanced MRI index of diffuse myocardial fibrosis is increased in primary aldosteronism. J Magn Reson Imaging, 2012. 35(6): p. 1349-55.
2. Mark, P.B., et al., Alterations in vascular function in primary aldosteronism: a cardiovascular magnetic resonance imaging study. J Hum Hypertens, 2013.
3. Catena, C., et al., Predictive factors of left ventricular mass changes after treatment of primary aldosteronism. Horm Metab Res, 2012. 44(3): p. 188-93.
4. Mulatero, P., et al., Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(3): p. 1045-50.
5. Rossi, G.P., et al., A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. J Am Coll Cardiol, 2006. 48(11): p. 2293-300.
6. Nishizaka, M.K., et al., Validity of plasma aldosterone-to-renin activity ratio in African American and white subjects with resistant hypertension. Am J Hypertens, 2005. 18(6): p. 805-12.
7. Milliez, P., et al., Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. J Am Coll Cardiol, 2005. 45(8): p. 1243-8.
8. Rossi, G.P., et al., Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. Hypertension, 2006. 48(2): p. 232-8.
9. Mulatero, P., et al., Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab, 2013. 98(12): p. 4826-33.
10. Hanslik, G., et al., Increased prevalence of diabetes mellitus and the metabolic syndrome in patients with primary aldosteronism of the German Conn's Registry. Eur J Endocrinol, 2015. 173(5): p. 665-75.
11. Funder, J.W., et al., Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93(9): p. 3266-81.
12. Lim, V., et al., Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in predicting surgical cure of primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99(8): p. 2712-9.
13. Rossi, G.P., et al., An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. Hypertension, 2014. 63(1): p. 151-60.
14. Volpe, C., et al., Primary aldosteronism: functional histopathology and long-term follow-up after unilateral adrenalectomy. Clin Endocrinol (Oxf), 2014.
15. Worth, P.J., et al., Characteristics predicting clinical improvement and cure following laparoscopic adrenalectomy for primary aldosteronism in a large cohort. Am J Surg, 2015. 210(4): p. 702-9.
16. Sechi, L.A., et al., Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism. JAMA, 2006. 295(22): p. 2638-45.
17. Catena, C., et al., Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: a follow-up study. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(9): p. 3457-63.

Hjerte- og karregisteret

Etter mange år med utredninger og politisk diskusjon vedtok Stortinget å opprette Hjerte- og karregisteret ved lov mars 2010. Registeret ble etablert ved Folkehelseinstituttet i løpet av 2011 og har vært i drift siden desember 2012. Artikkelen gir en oversikt over registeret og noen aktuelle tall.

Marta Ebbing, fagdirektør helseregistre, spesialist i hjertesykdommer, PhD. Hjerte- og karregisteret, Folkehelseinstituttet, Bergen.
Rune Kvåle, spesialist i kreftsykdommer, PhD.
Eivind Reikerås, statistiker, MSc.

Marta Ebbing

Bakgrunn

Hjerte- og karsykdom er fortsatt den hyppigste dødsårsaken i Norge (1), selv om dødeligheten av slik sykdom er betydelig redusert de siste 35 årene (2). På grunn av aldring i befolkningen forventes det at antallet mennesker som lever med hjerte- og karsykdom vil øke i årene som kommer (3). Bruk av fødselsnummer som entydig personidentifikasjon gir Norge, sammen med de øvrige nordiske landene, et unikt utgangspunkt for nasjonale helseregistre til bruk for statistikk, helseanalyser, kvalitetsforbedring og forskning (4). Stortinget vedtok mars 2010 at det skulle etableres et nasjonalt direkte personidentifiserbart register over hjerte- og karlidelser i Norge (5). Hjerte- og karregisteret skal blant annet gi oversikt over forekomst og utvikling av hjerte- og karsykdom i befolkningen, gi datagrunnlag for å finne årsakssammenhenger til hjerte- og karsykdommer og heve kvaliteten på helsehjelpen som gis til pasienter med hjerte- og karsykdom (6).

Fellesregistermodellen

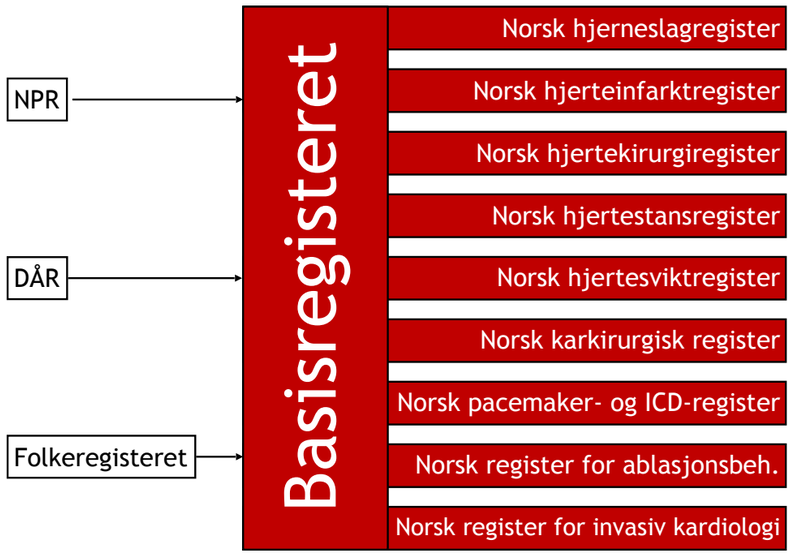
Hjerte- og karregisteret er bygget opp etter fellesregistermodellen som er beskrevet i rapporten "Gode helseregistre – bedre helse" (7), og består av et basisregister og flere nasjonale medisinske kvalitetsregistre innen hjerte- og karsykdom.

Basisregisteret bygger på data fra Norsk pasientregister (8), Dødsårsaks-registeret (9) og Det sentrale folkeregisteret (10), og gir derved informasjon om forekomst og behandling av hjerte- og karsykdom i spesialisthelsetjenesten, samt om hjerte- og kar dødeligheten i og utenfor sykehus. På sikt skal basisregisteret også inkludere data fra primærhelsetjenesten (11), hvor mange pasienter får oppfølging. Basisregisteret er etablert ved Folkehelseinstituttets avdeling i Bergen, og ble formelt åpnet 12. desember 2012.

De nasjonale medisinske kvalitetsregistrene er forankret i fagmiljøene, og inneholder kliniske opplysninger innhentet ved helseforetakene. Eksempler er Norsk hjerneslagregister (12) og Norsk hjerteinfarktregister (13). Se også oversikt over kvalitetsregistrene i Figur 1. Kvalitetsregistrene gir detaljert informasjon om de ulike manifestasjonene av hjerte- og karsykdom, om risikofaktorer, diagnostikk, behandling og om resultat av helsehjelpen. Folkehelseinstitutt er databehandlingsansvarlig for fellesregisteret, som blant annet innebærer å sørge for at tilstrekkelige og relevante opplysninger inngår i registeret, og at personvern og informasjonssikkerhet blir ivaretatt etter gjeldende lover og regler (14).

Noen tall fra årene 2012-2014

For å bli registrert i Hjerte- og karregisteret, kreves at pasienten har minst én av 709 ulike hjerte- og



Figur 1. Fellesregistermodellen. Hjerte- og karregisteret er bygget opp som et basisregister med tilknyttede nasjonale medisinske kvalitetsregistre. Basisregisteret, illustrert ved den stående søylen til venstre, består av data fra Norsk pasientregister, Dødsårsaksregisteret og Det sentrale folkeregisteret. De ulike medisinske kvalitetsregistrene, illustrert ved liggende søyler til høyre, består av mer utfyllende data om enkelte typer av eller behandlingsformer for hjerte- og karsykdommer. Kvalitetsregistrene har kommet litt ulikt i utvikling og bruk. Norsk register for ablasjonsbehandling og elektrofysiologi er nylig godkjent, men har ikke startet databehandling så langt (per februar 2016).

Tabell 1. De 10 hyppigste hoveddiagnoser på 3-tegnsnivå blant pasienter registrert i Hjerte- og karregisterets basisdel 2012-2014

NR.	ICD-10 KODE	BESKRIVELSE	EPISODER, ANTALL
1	I48	Atrieflimmer og atrieflutter	152 242
2	I25	Kronisk iskemisk hjertesykdom	131 198
3	R07	Smerte i svelg og bryst	125 162
4	I50	Hjertesvikt	92 848
5	Z50	Kont. med h.tj. for behandling som omf. rehabiliteringstilt.	76 758
6	I70	Aterosklerose	75 083
7	Z03	Med. obs. og vurd. ved mistanke om sykdommer og tilstander	74 519
8	I21	Akutt hjerteinfarkt	72 832
9	I10	Essensiell (primær) hypertensjon	66 336
10	I49	Annen hjertearytmi	65 754

Kilde: Hjerte- og karregisterets basisdel, februar 2016.

Tabell 2. Pasienter registrert i Hjerte- og karregisterets basisdel 2012-2014 som potensielt kan være registrert i ett eller flere tilknyttede kvalitetsregistre*

ANTALL KVALITETSREGISTRE	PASIENTER, ANTALL	PASIENTER, ANDEL
0	513 215	74,0
1	119 575	17,2
2	43 393	6,3
3	13 375	1,9
4	3 225	<0,1
5	572	<0,1
6	66	<0,1
7	5	<0,1
Sum	693 426	100 %

*Telling basert på inklusjonskriterier for de 9 nasjonale medisinske kvalitetsregistrene som inngår i Hjerte- og karregisteret per februar 2016.
Kilde: Hjerte- og karregisterets basisdel, februar 2016.

karrelaterte ICD-10 koder som hoved- eller bidiagnose etter kontakt med spesialisthelsetjenesten. Listen med de over 700 kvalifiserende diagnosekodene er publisert på Folkehelseinstituttets nettsider (15).

I Hjerte- og karregisterets basisdel er det årlig registrert rundt 330 000 unike pasienter med enten poliklinisk konsultasjon eller sykehusopphold for hjerte- og karrelaterte sykdommer (for eksempel iskemisk hjertesykdom) og symptomer (for eksempel «brystsmerter»). For årene 2012-2014 er det registrert i alt 693 426 personer med til sammen 1 327 328 polikliniske konsultasjoner, 74 256 dagopphold og 910 829 døgnopphold i basisregisteret. Atrieflimmer/-flutter, kronisk iskemisk hjertesykdom og brystsmerter var de vanligste diagnosekodene målt på episodenivå, det vil si som polikliniske konsultasjoner, dag- eller døgnopphold i sykehuset, se Tabell 1. Av alle pasientene registrert i basisregisteret i løpet av de første tre årene, er det 180 211 (26,0 %) som har kvalifiserende diagnosekoder og/eller tilhørende prosedyrekoder som tilsier at de kan være registrert i ett eller flere av de tilknyttete nasjonale medisinske kvalitetsregistrene, se Tabell 2.

Den vanligste dødsårsaken for pasienter i Hjerte- og karregisteret er akutt hjerteinfarkt (10,2 %), etterfulgt av kronisk iskemisk hjertesykdom (5,6 %) og hjertesvikt (5,4 %), se Tabell 3.

Tabell 4 viser antall pasienter med hjerte- og karsykdomer, omfanget av kontakt med helsetjenesten for og bruk av legemidler for hjerte- og karsykdommer, samt dødeligheten av hjerte- og karsykdommer i Norge basert på tilgjengelige datakilder. Pasienter med hjerte- og karsykdommer blir i stor grad behandlet og fulgt opp i allmennlegetjenesten ved fastlegene. Dersom vi får et nasjonalt kommunalt pasient- og brukerregister, vil vi få enda bedre kunnskapsgrunnlag ved at data fra allmennlegetjenesten kan sammenstilles med øvrige data i Hjerte- og karregisteret for analyser (16).

Utfordringer – datakvalitet

Data fra basisregisteret brukes til fremstilling av statistikk og til helseanalyser som faktaark og andre publikasjoner fra Folkehelseinstituttet, se for eksempel faktaark om atrieflimmer publisert på fhi.no i februar 2016 (http://www.fhi.no/artikler/?id=117781.). Data fra kvalitetsregistrene brukes til nasjonal og lokal kvalitetsforbedring, og publiseres for eksempel som kvalitetsindikatorer på helsenorge.no (17). Videre brukes data fra noen av kvalitetsregistrene i Pasientsikkerhetsprogrammet.

For at registeret skal kunne innfri alle formål, det vil si gi grunnlag for kvalitetsforbedring og epidemiologisk- og effektforskning om hjerte- og karsykdom, er det viktig at data i registeret er fullstendige og korrekte. Basisregisteret er avhengig av kvaliteten på:

1. kodingen i de pasientadministrative systemene i spesialisthelsetjenesten, som ender opp som diagnose- og prosedyrekoder i Norsk pasientregister, og
2. av kvaliteten på legenes utfylling av dødsattester, som ender opp som diagnosekoder i Dødsårsaksregisteret.

Kvalitetsregistrene er avhengige av oppslutning om registreringen fra de kliniske fagmiljøene. Folkehelseinstituttet og de kliniske fagmiljøene, bør sammen drive frem forskningsprosjekt som innebærer validering av data i Hjerte- og karregisteret opp mot opplysninger fra originalkilden, det vil si pasientjournalen. Dette er utført for data i Norsk hjerneslagregister, som viser at både basisregister- og kvalitetsregister data kan brukes til formålene (18). Videre må de som melder inn data få noe igjen for arbeidet, og må enkelt kunne hente data til bruk i lokalt kvalitetsforbedringsarbeid. Registerforvalterne må derfor sørge for oppdaterte statistikkbanker, kvalitetsindikatorer og årsrapporter. Tallene fra basisregisteret er gjort tilgjengelig i Hjerte- og karregisterets statistikkbank på fhi.no, og tallene fra ulike kvalitetsregistre som Norsk hjerneslagregister og Norsk register for invasiv kardiologi ligger tilgjengelig for sykehusene. Endelig må data gjøres lett tilgjengelig for videre analyser og for forskning, som i sin tur vil kunne bidra til bedre kvalitet på helsehjelpen for og bedre kunnskap om hjerte- og karsykdom.

Konklusjon

Vi har nå fått etablert et etterlengtet, landsomfattende, personidentifiserbart register over hjerte- og karsykdom i Norge. Nøkkelen til videre suksess for registeret er samarbeid mellom ulike registerforvaltere og mellom kliniske fagmiljø. Analysearbeid og datavalidering er et prioritert arbeidsområde for registeret, og registeret vil i tillegg til å gi statistiske oversikter og danne grunnlag for praktisk kvalitetsforbedring, også gi grunnlag for helseanalyser og forskning.

Nærmere informasjon om Hjerte- og karregisteret finnes på fhi.no (19).

Tabell 3. De 10 hyppigste dødsårsaker på 3-tegns nivå blant pasienter i Hjerte- og karregisteret 2012-2014, uavhengig av behandlingsnivå.

NR	ICD-10 KODE	BESKRIVELSE	DØDE, ANTALL	DØDE, ANDEL
1	I21	Akutt hjerteinfarkt	8 462	10,2 %
2	I25	Kronisk iskemisk hjertesykdom	4 675	5,6 %
3	I50	Hjertesvikt	4 439	5,4 %
4	C34	Ondartet svulst i bronkie og lunge	3 953	4,8 %
5	I64	Hjerneslag, ikke spesifisert blødning el. infarkt	3 871	4,7 %
6	J44	Annen kronisk obstruktiv lungesykdom	3 805	4,6 %
7	I48	Atrieflimmer og atrieflutter	2 395	2,9 %
8	J18	Pneumoni, uspesifisert mikroorganisme	2 165	2,6 %
9	R96	Annen plutselig død av ukjent årsak	1 969	2,4 %
10	C18	Ondartet svulst i tykktarm	1 931	2,3 %

Kilde: Hjerte- og karregisterets basisdel, februar 2016.

Tabell 4. Kontakt med helsetjenesten. Hjerte- og karsykdom i Norge, 2012-2014

DATAKILDE	ENHET	2012	2013	2014
Fastleger	Konsultasjoner	1 850 954	1 814 245	1 707 040
Apotek	Brukere hjerte og -kar legemidler	1 018 877	1 039 755	1 059 741
Sykehus	Pasienter	339 155	327 845	329 775
Sykehus	Episoder	837 090	755 878	766 518
Dødsårsak	Døde	13 027	12 323	11 719

Kilder: Kontroll av utbetaling og helserefusjon, Reseptregisteret, Hjerte- og karregisterets basisdel, Dødsårsaksregisteret.

Referanser

1. Folkehelseinstituttet. Dødsårsaksregisterets statistikkbank 2016 [cited 2016 6. februar]. Available from: http://statistikkbank.fhi.no/dar/.
2. Vollset SE. Dødelighet og dødsårsaker i Norge gjennom 60 år 1951--2010. http://www.fhi.no/tema/dodsaarsaker-og-levealder: Folkehelseinstituttet; 2012.
3. Statistisk sentralbyrå. Befolkningsframskrivninger. Nasjonale og regionale tall, 2011-2060 2011 [cited 2011 20 juni]. Available from: http://www.ssb.no/dodsarsak/.
4. Helse- og omsorgsdepartementet. Prop. 72 L (2013–2014) Pasientjournalloven og helseregisterloven. In: Helse- og omsorgsdepartementet, editor. Regjeringen.no: Regjeringen; 2013.
5. Lovvedtak 44 (2009-2010), (2010).
6. FOR 2011-12-16 nr 1250: Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Nasjonalt register over hjerte- og karlidelser (Hjerte- og karregisterforskriften), FOR-2011-12-16 nr 1250 (2011).
7. Dahl C, Stoltenberg C, Magnus T, Høye A, Skjesol PO, Vassenden A, et al. Gode helseregistre - bedre helse. Strategi for modernisering og samordning av sentrale helseregistre og medisinske kvalitetsregistre 2010-2020. Hovedrapport fra forprosjektet Nasjonalt helsergisterprosjekt. Oslo: Sekretariatet for Nasjonalt helseregisterprosjekt, Folkehelseinstituttet, 2009 Desember. Report No.
8. Norsk pasientregister. Nye NPR - fra opphold til pasient. Oslo: Helsedirektoratet, 2010 Juni. Report No.: IS-1830.
9. Ellingsen CL, Pedersen AG. Datakvaliteten i Dødsårsaksregisteret. Tidsskrift for Den norske legeforening. 2015;135(8):768-70.
10. Skatteetaten. Hva gjør folkeregisteret? Oslo: Skatteetaten; 2010 [cited 2012 14 March]. Available from: http://www.skatteetaten.no/no/Artikler/Hva-gjor-folkeregisteret/.
11. Prop. 23 L (2009–2010) Proposisjon til Stortinget (forslag til lovvedtak) Endringer i helseregisterloven og helsepersonelloven (nasjonalt register over hjerte- og karlidelser, adgang til å gi dispensasjon fra taushetsplikt for kvalitetssikring, administrasjon, planlegging og styring av helsetjenesten), (2010).
12. Norsk hjerneslagregister. Norsk hjerneslagregister 2016 [cited 2016 6. februar]. Available from: http://www.kvalitetsregistre.no/resultater/hjerte-og-kar/norsk-hjerneslag-register/.
13. Jortveit J, Govatsmark RE, Digre TA, Risoe C, Hole T, Mannsverk J, et al. Myocardial infarction in Norway in 2013. Tidsskr Nor Laegeforen. 2014;134(19):1841-6.
14. Hjerte- og karregisterforskriften, 2011-12-16-1250 (2011).
15. Folkehelseinstituttet. Kvalifiserende diagnosekoder for Hjerte- og karregisteret: Folkehelseinstituttet; 2015. Available from: http://statistikkbank.fhi.no/hkr/static/HKR_kvalifiserende_diagnosekoder.pdf.
16. Helse- og omsorgsdepartementet. Høring - nytt kommunalt pasient- og brukerregister 2015 [cited 2016 6. februar]. Available from: https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/horing---nytt-kommunalt-pasient--og-brukerregister/id2426283/.
17. Direktoratet for e-helse. helsenorge.no [updated 10. februar 2016; cited 2016]. Available from: https://helsenorge.no/kvalitetsindikatorer.
18. Varmdal T, Bakken IJ, Janszky I, Wethal T, Ellekjaer H, Rohweder G, et al. Comparison of the validity of stroke diagnoses in a medical quality register and an administrative health register. Scand J Public Health. 2016;44(2):143-9.
19. Folkehelseinstituttet. Nasjonalt register over hjerte- og karlidelser www.fhi.no: Folkehelseinstituttet; 2016 [cited 2016 6. februar]. Available from: http://www.fhi.no/helseregistre/hjerte-og-karregisteret.

▼ **Incruse «GlaxoSmithKline»**

C ***Langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist (antikolinergikum).*** ATC-nr.: R03B B07

T **INHALASJONSPULVER *55 µg i Ellipta:*** *Hver dose inneh.:* Umeklidiniumbromid 65 µg tilsv. umeklidinium 62,5 µg (tilsv. avgitt dose 55 µg), laktosemonohydrat ca. 12,5 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). Bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se R03B B07(utvid) Er ikke blitt vurdert for interaksjoner. Samtidig bruk av andre langtidsvirkende muskarinantagonister (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. Dyrestudier har ikke vist direkte eller indirekte reproduksjonstoksisitet. Bør kun brukes dersom forventet nytte for moren oppveier potensiell risiko for fosteret. *Amming:* Utskillelse i morsmelk er ukjent. 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):* Hjerte/kar: Takykardi. Infeksiøse: Urinveisinfeksjon, sinusitt, nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon. Luftveier: Hoste. Nevrologiske: Hodepine. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Forstoppelse, munntørrhet. Hjerte/kar: Atrieflimmer, supraventrikulær takykardi, idioventrikulær rytme, supraventrikulære ekstrasystoler. Hud: Utslett. Infeksiøse: Faryngitt. Nevrologiske: Dysgeusi. **Overdosering/Forgiftning:** *Symptomer:* Sannsynligvis tilsv. bivirkninger (f.eks. munntørrhet, synsforstyrrelser og takykardi). *Behandling:* Støttende, inkl. tilstrekkelig monitorering om nødvendig. Se Giftinformasjonens anbefalinger for antikolinergika R03B B. **Egenskaper:** *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. *Absorpsjon:* C_{max} nås etter 5-15 minutter. Absolutt biotilgjengelighet: 13% av dosen, minimalt bidrag fra oral absorpsjon. Steady state nås innen 7-10 dager. *Proteinbinding:* 89% *in vitro. Fordeling:* V_d: 86 liter. *Halveringstid:* Plasmahalveringstid etter inhalert dose i 10 dager er 19 timer. Plasmaclearance etter i.v. administrering er 151 liter/time. *Metabolisme:* Hovedsakelig via CYP2D6, og er et P-gp-substrat. *Utskillelse:* Via feces og urin. 3-4% utskilles uforandret i urin etter inhalasjon. **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 436,50. 3 × 30 doser kr 1224,50. **Refusjon:** Refusjonsberettiget bruk: Refusjon ytes kun til pasienter med moderat til alvorlig kols (FEV_1 mindre eller lik 65% av forventet verdi). Refusjonskoder: ICD J43-Emfysem, J44-Annen kronisk obstruktiv lungesykdom, ICPC R95-Kronisk obstruktiv lungesykdom. Vilkår: 90. Refusjon ytes kun til pasienter med etablert kols. Diagnosen må være verifi sert ved spirometri. Hvis spirometri ikke kan gjennomføres, må årsaken journalføres. **Sist endret:** 05.01.2016

▼ **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, muskelspasmer, ryggsmerter, frakturer. Øvrige: Feber. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hjerte/kar: Ekstrasystoler. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* 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 betydni ng 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 CYP 3A4 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 390,00. 3 × 30 doser kr 1084,90. ***184 µg/22 µg i Ellipta:*** 30 doser kr 442,90. 3 × 30 doser kr 1243,60. **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: 22.01.2016

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

GSK, Postboks 180 Vinderen, 0319 Oslo, Telefon 22 70 20 00. Telefaks: 22 70 20 04, E-post: firmapost@gsk.no, www.gsk.no, helse.gsk.no ©2016 GlaxoSmithKline group of companies. All rights reserved

Referanser: **1.** 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. **2.** Incruse preparatomtale (12.11.2015) **3.** Relvar preparatomtale (17.12.2015)

NOR/INC/0018/15(2) Februar 2016

Theravance

Relvar® Ellipta® er utviklet i samarbeid med Theravance, Inc.

NORI/INC/0018/15(2) Februar 2016

Irritabel tarmsyndrom og fekal mikrobiotatransplantasjon

Fekal mikrobiotatransplantasjon (FMT) er vist å gi gode resultater ved behandlingen av tarminfeksjon forårsaket av bakterien Clostridium difficile. Flere studier viser at FMT kan bedre symptomer også hos pasienter med IBS. Teorien er at slik behandling kan ha gunstig effekt på tarmmikrobiota og bidra til å gjenopprette homeostase. Denne artikkelen belyser publisert forskning på området. Den er basert på generell bakgrunnslitteratur om IBS funnet gjennom pyramidesøk på Helsebiblioteket og mer spesifikke søk i de tilfellene det har vært nødvendig.

Kristiane Birkeland Bleskestad, stud.med, Universitetet i Bergen
Kåre I. Birkeland, avdelingsleder/professor, Oslo universitetssykehus/Universitetet i Oslo
Trygve Hausken, overlege/professor, Gastroenterologisk seksjon og Nasjonal kompetansetjeneste for funksjonelle mage-tarmsykdommer, Haukeland Universitetssykehus/ Universitetet i Bergen

Kristiane Birkeland Bleskestad

Funksjonelle gastrointestinale forstyrrelser er utbredt og det antas at 20-30% av befolkningen er rammet. En av de hyppigst forekommende undergruppene er irritabel tarmsyndrom (irritable bowel syndrome, IBS). Patogenesen er multifaktoriell, og endringer i tarmens bakterieflora undersøkes nå som en mulig årsak (tabell 1). Det kan også ha behandlingsmessige konsekvenser.

Menneskets tarmmikrobiota

Ved å ta i bruk moderne molekylærbiologiske metoder er det blitt mulig å kartlegge tarmens bakterieflora på en helt annen måte enn tidligere. Den samlede bakterieflora i tarmen kalles gjerne tarmmikrobiota.

Tarmene til et nyfødt spedbarn er sterile, men kolonisering av bakterier begynner umiddelbart etter fødsel og påvirkes av blant annet type fødsel, spedbarnets diett, hygiene og medikamentbruk. Innen barnet fyller ett år er tarmen kolonisert med bakterier, og denne bakteriesammensetningen er svært stabil gjennom individets levetid. Enterobakterier og bifidobakterier koloniserer tidlig. Det er observert forskjeller i bakteriekolonisering mellom spedbarn som får brystmelk og de som får morsmelkerstatning (1). Dette er områder aktuelle for videre forskning.

Tarmbakteriene tilhører i hovedsak delgruppene *Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroides, Proteobacteria og Verrucomicrobia*. Bruk av moderne genteknologiske metoder, spesielt sekvenseringsteknikker, har gjort det mulig å bekrefte teorien om at mennesket har en unik og stabil sammensetning av mikrobiota i tarmen. Bakterieflora i tarm ser ut til å være mer stabil enn den vi finner på andre vevsoverflater, slik som bakterieflora i hud og munnhule. Andre studier bekrefter dette, og viser hvordan avføringsprøver til studieobjekter fulgt gjennom 10 år opprettholdt en karakteristisk personlig mikroflora, selv om den varierte mellom studieobjektene (2).

Tarmbakteriene har metabolsk aktivitet, de produserer kortkjedede fettsyrer, vitamin K, folsyre og biotin, som er viktig i normal metabolisme. Bakteriene bidrar også til immunfunksjon i tillegg til å påvirke celledifferensiering og proliferering. Disse metabolske prosessene gjenvinner verdifull energi og næringsstoffer for bakteriell vekst og proliferering (1). Longitudinelle studier tyder på at mikrobiotasammensetningen kan påvirkes av diett, antibiotikabruk og tarmtransport, men også kanskje av andre, mindre undersøkte livsstilsfaktorer (2). Sammensetningen av tarmmikrobiota avhenger også av diett. Tidligere har denne sammenhengen vært lite kjent, men i en komparativ studie fra Italia i 2010 ble fekal mikrobiota av barn fra EU sammenlignet med fekal mikrobiota av barn fra landlige områder i den afrikanske byen Burkina Faso (3). I Burkina Faso er

Tabell 1.
Mulige patofysiologiske mekanismer ved IBS

MILJØFAKTORER:
• Påkjenninger tidlig i livet (misbruk, psykososialt stress) • Matintoleranse • Antibiotikabehandling • Infeksjoner
VERTSFAKTORER
• Endret smertepersepsjon • Endret hejrne-tarm interaksjon • Økt tarmpermeabilitet • Visceral hypersensitivitet • Økt immunaktivering i tarmmukosa

dietten rik på fiber og inneholder lite fett, sukker og salt sammenlignet med en europeisk diett. Ved å bruke sekvenseringsteknikker og biokjemiske analyser ble det funnet signifikante forskjeller mellom tarmmikrobiota i de to gruppene. Barna fra Burkina Faso viste berikelse av *Bacteroider* og redusert mengde *Firmicutes*, i tillegg til store mengder bakterier fra *Prevotella* og *Xylanibacter*. De sistnevnte bakteriene er kjent for å inneholde bakterielle gener for cellulose- og xylanhydrolyse, og var helt fraværende i tarmmikrobiotaen hos barna fra EU. Dette gjenspeiler forskjeller i barnas diett. Studien fant også mer kortkjedede fettsyrer hos barna fra Burkina Faso sammenlignet med barna fra EU (3). En hypotese er at endringer i tarmmikrobiota, som har oppstått i utviklingen av

Forberedelse til fekal mikrobiotatransplantasjon.

en moderne diett, bidrar til økt forekomst av funksjonelle gastrointestinallidelser. Sammenhengen må undersøkes nærmere.

Tarmmikrobiota ved IBS

Pasienter med IBS ser ut til å ha en endret bakterieflora i tarm sammenlignet med friske kontroller (4). Forekomst av en rekke bakterier er undersøkt hos pasienter og kontroller, men resultatene er varierende. Et av de mer konsistente funnene er gjort av Kerckhoffs et al. som viste at pasienter med IBS har redusert mengde Bifidobacteria i både tynn- og tykktarm (5).
I tillegg til endret tarmmikrobiota opplever pasienter med IBS forstyrrelser i karbohydrat- og proteinmetabolismen (6). Det er også observert at pasienter med IBS har økt mengde eddik- og propionsyre i tarmene, noe som kan gi oppblåsthet og abdominale smerter (7). En direkte sammenheng antas å eksistere mellom overvekst av enkelte bakterier i tynntarmen (small intestinal bacterial overgrowth) og IBS (8). Dette er kontroversielle teorier, og selv om flere studier har observert en sammenheng mellom forandringer i tarmmikrobiota og IBS-symptomer, er de fleste studiene små og det er ofte mangelfull kontroll med mulige konfundere, særlig kostfaktorer.

Studiene tyder likevel på at både tarmmikrobiota og metabolske funksjoner er endret hos pasienter med IBS, og at dette er med på å forklare sykdomsbildet. Slike studier er opphavet til og grunnlaget for utvikling av behandlingsalternativet fekal mikrobiotatransplantasjon (FMT).

Fekal mikrobiotatransplantasjon

I utgangspunktet ble FMT brukt i behandlingen av pseudomembranøs enterokolitt forårsaket av infeksjon med bakterien Clostridium difficile (CDI). Tilstanden antas forårsaket av antibiotikabruk. Økende antibiotikabruk i samfunnet gir derfor økt prevalens av pseudomembranøs enterokolitt. I dag er førstelinjebehandlingen for slik infeksjon avslutning av pågående antibiotikabehandling, og behandling med metronidazole, vancomycin eller fidaxomicin, avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad (9). Selv om mange responderer godt på denne behandlingen, opplever en stor andel (15 til 35%) tilbakefall av symptomer. Dette var utgangspunktet for utviklingen av FMT som behandlingsmetode. Resultatene er svært gode, og i en oversiktsartikkel finner Brandt et al. tilfriskning hos 92% av pasientene med recidiverende infeksjoner med clostridium difficile ved behandling med FMT. Dette har ført til at FMT nå vurderes som førstelinjebehandling ved slike infeksjoner. (9).

FMT innebærer infusjon av avføring fra en frisk donor til en pasients tarm (figur 1). Administreringsrute varierer. FMT regnes altså i hovedsak som behandling for recidiverende infeksjoner med Clostridium difficile, men er forsøkt i behandlingen av en rekke andre gastrointestinale lidelser, slik som inflammatorisk tarm, IBS og forstoppelse. I disse tilfellene er derimot resultater, administreringsrute og direkte effekter i mindre grad dokumentert.

FMT terapi ved IBS

Et begrenset utvalg studier tyder på at FMT også kan være god behandling for IBS (9). Foreløpig er grunnlaget for å konkludere mangelfullt, og flere studier kreves. Opptil 30% av pasienter med akutt gastroenteritt rapporterer postinfeksiøs IBS i en studie, noe som tyder på at patogenesen til IBS henger sammen med endret tarmmikrobiota (10). En annen studie fra 2011 undersøkte 14 franske kvinner med C-IBS (IBS preget av forstoppelse) og sam-

Tabell 2. Oversikt over publiserte studier der fekal mikrobiotatransplantasjon er brukt i behandlingen av IBS.

STUDIE	FGID	(N)	ADM. RUTE	OPPF.TID	RESPONS
Borody et al.	IBS	55	Klystér	1-12 mnd.	Kurert: 20 Bedring: 9 Ingen endring: 26
Andrews et al.	CIC	45	Koloskopi, deretter klyster	9-19 mnd.	Umiddelbar bedring: 40/45 Bedring ved oppfølging: 18/30
Pinn et al.	IBS-D IBS-C IBS-M	9 3 1	EGD	6-18 mnd.	Bedring: 9 Ingen endring: 4

IBS, irritabel tarmsyndrom; FMT, fekal mikrobiotatransplantasjon; FGID, funksjonelle gastrointestinallidelser; n; antall pasienter; CIC, kronisk idiopatisk forstoppelse, EGD, Esophagogastroduodenoscopy.

menlignet dem med friske kontroller. Resultatene viste store forskjeller i tarmmikrobiota, med økt populasjon av sulfat-reduserende bakterier hos kvinnene med IBS. I tillegg var antall laktat-produserende bakterier og antall H_2-konsumerende populasjoner sterkt redusert. Studien konkluderer med at disse forandringene kan bidra til IBS-patogenese (11). Tarmmikrobiota varierer imidlertid mellom de ulike variantene av IBS. Det differensieres mellom IBS preget av diaré (IBS-D), IBS preget av forstoppelse (IBS-C) og en blandet type IBS (IBS-M) (12). Probiotika viser seg å kunne bidra til å gjenopprette balanse i mikrobiota hos pasienter med IBS og gi bedring i symptomer. Avføring fra frisk donor anses å ha optimal sammensetning av menneskelig tarmmikrobiota, og vil dermed fungere som en ideell form for probiotika. Dette er utgangspunktet for fekal mikrobiotatransplantasjon ved IBS.

Det er publisert tre prospektive intervensjonsstudier som har undersøkt effekten av FMT ved funksjonelle tarmlidelser, to ved IBS og en hos pasienter med kronisk forstoppelse. Studiene ble utført mellom 1989 og 2014, og hovedresultatene er fremstilt i tabell 2. Studiene omhandler totalt 113 pasienter.

I tillegg til disse tre studiene ble det i 2014 publisert en systematisk oversikt og meta-analyse som undersøkte effekten av probiotika, prebiotika og syntetisk biotika hos pasienter med IBS og kronisk idiopatisk obstipasjon (CIC). Søket identifiserte 3216 artikkeltreff og inkluderte 43 randomiserte kontrollerte studier. Relativ risiko for vedvarende IBS symptomer etter probiotikabehandling var 0.79 (95% konfidensintervall 0.70-0.89). Data for prebiotika og syntetisk biotika som behandling av IBS var mangelfulle (13).
Den første studien som har undersøkt effekten av FMT ved funksjonelle tarmlidelser ble utført på pasienter med FGID i 1989, av Borody et al (14). Behandlingen ble brukt på 55 pasienter som led av forstoppelse, diaré, abdominale smerter, ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom. Pasienter ble behandlet med FMT etter at annen behandling ikke hadde vært vellykket (14). Etter forandring av tarmmikrobiota med FMT rapporterte 20 av de 55 pasientene fullstendig tilbakegang av symptomer. Ni av pasientene opplevde reduksjon i sine plager, mens tilstanden hos 26 av pasientene var uforandret. Studien har blitt sterkt kritisert, særlig på grunn av manglende kontrollgruppe. Det vises heller ikke til mikrobiotaprøver av pasientene før eller etter transplantasjon, noe som ville styrke en mulig sammenheng, dersom symptombedring korrelerte med endring i mikrobiota. Det er få deltakere i studien, og pasientene utgjør ikke en homogen gruppe. Lidelsene som behandles varierer i stor grad, uten at dette er kommentert eller diskutert. Til tross for dette er artikkelen sitert gjentatte ganger, og trekkes i dag frem som et av få eksempler på hvordan FMT kan brukes i behandling av blant annet IBS.

I 1995 utførte Andrews et al. en studie som undersøkte bakterieterapi som behandling for pasienter med kronisk forstoppelse (15). Forstoppelse blir her definert som avføring mindre enn tre ganger per uke over 12 måneder eller mer, og regnes som en type FGID. Det var 45 deltakere i studien, og i forkant av bakterietransplantasjonen gjennomførte pasientene en antibiotikakur over tre dager. I tillegg gikk pasientene på en høyfiberdiett, og alle gjennomgikk tarmskylling før transplantasjon.
På den fjerde dagen ble bakteriekultur (20 ulike kulturer, inkludert Bakteroider, Escherichia Coli og Lactobacillus) innført via koloskop til coecum. Neste dag gjennomgikk pasientene en andre injeksjon ved hjelp av klystér. Oppfølging ble utført 9-19 måneder etter prosedyre (15). Umiddelbart etter transplantasjon rapporterte 40/45 (89%) pasienter tilfredsstillende lettelse av sine plager. Ved oppfølging rapporterte 18/30 (60%) pasienter å ha et normalt avføringsmønster, uten bruk av avføringsmidler (15). Resultatene tyder på at manipulering av mikroflora kan bidra til en langtidsforbedring ved kronisk forstoppelse. Men studien mangler kontrollgruppe, og sammenligner ikke behandlingsalternativet med placebo. Pasientene gjennomgår i tillegg til transplantasjon en antibiotikakur og en tarmskylling, samt at de settes på en høyfiberdiett, i forkant av mikrobiotatransplantasjonen. Dette er faktorer som kan tenkes å påvirke pasientenes kroniske forstoppelse, og som det ikke kontrolleres for i studien. Likevel viser studien hvordan mikroflora i tarm kan se ut til å påvirke forstoppelse, og at manipulering av mikrobiota kan være et behandlingsalternativ for pasienter med kroniske fordøyelsesplager. Studien har bidratt til økt oppmerksomhet rundt kroniske fordøyelsesplager og mikrobiotatransplantasjon. Studien har også skapt økt fokus på at det er forskjeller mellom ulike typer fordøyelsesplager, og at dette kan gjenspeiles i tarmmikrobiota. Dette er ikke pasienter som passer inn i kategorien for IBS. Studien er likevel tatt med fordi den innebærer FMT på pasienter med en funksjonell gastrointestinallidelse, og den belyser viktige sider ved behandling. Mange pasienter med IBS opplever kronisk forstoppelse som en del av sitt sykdomsbilde, og betraktningene i denne studien er derfor av relevans.
I 2014 undersøkte Pinn et al. FMT som behandling for 13 pasienter med alvorlig IBS (ni med IBS-D, tre med IBS-C og én med IBS-M (16).

Pasientene ble fulgt opp i gjennomsnittlig 11 måneder (6-18 måneder). 70% av pasientene (9/13) rapporterte symptomatisk bedring etter FMT. Spesifikt rapporterte pasientene forbedring i abdominale smerter (72%), dyspepsi (67%), avføringsmønster (56%), oppblåsthet (50%) og flatus (45%). Nærmere halvparten av pasientene rapporterte en generelt bedret allmenntilstand etter FMT (12). Denne studien undersøker i større grad bredden mellom pasientene med IBS. Både IBS pasienter preget med plager av diaré, forstoppelse og en kombinasjon av disse ble inkludert i pasientgruppen. Likevel skilles det ikke mellom de ulike undergruppene av IBS i resultatene. Dette ville det imidlertid vært interessant å se resultater på dersom det hadde vært flere deltakere med i studien. Denne studien er også designet uten kontrollgruppe for sammenligning med annen behandling eller placebo. Det brukes et spørreskjema til pasientene som ikke tidligere er validert. Dette er også en svakhet. Støtte til teorien om FMT som behandling ved IBS styrkes likevel som et resultat av at pasientene som er tatt med i studien i utgangspunktet ikke responderte på tradisjonell behandling som diettforandringer, antidepressiva, probiotika eller antibiotika. Derfor er en symptombedring hos rundt 70% av pasientene betydelig.

Konklusjon og FMT i fremtiden

Foreløpige studier som undersøker FMT som behandling ved IBS er lovende. Kun et fåtall pasienter rapporterer remisjon av plager fra sin IBS uten behandling. En gjennomsnittlig bedring hos rundt 50% av pasienter med en alvorlig IBS-diagnose er derfor gode resultater, og mange ønsker å forsøke slik behandling. Likevel kreves randomiserte, kontrollerte studier for å bestemme om FMT virkelig er en effektiv behandlingsmetode ved IBS (12). I tillegg bør risiko for overføring av sykdommer mellom donor og pasient vurderes nøye opp mot alvorlighetsgraden av plagene.

Dagens foretrukne behandling ved IBS er såkalt FODMAP-redusert diett. FODMAP (Fermentable Oligosaccarides, Disaccarides, Monosaccarides And Polyols) er små, tungtfordøyelige karbohydrater som kan trigge symptomer hos mennesker med IBS. Når FODMAP-stoffer ikke brytes ned i tynntarmen, vil de passere videre ufordøyd til tykktarmen hvor tykktarmsbakteriene tar over nedbrytningen. Gjennom en fermenteringsprosess dannes gasser. I tillegg er FODMAP-stoffer osmotisk aktive, det vil si at de kan trekke med seg væske i tynntarmen. Studier viser at rundt 70% av pasienter som følger en FODMAP diett opplever bedring fra sine IBS symptomer (17). Dette er lite inngripende og billig behandling med god effekt, og bør derfor fortsatt anbefales som førstelinjebehandling til nydiagnostiserte pasienter. Likevel kan FMT være et godt alternativ til pasienter med alvorlige tilfeller av IBS eller pasienter som ikke ønsker eller klarer å følge en streng diett. Flere av studiene som har undersøkt FMT til pasienter med FGID har inkludert pasienter som ikke responderer på diettbehandling, og forskjellen i behandlingsrate mellom de to behandlingsalternativene kan derfor være noe misledende.

Fremtidige studier krever et randomisert, kontrollert design, og bør undersøke forandringer i tarmmikrobiota før og etter FMT i tillegg til å sammenligne de bakterielle populasjonene med friske donorer og kontroller (12). Bruk av donorer kan imidlertid snart være et fenomen som tilhører fortiden. En rekke studier undersøker bruken av syntetisk avføring til bruk ved FMT. Det undersøkes i tillegg effekter og sideeffekter ved bruk av kommersielt produserte kapsler med fekalt bakterieisolat som behandling av pasienter i stedet for FMT. Foreløpig er kostnadene ved produksjon av slike kapsler høye, men som et resultat av redusert bruk av personell og utstyr til administrering vil en slik metode om bare få år kunne være lønnsomt. Dette er også en lite inngripende behandlingsmetode som vil kunne appellere til en større del av pasientgruppen.
I tillegg vurderes det å opprette og ta i bruk avføringsbanker til behandling med FMT for ulike lidelser. Et fåtall donorer som gjentatte ganger leverer avføring til en slik bank vil kunne gjennomgå større seleksjon og screening, og pasienter vil utsettes for mindre risiko for overføring av sykdommer ved transplantasjon.

Likevel kreves mer forskning på IBS og FMT for å kartlegge behov og behandlingsresultater. Foreløpig vet vi for lite om forskjeller ved de ulike undergruppene av IBS, bakteriekulturer og sideeffekter ved behandling til å kunne anbefale dette på en generell basis (12).

Artikkelen er en forkortet og redigert utgave av oppgaven "Irritabel tarmsyndrom og fekal mikrobiota" skrevet i studieprogrammet Bachelor i Human ernæring, Institutt for Biomedisin, Universitetet i Bergen. Oppgaven ble levert mai 2015.

Referanser

1. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. EMBO reports. 2006;7(7):688-93.
2. de Vos WM. Fame and future of faecal transplantations – developing next-generation therapies with synthetic microbiomes. Microbial Biotechnology. 2013;6(4):316-25.
3. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2010;107(33):14691-6.
4. Codling C, O'Mahony L, Shanahan F, Quigley EM, Marchesi JR. A molecular analysis of fecal and mucosal bacterial communities in irritable bowel syndrome. Digestive diseases and sciences. 2010;55(2):392-7.
5. Kerckhoffs AP, Samsom M, van der Rest ME, de Vogel J, Knol J, Ben-Amor K, et al. Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. World journal of gastroenterology : WJG. 2009;15(23):2887-92.
6. Ponnusamy K, Choi JN, Kim J, Lee SY, Lee CH. Microbial community and metabolomic comparison of irritable bowel syndrome faeces. Journal of medical microbiology. 2011;60(Pt 6):817-27.
7. Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, Handa T, Kanazawa M, Fukudo S. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society. 2010;22(5):512-9, e114-5.
8. Shanahan F, Quigley EM. Manipulation of the microbiota for treatment of IBS and IBD-challenges and controversies. Gastroenterology. 2014;146(6):1554-63.
9. Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. Gastrointestinal endoscopy. 2013;78(2):240-9.
10. Aroniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation: past, present and future. Current opinion in gastroenterology. 2013;29(1):79-84.
11. Chassard C, Dapoigny M, Scott KP, Crouzet L, Del'homme C, Marquet P, et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2012;35(7):828-38.
12. Pinn DM, Aroniadis OC, Brandt LJ. Is fecal microbiota transplantation (FMT) an effective treatment for patients with functional gastrointestinal disorders (FGID)? Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society. 2015;27(1):19-29.
13. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. The American journal of gastroenterology. 2014;109(10):1547-61; quiz 6, 62.
14. Borody TJ, George L, Andrews P, Brandl S, Noonan S, Cole P, et al. Bowel-flora alteration: a potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? The Medical journal of Australia. 1989;150(10):604.
15. Andrews P, Borody TJ. Bacteriotherapy for chronic constipation - a long term follow-up: P Andrews, TJ Borody, NP Shortis, S Thompson. Centre for Digestive Diseases, Sydney 2046, Australia. Gastroenterology. 1995;108(4, Supplement 2):A563.
16. Pinn DM, Aroniadis OC, Brandt LJ. Is Fecal Microbiota Transplantation the Answer for Irritable Bowel Syndrome[quest] A Single-Center Experience. The American journal of gastroenterology. 2014;109(11):1831-2.
17. Mansueto P, Seidita A, D'Alcamo A, Carroccio A. Role of FODMAPs in Patients With Irritable Bowel Syndrome: A Review. Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2015.

▼ **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, muskelspasmer, ryggsmerter, frakturer. Øvrige: Feber. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hjerte/kar: Ekstrasystoler. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* 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 betydni ng 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 Vdss: 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 CYP 3A4 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 390,00. 3 × 30 doser kr 1084,90. ***184 µg/22 µg i Ellipta:*** 30 doser kr 442,90. 3 × 30 doser kr 1243,60. **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:** 22.01.2016.

Referanser:

1. Relvar preparatomtale (17.12.2015). **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.

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

NOR/FFT/0045/15a(3) Januar 2016

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

©2016 GlaxoSmithKline group of companies. All rights reserved

Astma

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® Ellipta®
- **... 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 bør ikke brukes i behandling av akutte astmasymptomer. I disse tilfellene er en korttidsvirkende bronkodilatator nødvendig. Bør brukes med forsiktighet ved alvorlig kardiovaskulær sykdom.[1]

RELVAR® ▼ ELLIPTA®
(flutikasonfuroat/vilanterol)

www.relvar.no

NOR/FFT/0045/15a(3) Januar 2016

Optimal slagbehandling – et felles ansvar

Tiden som går frem til riktig behandling er helt avgjørende for godt utkomme etter iskemiske hjerneslag. De siste par årene har syv randomiserte kontrollerte studier (RCT'er) vist gevinst av trombektomi, i kombinasjon med trombolyse, hos et selektert utvalg av slike pasienter. Alle som jobber i helsevesenet må kunne gjenkjenne bortfall av funksjon som symptom på mulig hjerneslag og handle deretter.

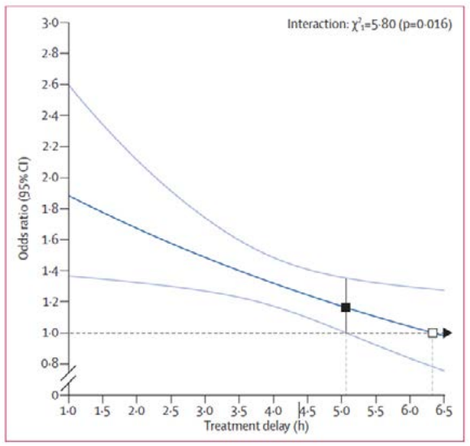
Guri Hagberg, lege i spesialisering, PhD-stipdenidat, Bærum sykehus, Vestre Viken HF
Håkon Ihle-Hansen, lege i spesialisering, Phd-Stipendiat, Bærum sykehus, Vestre Viken HF
Hege Ihle-Hansen, Overlege, Phd, Bærum sykehus, Vestre Viken HF

Guri Hagberg

Resultat i hjerneslagstudier

Når man skal vurdere om en behandling har effekt ved hjerneslag, brukes ofte Modified Rankin Scale, mRS [1]. Dette er en skala for funksjonsgradering ved hjerneslag, med skår fra 0 til 6 (Figur 1).

I trombolysestudiene har et godt utkomme vært definert som mRS 1 eller bedre. Ved de nye studiene som inkluderer trombektomi er nå mRS 2 eller bedre definert som et godt utkomme. Mens mRS er et mål for global funksjon, brukes National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) for kartlegging av nevrologiske utfall [2]. NIHSS vurderer hjerneslagets effekt på nivå av bevissthet, språk, neglekt, synsutfall, øyebevegelser, kraft, koordinasjon og førlighet. NIHSS må tolkes med forsiktighet, da man i studier har sett at skalaen er vektet mer mot slag i forsyningsområdet til det fremre kretsløpet, og at det er dårlig samsvar mellom NIHSS og grad og lokalisasjon av okklusjon [3, 4].



Figur 2: Effekt av tid til alteplasebehandling på godt utkomme. Fra Emberson et.al, Lancet 2014; 384(9958):1925-35, trykkes med tillatelse.

Tid er hjerne

Kunnskapsgrunnlaget for at trombolyse er god behandling ved akutt iskemisk hjerneslag har vi hatt i mange år. Det er nå over 20 år siden de første studiene kom, og intravenøs (iv) behandling med alteplase ble godkjent som basalbehandling i Norge i 2003. I 2014 ble det publisert en meta-analyse i Lancet [5], som viser at tid fremdeles er svært viktig for å få effekt av behandling (figur 2), og at trombolyse ikke gir mer blødninger og er effektivt også hos pasienter over 80 år og de med lette slag, dvs. NIHSS 0-4 (figur 3).

Meta-analysen baserer seg på 9 RCT' er med totalt 6756 pasienter. Tallene viser at hvis vi starter trombolyse innen 60 min etter symptomdebut må 2-3 behandles for at en pasient skal ha effekt. Går det 4,5 timer må 15-12 behandles.

Trombolyse i Norge i dag

Denne kunnskapen har heldigvis ført til endringer i sykehus som mottar pasienter med hjerneslag. Trombolysealarm, der lege, bioingeniør, sykepleier og radiolog samtidig varsles, er blitt en rutine hos de fleste. Målet er raskt å stille korrekt diagnose, utelukke kontraindikasjoner og starte trombolyse for re-etablering av cerebral sirkulasjon så raskt som mulig. Det er et økt fokus på akutt hjerneslagsbehandling, og flere unge som eldre kolleger må og vil lære mer om hjerneslag. Tallene fra Norsk hjernelagsregister 2014 viser at vi gjør en god jobb, men at det finnes et forbedringspotensiale, særlig når det gjelder å komme raskt nok til sykehus [6].

Det ble i 2014 innrapportert 8409 hjerneslag til registeret (Tabell 1). 51 av 54 sykehus som behandler hjerneslag oppga data, men med varierende dekningsgrad. Med dekninggrad menes andelen av det totale antall hjerneslag som rapporteres til registeret. Sykehus med en dekningsgrad på under 70 % er ikke tatt med i videre analyser i årsrapporten. Tallene viser at 80 % av pasientene med hjerneslag er over 65 år, og at 64 % har en NIHSS fra 0-5. Den tidligere nevnte meta-analysen synes derfor overførbar til norske forhold.

Tabell 2 gir et bilde av trombolysepraksis i Norge 2014. 16 % av hjerneslagspasientene fikk trombolyse, noe som er nært opp til myndighetenes mål om 20 %. 43 % av pasientene hadde lette slag, d.v.s. NIHSS 0-5. Pasienter over 80 år fikk trombolyse på lik linje med de under 80 år. 57 % ble trombolysert innen 40 min etter ankomst sykehus. Dessverre ser vi at det fremdeles var 40 % som kom for sent til sykehus og ikke kunne motta trombolyse med dagens behandlingsvindu på 4,5 timer.

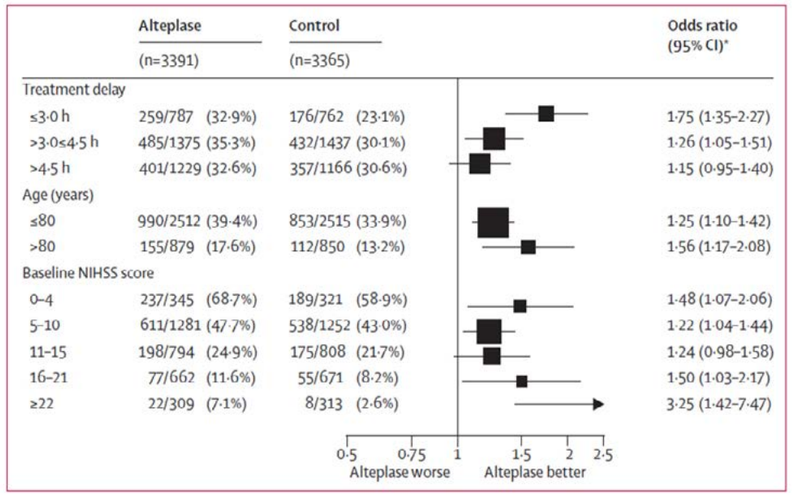
FIGUR 1.
MODIFIED RANKIN SCALE

0 Ingen symptomer i det hele tatt.
1 Ingen betydningsfull funksjonssvikt til tross for symptomer; klarer å utføre alle oppgaver og aktiviteter som før
2 Lett funksjonssvikt; klarer ikke å utføre alle aktiviteter som før, men klarer sine daglige gjøremål.
3 Moderat funksjonssvikt; trenger noe hjelp, men går uten hjelp.
4 Alvorlig funksjonssvikt; klarer ikke ivareta kroppslige behov uten assistanse, og ute av stand til å gå uten assistanse.
5 Svært alvorlig funksjonssvikt; sengeliggende og trenger konstant tilsyn og hjelp.
6 Død.

Endovaskulær behandling - trombektomi

Enkelte sentre har rutinemessig drevet med endovaskulær behandling helt siden PROACT-studien ble publisert i 1999 [7]. Denne studien viste at det gikk bedre med de som fikk intraarteriell kateterbasert trombolyse i kombinasjon med iv heparin ved sentrale media-okklusjoner sammenlignet med heparin gitt alene. Utviklingen av endovaskulær behandling fra intraarteriell kateterbasert trombolyse til dagens trombektomi ved bruk av stent-retrivere med sug, har gått tregt grunnet usikkerhet rundt effekt og riktig pasientseleksjon. I 2013 ble det publisert 3 studier som viste at endovaskulær behandling ikke var bedre enn trombolyse gitt alene, men da uten forbehandling med trombolyse.

Mot slutten av 2014 og i løpet av 2015 ble det imidlertid publisert hele 7 RCT'er, som alle viste bedre utkomme ved en kombinasjon av trombolyse og trombektomi, sammenlignet med trombolyse alene, for et lite utvalg av pasientene [8-13]. Bedre billeddiagnostikk, som fører til riktigere utvelgelse av pasienter, samt nye stentretrivere med mekanisk sug har blitt nevnt som viktige årsaker til gjennombruddet.



Figur 3: viser effekt av alteplase i subgrupper inndelt etter tid fra symptomdebut, pasientens alder og NIHSS-skår. Odds Ratio angir sannsynligheten for et godt utkomme (mRS 0-1) ved trombolyse kontra placebo ved forsinket behandling, høy alder og høy NIHSS-skår. Det er økt sannsynlighet for et godt utkomme ved trombolyse i alle subgrupper i studien. Tallene indikerer også at noen kan ha nytte av trombolyse utover dagens tidsvindu på 4,5 timer fra symptomdebut. Studien viser også at det er en økt risiko for hjerneblødning etter trombolysen (6,8 %), men man fant ingen forskjell i 90 dagers mortalitet. Fra Emberson et.al, Lancet 2014; 384(9958):1925-35, trykkes med tillatelse.

Tabell 3 er en oppstilling av enkelte relevante data tilgjengelige fra studiene. Alle studiene hadde inklusjonskriteriet om påvist okklusjon i proksimale del av arteria cerebri media. Det var kun MR CLEAN, en nederlandsk multisenterstudie som inkluderte pasienter fra 2010- 2014, som rakk å oppnå sitt mål om 500 inkluderte. De andre ble stoppet underveis etter sikkerhetsanalyser grunnet klar fordel for intervensjonsgruppen, med number needed to treat (NNT) på 3-7. Pasientene i studiene er i gjennomsnitt 10 år yngre enn pasientene i Norsk hjernelagsregister, de har store hjerneslag med høy NIHSS-skår som uttrykk for sentrale tromber i de store blodårene i hjernen, og det er kort tid fra symptomdebut til intervensjon. Mortaliteten varierer mellom de ulike studiene der MR CLEAN har 21 % og EXTEND IA har 9 %. Slike forskjeller kan skyldes at man i EXTEND IA hadde strenge krav til deltagende sentra med tanke på antall intervensjoner årlig. EXTEND IA, en australsk multisenterstudie, hadde også noe strengere inklusjonskriterier enn MC CLEAN da infarktkjernen skulle være var mindre (<70 ml).

Tabell 1: Tall fra Norsk Hjerneslagregister 2014.

N	8409
Alder	74,5 år Andel >65 år: 80 % Andel >75 år: 56 %
NIHSS	0-5: 64 % 6-10: 16 %

Tabell 2: Tall fra Norsk Hjerneslagregister 2014.

Antall iskemiske slag	7160
Antall gitt trombolyse	1117
Andel gitt trombolyse	16 % Andel<80 år: 17 % Andel>80 år: 14%
NIHSS 0-5 før trombolyse	43 %
Andel gitt trombolyse innen 40 min	57 %
Innlagt innen 4 timer	44 %

Det foreligger nå en svak anbefaling for trombektomi i European Stroke Organisation (ESO) guidelines fra mai 2015 [14]. For pasienter med okklusjon i intra-cranielle del av ICA (arteria karotis interna) eller proksimalt i MCA (arteria cerebri media), med liten infarktkjerne og tilstrekkelig kollateral sirkulasjon, vil rask endovaskulær behandling, etter iv trombolyse og innen 6 timer, gi bedre mRS og redusere mortalitet. Ved andre okklusjoner eller ved kontraindikasjoner for trombolyse må behandlingen fremdeles anses som eksperimentell.

Det er også lansert en internasjonal anbefaling om at et intervensjonssenter må ha 1 million mennesker i sitt nedslagsfelt, minimum 500 slagpasienter og minst 60 intervensjoner årlig (European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT)). Overført til norske forhold vil dette kun gjelde hovedstadsområdet, så løsninger for å sikre god kompetanse må opprettes.

En forutsetning for god behandling er riktig seleksjon av pasientene. I en artikkel skrevet av Geir Ringstad og Eva Jacobsen ved nevroradiologisk enhet, Oslo Universitetssykehus (OUS), Rikshospitalet i august 2015 for norsk radiologisk forening skisseres kompetansen som kreves døgnet rundt for å kunne tilby en forsvarlig og god tjeneste [15]. Det er ved hjelp av MR, evt. CT- diffusjon og perfusjon, mulig å kartlegge penumbra og kollateral sirkulasjon. Dette, sammen med en god vurdering av en kliniker, gjør det mulig å selektere de pasientene som er aktuelle for behandling. I tillegg kreves nærhet til nevrokirurg grunnet mulige komplikasjoner under inngrepet. Det foregår mye forskning på feltet nevroradiologi og mulighet for forlenget tidsvindu.

Trombektomi i Norge i dag

Antall endovaskulære intervensjoner som utføres i Norge, eller hvor mange som opplever komplikasjoner i tilknytning til prosedyren, er noe usikkert. For 2014 var det 82 innrapporterte trombektomier i Norsk hjerneslagsregister, noe som utgjør 1 % av pasientene. Ved Stavanger universitetssykehus viser tall fra de senere år at 3-5 % av slagpasientene fikk endovaskulær intervensjon, svarende til 20 pasienter i 2014 [16]. Det utføres trombektomi ved alle universitetssykehusene i Norge, og en uformell datainnsamling tyder på at 100 pasienter gjennomgikk trombektomi i 2014 [17]. Det er vanskelig å anslå hvor mange pasienter som potensielt kan være aktuelle for trombektomi i fremtiden, men basert på dagens forskningsresultater er det få pasienter som er aktuelle.

Norge har, i tillegg til lavt volum, også noen geografiske utfordringer som ikke gjør de nye studiene direkte overførbare. En oversikt over avstander mellom universitetssykehus og lokalsykehus i Norge viser at trombolysebehandling enkelte steder må starte lokalt før man vurderer overflytning til et regionalt senter. For enkelte områder blant annet i Troms, Finnmark og Svalbard vil man i dag ikke kunne nå et senter som utfører trombektomi i tide [18].

Innleggelse med spørsmål om cerebral hendelse

En uoffisiell opptelling av pasienter meldt til akuttmottaket med mulig cerebral hendelse en tilfeldig høstuke på Bærum Sykehus, Vestre Viken i 2015, viser viktigheten av bred indremedisinsk og nevrologisk kompetanse i møte med pasientene. Trombolysealarmen utløses når sykehistorien indikerer at trombolyse kan bli aktuelt, og gjøres oftest i samråd med vakthavende lege. Denne uken ble det meldt 21 pasienter med tentativ innleggelsesdiagnose cerebral hendelse. Det ble utløst 5 trombolysealarmer. Av de 5 fikk 2 trombolyse, 2 kom for sent og 1 viste seg å være Parkinson med on-off symptomer. 16 av 21 pasienter viste seg å feile noe annet enn cerebral hendelse. Infeksjon, migrene, alkoholintox, hypotensjon grunnet overbehandling med antihypertensiva og angst var noen av diagnosene pasientene hadde.

Tabell 3. Data fra randomiserte studier som sammenligner trombolyse og tromektomi versus trombolyse alene etter hjerneslag

	MR CLEAN	REVASCAT	EXTEND-IA	SWIFT PRIME	ESCAPE	THERAPY	THRACE
N	500	206	70	196	316	108	385
Alder	65,8	65,7	68,6	66,3	71	-	62
TID til trombektomi	260	269	210	224	241	226	255
NIHSS	17	17	17	17	17	-	17
mRS 0-2	33% vs 19%	44% vs 28%	71% vs 40%	60% vs 36%	53% vs 29%	38% vs 30%	54% vs 42%
Mortalitet	21% vs 22%	18% vs 16%	9% vs 20%	9% vs 12%	10% vs 19%	12% vs 24%	12% vs 13%

Figur 6 gir en oversikt over viktige differensialdiagnoser som må utelukkes. Feildiagnostikk vil ha betydning for prognosen. En rask somatisk undersøkelse samt måling av blodtrykk, puls, temperatur, respirasjonsfrekvens og blodsukker, er som regel tilstrekkelig i akuttfasen.

I en studie publisert fra Akershus Universitetssykehus (Ahus) i 2005, så man at 25 % av pasientene som ble innlagt på slagavdelingen for mistenkt hjerneslag hadde en annen diagnose [19].

Denne vanskelige akuttdiagnostikken gjør direkte transport til et endovaskulært senter meget komplisert. Det finnes ikke et prehospitalt diagnostisk verktøy, som med tilstrekkelig grad av presisjon, kan angi om det foreligger en cerebral hendelse eller ikke. Dette, i motsetning til ved hjerteinfarkt, der spesifikke forandringer i EKG brukes som et slikt verktøy.

Slagavdelingen

I tillegg til acetylsalisylsyre i metningsdose, og iv trombolyse så raskt som mulig, er innleggelse og videre behandling i slagenhet evidensbasert medisin ved iskemisk hjerneslag [20]. Muligheter for trombektomi til noen få må ikke forsinke trombolyse eller innleggelse på en dedikert slagenhet for flertallet.

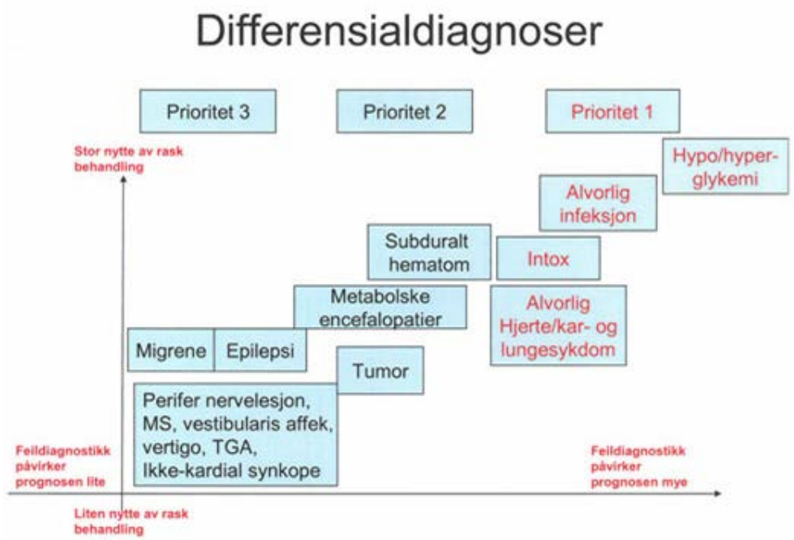
I Nasjonale faglig retningslinje for behandling og rehabilitering ved hjerneslag, er det grundig beskrevet hva som kreves av et tverrfaglige spesialopplært personale i en slagavdeling. Innleggelese i løpet av 24 timer i en slagavdeling er et av kvalitetsmålene i Norsk Hjerneslagregister. Lege, slagsykepleier, fysioterapeut, ergoterapeut og logoped har alle definerte ansvars- og kompetanseområder, som er viktige for et optimalt pasientforløp.

Optimal slagbehandling - veien videre

Det foregår i dag mye spennende når det gjelder behandling av hjerneslag i Norge. Basert på den nye kunnskapen har det oppstått et behov for gjennomgang av dagens praksis, og vurdering av mulig reorganisering. Det kommer nye nasjonale retningslinjer for hjerneslag i løpet av 2016, og det vil komme pakkeforløp for hjerneslag. Pakkeforløpet skal sikre lik behandling for flest mulig til riktig tid. Det er sannsynlig at man i fremtiden vil definere ulike slagsentre som primære og regionale i større grad enn man har gjort tidligere, men at hensynet til flertallet av pasientene gjør en generell sentralisering i Norge uaktuell. Det er også kommet forslag om en egen spesialisering for slagleger, og det er opprettet en egen norsk slagorganisasjon, NSO, Norwegian Stroke Organisation.

Tallene fra Norsk hjerneslagsregister viser at mange kommer for sent til trombolyse, og at det er behov for en ensartet nasjonal informasjonskampanje. I tillegg pågår det stadig spennende forsking i Norge som vil kunne forbedre slagbehandlingen fremover, både når det gjelder akuttbehandling, i slagenheten og i rehabiliteringsfasen. Geriatrien er for mange en inngangsport til slagmedisinen. Den geriatriske arbeidsmodellen med bredt perspektiv og involvering av mange ulike yrkesgrupper tilfredsstiller mange av kravene i den komplekse oppfølgingen en pasient med hjerneslag trenger. Kombinasjonen av utfordrende akutt diagnostikk og teamarbeid tiltrekker seg mange nye unge kollegaer, og er veien å gå for fremtidens geriatri, sykehus og slagmedisin.

> Muligheter for trombektomi til noen få må ikke forsinke trombolyse eller innleggelse på en dedikert slagenhet for flertallet.



Figur 6: Vurderinger ved mistenkt cerebral hendelse.
Fra Indremedisineren 2014 nr 2.

Referanser

1. Wilson, J.T., et al., Reliability of the modified Rankin Scale across multiple raters: benefits of a structured interview. Stroke, 2005. 36(4): p. 777-81.
2. Goldstein, L.B., C. Bertels, and J.N. Davis, Interrater reliability of the NIH stroke scale. Arch Neurol, 1989. 46(6): p. 660-2.
3. Hansen, C.K., et al., Stroke severity and incidence of acute large vessel occlusions in patients with hyper-acute cerebral ischemia: results from a prospective cohort study based on CT-angiography (CTA). Int J Stroke, 2015. 10(3): p. 336-42.
4. Martin-Schild, S., et al., Zero on the NIHSS does not equal the absence of stroke. Ann Emerg Med, 2011. 57(1): p. 42-5.
5. Emberson, J., et al., Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet, 2014. 384(9958): p. 1929-35.
6. Indredavik B, F.H., Ellekjær H, et al, Norsk Hjerneslagregister Årsrapport 2014, in http://www.kvalitetsregistre.no/getfile.php/Norsk/Bilder/Offentliggj%C3%B8ring%202015/%C3%85rsrapport%202014%20Hjerneslag%20NY%281%29.pdf. 2015.
7. Furlan, A., et al., Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. Jama, 1999. 282(21): p. 2003-11.
8. Berkhemer, O.A., et al., A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med, 2015. 372(1): p. 11-20.
9. Campbell, B.C., et al., Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. N Engl J Med, 2015. 372(11): p. 1009-18.
10. Goyal, M., et al., Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. N Engl J Med, 2015. 372(11): p. 1019-30.
11. Jovin, T.G., et al., Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. N Engl J Med, 2015. 372(24): p. 2296-306.
12. Saver, J.L., et al., Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. N Engl J Med, 2015. 372(24): p. 2285-95.
13. Ding, D., Endovascular Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A New Standard of Care. J Stroke, 2015. 17(2): p. 123-6.
14. Wahlgren, N., et al., Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. Int J Stroke, 2016. 11(1): p. 134-47.
15. Ringstad G, J.E. Akutt ischemisk hjerneslag - Nye studier med implikasjoner for nevroradiologisk diagnostikk og behandling. 22. august 2015
16. Fjetland, L. and M.W. Kurz, Encouraging and positive trend towards treatment of acute ischemic stroke performed by vascular interventional radiologist: reply. Cardiovasc Intervent Radiol, 2014. 37(5): p. 1387-8.
17. Fromm, A. and L. Thomassen, [In Process Citation]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2015. 135(23-24): p. 2139-40.
18. Norwegian Stroke Organisation, Endovaskulær intervensjon som behandling ved akutt hjerneslag, in 1.nasjonale møte om endovaskulærintervensjon ved akutt hjerneinfarkt. 2015: Rikshospitalet Oslo.
19. Ronning, O.M. and B. Thommessen, [Stroke: when the diagnosis is wrong]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2005. 125(12): p. 1655-7.
20. Helsedirektoratet, Nasjonal faglig retningslinje for behandling og rehabilitering ved hjerneslag. 2010: https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonal-faglig-retningslinje-for-behandling-og-rehabilitering-ved-hjerneslag

Geriatrisk vurdering før kateter-implantert aortaklaff

De fleste pasienter som tilbys kateter-implantert aortaklaff (Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI) har høy alder og komorbiditet. Skrøpelighet(frailty) predikerer risiko for død og komplikasjoner etter TAVI, men det fanges ikke opp ved etablerte risikoskårer. Det er derfor anbefalt å vurdere grad av skrøpelighet før inngrepet. Mange TAVI pasienter vil ha begrenset levetid selv etter inngrepet, og det er derfor viktig å undersøke pasientens motivasjon og håp for behandlingen.

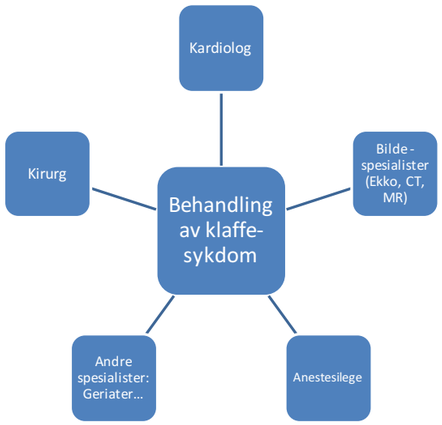
Elisabeth Skaar, spesialist i indremedisin og geriatri, ph.d kandidat ved Universitetet i Bergen og LIS i hjertesykdommer ved Haukeland universitetssjukehus

Elisabeth Skaar

Aortastenose (AS) er den vanligste klaffelidelsen i Europa [1] og har økende forekomst med alderen. Omtrent 4 % i alderen 70-79 år, og 10 % i alderen 80-89 år har AS [2]. De fleste pasientene er asymptomatiske over flere år. Når symptomene melder seg, øker mortaliteten dramatisk og en antar at halvparten dør i løpet av en 2-års periode.

TAVI versus konservativ eller kirurgisk behandling

Standard behandling ved alvorlig, symptomatisk AS har vært åpen hjertekirurgi, men rundt 30 % av pasientene har ikke fått tilbudet på grunn av for høy operasjonsrisiko. Første Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI ble gjort i 2002 [3], og fra 2008 har dette vært et tilbud i Norge. Mange TAVI pasienter er eldre med komorbiditet. PARTNER studien fra 2010 (RCT), cohort B [4]hvor en sammenlignet TAVI mot medikamentell behandling og/eller ballong-aorta-valvuloplastikk hos inoperable pasienter, fant 1-års mortalitet på 31 % i TAVI gruppen mot 51 % i den konservativt behandlede gruppen. Pasientseleksjonen, operatørene og det tekniske utstyret (inkludert selve klaffen) har blitt bedre, og tall fra det svenske TAVI-registeret fra 2008-2013 viser 1-års mortalitet mellom 11 og 19 % [5]. Gjennomsnittsalderen på pasientene er over 80 år (82 år i det svenske registeret). Det er komplikasjoner som død, hjerteinfarkt, hjerneslag, blødning, akutt nyresvikt, vaskulære komplikasjoner, ledningsforstyrrelser og arytmier knyttet til prosedyren [6]. Flere opplever akutt forvirring i forbindelse med inngrepet [7]. Utover bedret overlevelse, viser studier en signifikant forbedring av livskvalitet etter TAVI [8, 9]. Senere studier har vist at TAVI er likeverdig til kirurgi også for høyrisiko pasienter, med samme kort- og langtidsmortalitet [10, 11]. Hos pasienter med forventet levetid kortere enn 1 år, av annen grunn enn aortastenose, anbefaler man fortsatt konservativ behandling [1, 5].



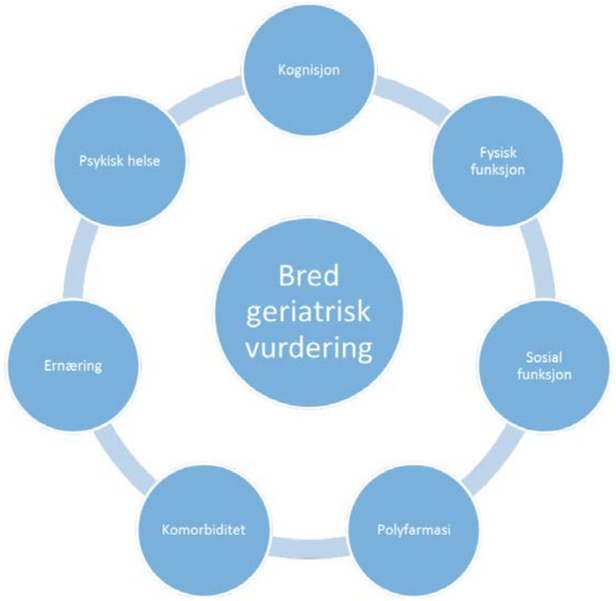
Hjertegruppen, eller " the Heart team" slik den er anbefalt av den europeiske kardiologiforeningen -ESC, European Society of Cardiology.

Skrøpelighet

Skrøpelighet er definert som en tilstand med reduserte fysiologiske reserver, lavere motstand mot påkjenning og økt risiko for komplikasjoner og død [12]. Det er uenighet i fagmiljøet om en skal definere skrøpelighet som rent fysisk (uønsket vekttap, selvrapportert trøtthet, langsom ganghastighet, lavt aktivitetsnivå, redusert gripestyrke [13]) eller om kognitiv funksjon, komorbiditet, selvhjulpen i dagliglivet og psykososiale faktorer skal inkluderes [14]. I den videre drøftingen er den siste definisjonen lagt til grunn fordi den er basert på en bred geriatrisk vurdering, foreslått av Lodovico Balducci, onkolog og geriater [15, 16]. Denne utvidede definisjonen av skrøpelighet predikerer postoperative komplikasjoner etter kirurgi for kolorektalkreft bedre enn den rent fysiske definisjonen [17].

Bred geriatrisk vurdering

En bred geriatrisk vurdering innebærer en systematisk undersøkelse av fysisk funksjon, komorbiditet, polyfarmasi, kognisjon, ernæring, sosialt nettverk, og psykisk helse. Basert på en slik bred geriatrisk vurdering, kategoriseres pasientens helse som enten robust, intermediær eller skrøpelig. Den europeiske kardiologiforeningen (ESC) anbefaler en nøye seleksjon av TAVI pasienter, bruk av validerte tester for kognisjon, fysisk funksjon og skrøpelighet [1]. Det samme anbefaler «the Valve Academic Research Consortium 2 (VARC 2)» som er et europeisk og nord- amerikansk konsensusdokument for standardiserte endepunkter etter TAVI [6]. Både ESC og VARC 2 anbefaler et bredt sammensatt hjerteteam, hvor geriater kan bidra i beslutningsprosessen før TAVI.



Figur 2. Skrøpelighet kan vurderes på bakgrunn av en bred geriatrisk vurdering. De ulike elementene undersøkes ved validerte spørreskjema og tester.

En systematisk gjennomgang fra 2014 konkluderte med at skrøpelighet øker risiko for komplikasjoner og død etter hjertekirurgi eller TAVI med odds ratio på 4,9 (95 % konfidensintervall 1,6-14,6) med større risiko hos eldre pasienter som gjennomgikk TAVI enn yngre som gjennomgikk åpen hjertekirurgi [18]. I de neste avsnittene går jeg nærmere inn på deler av den geriatriske vurderingen, der jeg har valgt å fokusere på kognisjon, fysisk funksjon og ernæring.

Kognisjon

Forekomsten av demens øker eksponentielt med alderen: I Vest-Europa fra 1,6 % i aldersgruppen 60-64 år til 43 % i gruppen over 89 år [19], selv om nylig publiserte data viser en nedgang i alders-spesifikk insidens av demens [20]. Det er enighet i fagmiljøet om at man ikke tilbyr TAVI til pasienter med demenssykdom av alvorlig grad, mens det ikke er konsensus om pasienter med mild til moderat grad av sykdommen. Den vanligste formen for demens er Alzheimers sykdom, og endel av disse pasientene har ikke innsikt i egen kognitiv svikt [21] og beslutningskompetansen kan være redusert. Vi har lite forskning å støtte oss på når det gjelder TAVI og demens, og jeg tillater meg derfor å komme med noen synspunkter. En ønsker ikke å diskriminere pasienter med en mild grad av demens fra god symptomlindring, samtidig bør en reflektere over det etiske ved å forlenge livet hos en pasient med en alvorlig og progredierende grunnlidelse som tilslutt vil gjøre pasienten fullt pleietrengende. TAVI er dessuten et potensielt risikofylt inngrep og det er nødvendig å vurdere beslutningskompetansen til pasienten. Klokketegning [22] og Mini Mental Status Evaluering(MMSE) [23]kan brukes til å vurdere kognitiv funksjon, men det krever kompetanse (for eksempel geriater, alderspsykiater, psykolog, nevrolog) for å tolke resultatet og for å vurdere pasientens beslutningskompetanse.

Fysisk funksjon og skrøpelighet

Ganghastighet (på 5 meters distanse) predikerer mortalitet og morbiditet hos eldre pasienter som gjennomgår hjertekirurgi [24]. Enkelte argumenterer for å bruke ganghastighet som eneste screening for skrøpelighet hos pasienter over 70 år med AS [25]. Gripestyrke kan også brukes for å måle skrøpelighet, og kan enkelt måles med et dynamometer.

Ernæring

Lav kroppsmasseindeks og ufrivillig vekttap er også markører på skrøpelighet [13]. Det anbefales å gjøre screening for underernæring med for eksempel Mini Nutritional Assessment [26].

Hvordan kan dette organisere i praksis?

En måte å organisere dette på er beskrevet i en studie fra Sveits hvor en spesialsykepleier gjør en skrøpelighetsscreening med blant annet MMSE og måler ganghastighet [27]. Dersom det er diskrepans mellom klinisk vurdering og kognitiv testing blir pasienten vurdert av geriater. Geriaterens rolle er å gjøre en grundigere vurdering for å indentifisere pasienter hvor livskvaliteten er redusert på grunn av alvorlig aortastenose og å ekskludere pasienter som har høy risiko for å dø kort tid etter TAVI av annen sykdom. Geriateren vurderer blant annet pasientautonomi i dagliglivet, skrøpelighet og kognitiv funksjon.

Samvalg

Delt beslutningstaking eller samvalg [28] er anbefalt når medisinske beslutninger tas. Det begynner å komme forskning på pasientpreferanser ved TAVI. En studie viste at spørsmålet «Hva håper du å oppnå ved å få ny hjerteklaff?» var viktig for å få frem pasientperspektivet [29]. En svensk studie viste at pasientene hadde ulike mønstre i beslutningsprosessen og at de trenger forskjellig tilnærming fra helsepersonell [30].

Oppsummering

Skrøpelighet predikerer mortalitet og morbiditet ved TAVI, men det er ikke konsensus om hvilke tester man bør bruke. En skrøpelighetsvurdering vil gi støtte til en vanskelig beslutning, på en mer objektiv måte enn «eyeballing» som brukes mye [31]. Den endelige beslutningen om å tilby behandlingen må imidlertid tas av de som utfører inngrepet. TAVI pasienter har høy alder og andre samtidige sykdommer, og pasientens motivasjon og forhåpning til effekten av prosedyren blir også viktig i beslutningsprosessen.

Forfatteren har fått støtte til forskning fra hjerteavdelingen på Haukeland Universitetssykehus, Kavli forskningssenter for geriatri og demens, Haraldsplass Diakonale Sykehus og Grieg Foundation. Ingen interessekonflikter.

Oversatte validerte geriatriske tester finnes lett tilgjengelig på Norsk geriatrisk forenings nettsider via legeforeningen.no.

Litteratur:

1. Authors/Task Force M, Vahanian A, Alfieri O, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur J Cardiothorac Surg 2012 doi: 10.1093/ejcts/ezs455 [published Online First: 2012/08/28].
2. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, et al. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study. Heart 2013;99(6):396-400 doi: 10.1136/heartjnl-2012-302265.
3. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. Circulation 2002;106(24):3006-8.
4. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med 2010;363(17):1597-607 doi: 10.1056/NEJMoa1008232 [published Online First: 2010/10/22].
5. SWEDEHEART. Issued in 2015-Percutaneous Valve Registry. Secondary Issued in 2015-Percutaneous Valve Registry [web pages] 2014.
6. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2013;145(1):6-23 doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.002.
7. Eide LS, Ranhoff AH, Fridlund B, et al. Comparison of frequency, risk factors, and time course of postoperative delirium in octogenarians after transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement. The American journal of cardiology 2015;115(6):802-9 doi: 10.1016/j.amjcard.2014.12.043.
8. Grimaldi A, Figini F, Maisano F, et al. Clinical outcome and quality of life in octogenarians following transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for symptomatic aortic stenosis. International journal of cardiology 2013;168(1):281-6 doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.079.
9. Bekeredjian R, Krumsdorf U, Chorianopoulos E, et al. Usefulness of percutaneous aortic valve implantation to improve quality of life in patients >80 years of age. The American journal of cardiology 2010;106(12):1777-81 doi: 10.1016/j.amjcard.2010.08.017.
10. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. N Engl J Med 2012;366(18):1686-95 doi: 10.1056/NEJMoa1200384 [published Online First: 2012/03/27].
11. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med 2011;364(23):2187-98 doi: 10.1056/NEJMoa1103510.
12. Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. Lancet 2013;381(9868):752-62 doi: 10.1016/S0140-6736(12)62167-9.
13. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2001;56(3):M146-56 [published Online First: 2001/03/17].
14. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. Clinics in geriatric medicine 2011;27(1):17-26 doi: 10.1016/j.cger.2010.08.008.
15. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. The oncologist 2000;5(3):224-37.
16. Wyller TB. Geriatri, en medisinsk lærbok. Oslo: Gyldendahl Norsk Forlag, 2011.
17. Kristjansson SR, Nesbakken A, Jordhoy MS, et al. Comprehensive geriatric assessment can predict complications in elderly patients after elective surgery for colorectal cancer: a prospective observational cohort study. Critical reviews in oncology/hematology 2010;76(3):208-17 doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.11.002.
18. Sepehri A, Beggs T, Hassan A, et al. The impact of frailty on outcomes after cardiac surgery: a systematic review. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2014;148(6):3110-7 doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.07.087.
19. Prince M, Bryce R, Albanese E, et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association 2013;9(1):63-75 e2 doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007.
20. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, et al. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 2016;374(6):523-32 doi: 10.1056/NEJMoa1504327.
21. Starkstein SE. Anosognosia in Alzheimer's disease: diagnosis, frequency, mechanism and clinical correlates. Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior 2014;61:64-73 doi: 10.1016/j.cortex.2014.07.019.
22. Royall DR, Cordes JA, Polk M. CLOX: an executive clock drawing task. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 1998;64(5):588-94.
23. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12(3):189-98 doi: 0022-3956(75)90026-6 [pii] [published Online First: 1975/11/01].
24. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. Journal of the American College of Cardiology 2010;56(20):1668-76 doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.039.
25. Lilamand M, Dumonteil N, Nourhashemi F, et al. Gait speed and comprehensive geriatric assessment: two keys to improve the management of older persons with aortic stenosis. International journal of cardiology 2014;173(3):580-2 doi: 10.1016/j.ijcard.2014.03.112.
26. Dent E, Chapman IM, Piantadosi C, et al. Performance of nutritional screening tools in predicting poor six-month outcome in hospitalised older patients. Asia Pacific journal of clinical nutrition 2014;23(3):394-9 doi: 10.6133/apjcn.2014.23.3.18.
27. Noble S, Frangos E, Samaras N, et al. Transcatheter aortic valve implantation in nonagenarians: effective and safe. European journal of internal medicine 2013;24(8):750-5 doi: 10.1016/j.ejim.2013.07.007.
28. Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango). Social science & medicine 1997;44(5):681-92.
29. Coylewright M, Palmer R, O'Neill ES, et al. Patient-defined goals for the treatment of severe aortic stenosis: a qualitative analysis. Health expectations : an international journal of public participation in health care and health policy 2015 doi: 10.1111/hex.12393.
30. Olsson K, Naslund U, Nilsson J, et al. Patients' Decision Making About Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation for Severe Aortic Stenosis. The Journal of cardiovascular nursing 2015 doi: 10.1097/JCN.0000000000000282.
31. Rodes-Cabau J, Mok M. Working toward a frailty index in transcatheter aortic valve replacement: a major move away from the "eyeball test". JACC Cardiovascular interventions 2012;5(9):982-3 doi: 10.1016/j.jcin.2012.07.002.

Haukeland University Hospital

Nasjonalt Senter for Gastroenterologisk Ultrasonografi
National Centre for Ultrasound in Gastroenterology
Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

Thursday Nov. 24

EUS FNA - How to increase the diagnostic yield—Endoscopist´s and pathologist´s view
Jan Werner Poley, Katarina Biermann, Erasmus MC, Rotterdam, NL

EUS guided pseudocyst drainage – how to drain, plastic or metal stents?
Peter Vilmann, Copenhagen University Hospital, Herlev, DK

Live EUS

EUS guided fiducial placement for radiation guidance
Marc Giovannini, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, FR

EUS guided coeliac plexus neurolysis - an underused palliative resource?
Olav Hevrøy, Haukeland University Hospital,NO
Marc Giovannini, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, FR

Friday Nov.25

Pancreatic cysts - Different entities - What is the yield of pancreatic cyst fluid aspiration?
Riadh Sadik, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, SE

Pancreatic cysts - Differentiation of pancreatic cysts by EUS morphology - when to puncture and when not to
Hazem Hasan Copenhagen University Hospital, Herlev, DK

The endoscopic approach to necrotizing pancreatitis
Palle Nordblad Schmidt, Hvidovre Hospital, Hvidovre, DK

The surgical approach to necrotizing pancreatitis
Asgaut Viste, Haukeland University Hospital, Bergen, NO

Live EUS

Contrast enhanced US – what is the gain for EUS?
Odd Helge Gilja, Roald Flesland Havre, Haukeland University Hospital, NO

WWW.NORDICEUS.COM

International faculty
Katarina Biermann, *Erasmus MC, Rotterdam, NL*
Marc Giovannini, *Institut Paoli-Calmettes, Marseille, FR*
Hazem Hassan, *Copenhagen University Hospital, Herlev, DK*
Jan Werner Poley, *Erasmus MC, Rotterdam, NL*
Riadh Sadik, *Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, SE*
Palle Nordblad Schmidt, *Hvidovre Hospital, Hvidovre, DK*
Peter Vilmann, *Copenhagen University Hospital, Herlev, DK*

National faculty
Lars Aabakken, *Rikshospitalet, Oslo University Hospital*
Asgaut Viste, *Haukeland University Hospital*
Olav Hevrøy, *Haukeland University Hospital*
Odd Helge Gilja, *Haukeland University Hospital*
Hans Kristian Haugland, *Haukeland University Hospital*
Roald Flesland Havre, *Haukeland University Hospital*
Khanh Do-Cong Pham, *Haukeland University Hospital*

Venue Bikuben Conference Centre, Campus Haukeland University Hospital, Bergen, Norway
Course fee 100 EUR (60 EUR/day) before June 1, after June 140 EUR (70EUR/day)
Course dinner 40 EUR
Accomondation Scandic Ørnen Hotel, price per night 1 240 NOK
Scandic Byparken Hotel, price per night 1 090 NOK
www.scandichotels.no, with booking Code: **BHEL241116** before Sept. 1
Information and Registration **www.nordiceus.com**
Contacts Khanh Do-Cong Pham: pham@helse-bergen.no
Roald Flesland Havre: roald.flesland.havre@helse-bergen.no

Endorsed by ESGE

Main sponsor
COOK MEDICAL

Supported by
OLYMPUS Your Vision, Our Future
SECTRA Knowledge and passion
VINGMED
PENTAX MEDICAL

Referanser: 1. Tresiba® SPC, avsnitt 5.1 (sist oppdatert 23.04.2015) **2.** Bode BW, Buse JB, Fisher M, et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN® Basal-Bolus Type 1): 2- year results of a randomized clinical trial. Diabet Med. 2013 Nov;30(11):1293–7. **3.** Rodbard HW, Cariou B, Zinman, B et al. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. Diabet Med. 2013 Nov;30(11):1298–1304. **4.** Hollander P, King AB, Del Prato S, et al. Insulin degludec improves long-term glycaemic control similarly to insulin glargine but with fewer hypoglycaemic episodes in patients with advanced type 2 diabetes on basal- bolus insulin therapy. Diabetes Obes Metab. 2015 Feb;17(2):202–6. **5.** Tresiba® SPC, avsnitt 4.2 (sist oppdatert 23.04.2015)

▼Tresiba «Novo Nordisk»

C ***Insulinanalog, langtidsvirkende.*** ATC-nr.: A10A E06

T **INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning *100 enheter/ml:*** *1 ml inneh.:* Insulin degludec (rDNA) 100 enheter (E) tilsv. 3,66 mg, glyserol, metakresol, fenol, sinkacetat, saltsyre, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

Indikasjoner: Behandling av diabetes mellitus hos voksne, ungdom og barn fra 1 år. **Dosering:** Administreres 1 gang daglig, når som helst i løpet av dagen, fortrinnsvis på samme tidspunkt hver dag. Fleksibilitet i forhold til valg av administreringstidspunkt tillates når det ikke er mulig å administrere ved samme tidspunkt hver dag. Glemt dose anbefales tatt så snart den oppdages, og deretter gjenopptas vanlig doseregime med 1 daglig dose. Det skal alltid være minst 8 timer mellom injeksjonene. Doseres i overensstemmelse med pasientens individuelle behov. Optimalisering av glykemisk kontroll anbefales vha. dosejustering basert på fastende plasmaglukose. Dosejustering kan være nødvendig ved økt fysisk aktivitet, endret kosthold, eller annen samtidig sykdom. Ved overgang fra andre insulinpreparater anbefales streng blodglukosekontroll i overgangsperioden og de første påfølgende uker. Dose og tidspunkt for administrering av hurtigvirkende insulinpreparater, eller annen samtidig antidiabetisk behandling, må ev. justeres. Insulin degludec 1 enhet (E) tilsv. humaninsulin 1 internasjonal enhet (IE), insulin glargin 1 enhet (E) eller insulin detemir 1 enhet (E). ***Diabetes mellitus type 1:*** *Voksne:* Skal kombineres med hurtigvirkende insulin for å dekke insulinbehovet ved måltider. Tas 1 gang daglig sammen med måltidsinsulin, etterfølgende individuelle dosejusteringer er påkrevd. Overgang fra andre insulinpreparater: Overgang fra annet basalinsulin kan for de fleste pasienter gjøres enhet for enhet basert på tidligere basalinsulindose, etterfulgt av individuelle dosejusteringer. For pasienter som bytter fra basalinsulin 2 ganger daglig, eller som har HbA1C <8,0% ved tidspunkt for bytte, må dosen med insulin degludec fastsettes individuelt. Dosereduksjon må vurderes etterfulgt av individuell dosejustering basert på glykemisk respons. ***Diabetes mellitus type 2:*** *Voksne:* Kan administreres alene eller i enhver kombinasjon med orale antidiabetika, GLP-1-reseptoragonister og bolusinsulin. Anbefalt daglig startdose er 10 enheter, etterfulgt av individuell dosejustering. Ved tillegg av insulin degludec til GLP-1-reseptoragonister er anbefalt startdose 10 enheter daglig etterfulgt av individuelle dosejusteringer. Ved tillegg av GLP-1-reseptoragonister til insulin degludec anbefales det å redusere dosen av insulin degludec med 20%, for å minimere risikoen for hypoglykemi. Dosen justeres deretter individuelt. Overgang fra andre insulinpreparater: For pasienter som behandles med basalinsulin, basalbolus-behandling, eller behandling med blandingsinsulin eller selvblandet insulin, kan overgangen fra basalinsulin til insulin degludec gjøres enhet for enhet basert på tidligere basalinsulindose, etterfulgt av individuelle dosejusteringer. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt lever- eller nyrefunksjon:* Måling av glukose må intensiveres, og insulindosen justeres individuelt. *Barn og ungdom <18 år:* Kan brukes av ungdom og barn fra 1 år. Ved endring av basalinsulin til Tresiba er det nødvendig å overveie individuell dosereduksjon av basal- og bolusinsulin for å minimere risikoen for hypoglykemi. *Eldre ≥65 år:* Måling av glukose må intensiveres, og insulindosen justeres individuelt. ***Tilberedning/Håndtering:*** Oppløsning som ikke fremstår som klar og fargeløs skal ikke brukes. Skal ikke etterfylles, deles med andre eller blandes med andre legemidler. Skal ikke tilsettes infusjonsvæsker. *FlexTouch ferdigfylt penn:* Brukes sammen med NovoFine nåler med lengde opptil 8 mm. Stilles inn i doser fra 1-80 E i intervaller à 1 E. *Penfill sylinderampuller:* Brukes sammen med NovoFine nåler og insulininjeksjonssystemer fra Novo Nordisk. Se pakningsvedlegg. ***Administrering:*** Kun til s.c. injeksjon i låret, overarmen eller abdominalveggen. Injeksjonsstedene skal alltid varieres innen samme område for å redusere risikoen for lipodystrofi. Skal ikke administreres i.v., da dette kan gi alvorlig hypoglykemi. Skal ikke administreres i.m., da dette kan endre absorpsjonen. Skal ikke brukes i insulininfusjonspumper. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** *Hypoglykemi:* Utelatelse av et måltid, ikke planlagt anstrengende fysisk aktivitet, eller for høy insulindose i forhold til insulinbehovet kan føre til hypoglykemi. Hos barn (spesielt ved basal-bolusregimer) er det viktig å tilpasse insulindoser med matinntak og fysisk aktivitet for å minimere risikoen for hypoglykemi. Pasienter som oppnår betydelig forbedring av blodglukosekontrollen (f.eks. ved intensivert insulinbehandling), kan oppleve endring i vanlige varselsymptomer på hypoglykemi, og må informeres om dette. Vanlige varselsymptomer kan forsvinne hos pasienter som har hatt diabetes lenge. Annen samtidig sykdom, især infeksjoner og feber, øker vanligvis insulinbehovet. Samtidig sykdom i nyre, lever eller sykdom som påvirker binyre, hypofyse eller thyreoidea, kan kreve doseendringer. Den forlengede effekten av insulin degludec kan forsinke restitusjon etter hypoglykemi. Hypoglykemi kan svekke konsentrasjons- og reaksjonsevnen, og ved bilkjøring bør pasienten rådes til å ta forholdsregler for å unngå dette. Det bør overveies om bilkjøring er tilrådelig for pasienter som har nedsatte eller manglende forvarsler på hypoglykemi eller som opplever hyppige hypoglykemianfall. *Hyperglykemi:* Administrering av hurtigvirkende insulin anbefales ved alvorlig hyperglykemi. Utilstrekkelig dosering og/eller avbrytelse av behandlingen kan føre til hyperglykemi og potensielt til diabetisk ketoacidose. Annen samtidig sykdom, især infeksjoner, kan føre til hyperglykemi og økt insulinbehov. Ved diabetes mellitus type 1 fører ubehandlet hyperglykemi etter hvert til diabetisk ketoacidose, som er potensielt dødelig. Skifte til insulin av annen type, annet merke eller fra annen tilvirker, må skje under medisinsk kontroll og kan kreve doseendring. *Kombinasjon med pioglitazon:* Tilfeller av hjertesvikt er rapportert ved samtidig bruk av pioglitazon og insulin, spesielt ved risikofaktorer for å utvikle hjertesvikt. Dette må tas i betraktning hvis kombinasjonen vurderes, og pasienten skal observeres for tegn og symptomer på hjertesvikt, vektøkning og ødem. Pioglitazon skal seponeres ved forverring av kardiale symptomer. *Hvordan unngå feilmedisinering:* Insulinetiketten skal kontrolleres før hver injeksjon, for å unngå utilsiktet forveksling med andre insulinpreparater. Antall valgte enheter på pennens doseteller skal kontrolleres visuelt, og det kreves derfor at pasienter som skal injisere selv kan lese av dosetelleren. Blinde/svaksynte skal alltid få hjelp/assistanse fra annen person med godt syn, og som har fått opplæring i bruk av pennen. *Øyesykdom:* Intensivering av insulinbehandling med umiddelbar forbedret glykemisk kontroll kan være forbundet med forbigående forverring av diabetisk retinopati, mens langvarig forbedret glykemisk kontroll reduserer risikoen for progresjon av diabetisk retinopati. *Insulinantistoffer:* Administrering av insulin kan føre til dannelse av insulinantistoffer. I sjeldne tilfeller kan forekomsten av slike insulinantistoffer kreve justering av insulindosen for å korrigere tendens til hyper- eller hypoglykemi. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Betablokkere kan maskere symptomer på hypoglykemi. Oktreotid/lanreotid kan enten redusere eller øke insulinbehovet. Alkohol kan forsterke eller redusere insulinets hypoglykemiske effekt. Følgende kan redusere insulinbehovet: Orale antidiabetika, GLP-1-reseptoragonister, monoaminoksidasehemmere (MAOH), betablokkere, ACE-hemmere, salisylater, anabole steroider og sulfonamider. Følgende kan øke insulinbehovet: Orale antikonsepsjonsmidler, tiazider, glukokortikoider, thyreoideahormoner, sympatomimetika, veksthormon og danazol. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen klinisk erfaring med bruk hos gravide. Dyrestudier har ikke vist forskjell mellom insulin degludec og humant insulin når det gjelder embryotoksisitet og teratogenisitet. Intensivert blodglukosekontroll og overvåkning anbefales generelt hos gravide med diabetes, og ved planlagt graviditet. Insulinbehovet minker vanligvis i 1. trimester og stiger deretter i 2. og 3. trimester. Etter fødselen går insulinbehovet vanligvis raskt tilbake til samme nivå som før graviditeten. *Amming:* Ingen klinisk erfaring. Hos rotter ble insulin degludec utskilt i melk; konsentrasjonen i melk var lavere enn i plasma. Ukjent om insulin degludec skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det forventes ingen metabolsk effekt på nyfødte/spedbarn som ammes. *Fertilitet:* Reproduksjonsstudier på dyr har ikke indikert negativ effekt på fertilitet. **Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi[1]. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet[2]. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hud: Lipodystrofi[3]. Øvrige: Perifert ødem. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Immunsystemet: Overfølsomhet[4], urticaria. *Spesielle pasientgrupper:* Ingen indikasjon på forskjeller mht. frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger observert hos eldre, barn og ungdom (>1 år til <18 år) og hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon i forhold til den generelle populasjonen. [1] Alvorlig hypoglykemi kan føre til bevisstløshet og/eller krampeanfall, og kan gi forbigående eller permanent hjerneskade eller t.o.m. dødsfall. [2] Inkludert hematom, smerte, blødning, erytem, knuter, hevelse, misfarging, kløe, varmefølelse samt klump på injeksjonsstedet. Vanligvis milde og forbigående, forsvinner normalt ved fortsatt behandling. [3] Inkludert lipohypertrofi, lipoatrofi. Kontinuerlig variasjon av injeksjonsstedet innenfor det bestemte injeksjonsområdet kan bidra til å redusere risikoen. [4] Manifestert ved hevelse i tunge og lepper, diaré, kvalme, tretthet, kløe. **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. Det anbefales derfor at pasienten alltid har med seg glukoseholdige produkter. Ved alvorlig hypoglykemi, der pasienten er bevisstløs, injiseres glukose i.v. eller glukagon (0,5-1 mg) i.m. eller s.c. Glukose skal gis i.v. hvis pasienten ikke reagerer på glukagon innen 10-15 minutter. Når pasienten igjen er ved bevisstheit, anbefales perorale karbohydrater for å forhindre tilbakefall. Se Giftinformasjonens anbefalinger for insulin og analoger A10A på www.felleskatalogen.no. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Langtidsvirkende insulinanalog, fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi. *Virkningsmekanisme:* Bindes spesifikt til humaninsulinreseptoren og gir samme farmakologiske effekt som humant insulin. Blodglukosenedsettende effekt skyldes at opptak av glukose lettes ved at insulinet bindes til reseptorer i muskel- og fettceller, samtidig som utskillelse av glukose fra lever hemmes. *Absorpsjon:* Etter s.c. injeksjon dannes oppløselige og stabile multiheksamerer som danner et insulindepot i det subkutane vevet. Insulin degludec monomerer spaltes gradvis av fra multiheksamerene og fører til en sakte og kontinuerlig tilførsel av insulin degludec inn i sirkulasjonen. I løpet av en 24-timers periode med behandling 1 gang daglig, er glukosenedsettende effekt jevnt fordelt gjennom første og andre 12-timers periode. Virkningstiden er >42 timer innenfor terapeutisk doseområde. Steady state-konsentrasjon i serum nås etter 2-3 dager ved daglig administrering. Sammenligning med komparator (se SPC for mer informasjon): Ved steady state er det vist 4 × lavere dag til dag variasjon i glukosenedsettende effekt ved diabetes mellitus type 1. Ved diabetes mellitus type 1 og 2 er det vist betydelig antall færre bekreftede nattlige hypoglykemiske episoder. Reduksjon i hypoglykemi oppnås ved lavere gjennomsnittlig fastende plasmaglukosenivå og likt HbA1C-resultat. *Proteinbinding:* >99%. *Halveringstid:* Ca. 25 timer, uavhengig av dose. *Metabolisme:* Metaboliseres på lignende måte som humant insulin. Alle metabolitter som dannes er inaktive. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares ved 2-8°C (i kjøleskap). Holdes borte fra kjøleelementet. Skal ikke fryses. Beskyttes mot lys. Frosset insulin skal ikke brukes. *Etter anbrudd eller medbrakt som reserve:* FlexTouch (ferdigfylt penn): Oppbevares ved høyst 30°C eller ved 2-8°C (i kjøleskap) i maks. 8 uker. La pennehetten sitte på for å beskytte mot lys. Penfill (sylinderamp.): Legemidlet skal ikke oppbevares i kjøleskap. Oppbevares <30°C i maks. 8 uker beskyttet mot lys. **Pakninger og priser:** 5 × 3 ml[1] (FlexTouch ferdigfylt penn) kr 811,30. 5 × 3 ml[1] (Penfill sylinderamp.) kr 811,30.

Refusjon:
[1] A10A E06_1 Insulin degludec

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: 30.06.2015 **Basert på SPC godkjent av SLV:** 23.04.2015 **Pris og refusjon per 15.02.2016**

NO/TB/0216/0059

novo nordisk® | changing diabetes®

TRESIBA® insulin degludec

Indikasjon
Behandling av diabetes mellitus hos voksne, ungdom og barn fra 1 år.

Refusjon
Refusjonsberettiget bruk: **Behandling av type 1 diabetes mellitus**

Refusjonskode:

ICPC		Vilkår nr
T89	Diabetes type 1	180, 181
ICD		Vilkår nr
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

Utvalgt sikkerhetsinformasjon

Kun til s.c. injeksjon i lår, overarm eller abdominalvegg. Injeksjonsstedene skal alltid varieres innen samme område for å redusere risikoen for lipodystrofi. I de tilfeller der det ikke er mulig å administrere ved samme tidspunkt hver dag tillater Tresiba fleksibilitet i forhold til valg av tidspunkt for administrering av insulinet. Glemt dose anbefales tatt så snart det oppdages, og deretter gjenopptas vanlig doseregime med 1 daglig dose. Det skal alltid være minst 8 timer mellom injeksjonene. Ved overgang fra andre insulinpreparater anbefales streng blodglukosekontroll i overgangsperioden og de første påfølgende uker. Dose og tidspunkt for administrering av hurtigvirkende insulinpreparater må ev. justeres. Hypoglykemi kan forekomme dersom insulindosen er for høy i forhold til insulinbehovet. Reaksjoner på injeksjonsstedet kan forekomme, disse er vanligvis milde og forbigående, og forsvinner normalt ved fortsatt behandling. En egen kardiovaskulær sikkerhetsstudie for Tresiba® pågår.

Les fullstendig preparatomtale før forskrivning av Tresiba®.

NO/TB/0216/0059

novo nordisk® | changing diabetes®

▼TRESIBA® insulin degludec

Da norske leger fikk sitt eget tidsskrift – *Eyr* 1826-1838

Tidsskriftet *Eyr* som kom ut med 43 hefter i perioden 1826-1838, var det første norske medisinske fagtidsskriftet. Ca. halvparten av landets ca. 120 leger var abonnenter, men studenter og andre kom i tillegg. Redaktører var professorene Michael Skjelderup (1769-1852) og Frederik Holst (1791-1871). De bidro ved hjelp av *Eyr* aktivt til å utforme legerollen, slik den skulle bli i Norge.

Professor emeritius Øivind Larsen, Institutt for samfunn og helse, Universitetet i Oslo og direktør professor Magne Nylenna, Kunnskapssenteret, Folkehelseinstituttet, Institutt for samfunn og helse, Universitetet i Oslo

Øivind Larsen

Magne Nylenna

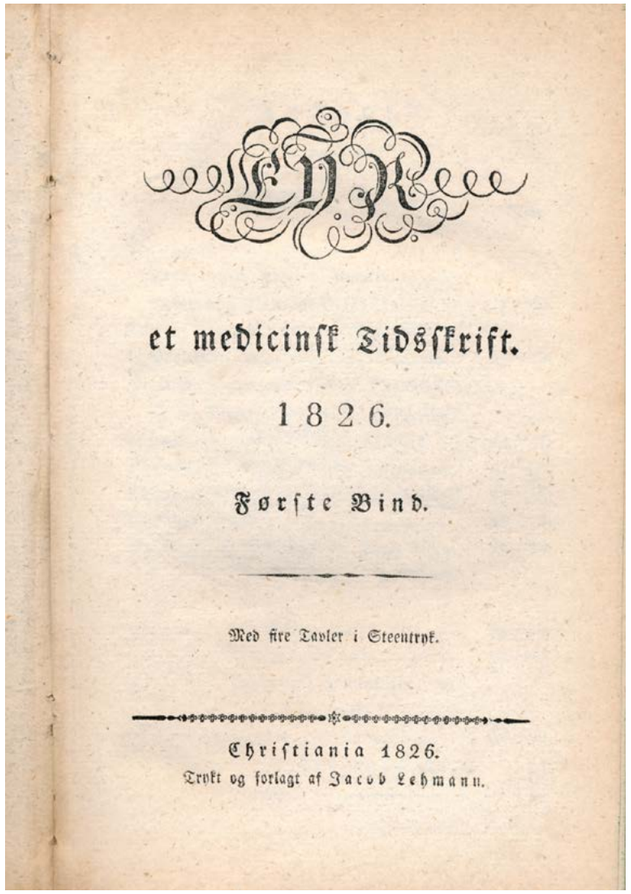
1826

1826 var et viktig år i norsk medisinsk historie. Det som kanskje huskes best, er at Rikshospitalet ble opprettet. Militærhospitalet fra 1807 ble bygd om og gjort mer sivilt. Pasienter og leger flyttet inn sammen med gangkoner og andre medhjelpere. Sykepleiere var det foreløpig ikke, de kom først et par mannsaldre senere.

Rikshospitalet var ikke som andre sykehus. Det var et undervisningssykehus, der pasientene i prinsippet først og fremst var der for at legestudentene skulle lære, på samme måte som jordmødrene skulle få praksis ved Fødselsstiftelsen.

Men medisinsk kunnskap måtte også formidles til andre, ikke bare til studenter. Kunnskapen måtte dessuten hentes utenfra. Medisinsk kunnskap måtte ajourføres for alle som hadde bruk for det, og det gjaldt især legene - både i hovedstaden og rundt om i landet. Her spilte universitetsbiblioteket en viktig rolle for legene i Christiania. De abonnerte på noen utenlandske medisinske tidsskrifter, men budsjettet var knapt og rakk ikke til alt som var ønskelig. Derfor slo en gruppe leger seg sammen i 1826 og dannet *Et lægevidenskabelig Journal-Læseselskab* som abonnerte på flere tidsskrifter enn dem man fant på biblioteket. Leseselskabet i Christiania eksisterte helt til 1833, da det ble formalisert til den organisasjonen vi i dag kjenner som *Det norske medicinske Selskab*, Norges eldste medisinske sammenslutning med en kontinuerlig historie.

Hva så med å formidle selv? Skrive selv for sine kolleger og andre interesserte? Initiativ til dette ble først og fremst tatt av to leger sentralt i hovedstadens medisinske miljø, nemlig professor i anatomi, rettsmedisin m.v., Michael Skjelderup (1769-1852), og den 22 år yngre professoren i hygiene, toksikologi m.m., Frederik Holst (1791-1871).



EYR

et medicinsk Tidsskrift.

1826.

Første Bind.

Med fire Tavler i Steentryk.

Christiania 1826.

Trykt og forlagt af Jacob Lehmann.

Figur 1: Første bind av Eyr (1826). (Foto: Øivind Larsen).

Begge hadde publiseringserfaring fra før, og de fikk etablert en medisinsk seksjon i *Magazin for Naturvidenskaberne*, som var startet i 1823. Det viste seg imidlertid at en seksjon der ikke var nok til å dekke behovet for kunnskapsspredning til landets rundt 120 leger. Derfor trakk de seg ut og startet et eget, medisinsk tidsskrift. Navnet ble *Eyr*, oppkalt etter den norrøne gudinnen for helse. Også dette skjedde i 1826.

1820- og 1830-årene - en konsolideringsperiode

Tidsskriftet *Eyr* forsvant da bindet for 1836-1837 var kommet ut, åpenbart en gang i 1838. Det ble en pause på to år, til etterfølgeren og braksuksessen *Norsk Magazin for Lægevidenskaben* ble startet opp i 1840. Magasinet dominerte og definerte norsk medisin i 99 år fram til og med 1938. Det mer beskjedne *Eyr* var i 1838 kommet ut med i alt 43 hefter og fylte 4 097 sider. Hva var spesielt med *Eyr*-perioden?

På nesten alle områder av det norske samfunnet var årene etter 1814 en konsolideringsperiode. Norge skulle stå på relativt egne bein etter at dansketiden var over, og det så ut til å bli muligheter for atskillig selvstendighet på tross av den påtvungne unionen med erkefienden Sverige. Universitetet i Christiania var nytt, det nye Rikshospitalet måtte organiseres, og utenlandskontakter skulle gjenopprettes etter urolige krigsår i hele Europa. I *Eyr*-perioden fra 1826 tok etter hvert nye og yngre krefter over i norsk medisin. 1700-talls-vitenskapen begynte å vike plass for nye tenkemåter. Innenfor de ulike akademiske fagene skjedde det en glidning fra teori til empiri og fra meninger til kunnskaper. Mange faglige fora ble opprettet.

For medisinens vedkommende ble en nasjonal medisin og en nasjonal legerolle skapt. Legen skulle være både teoretiker og praktiker, og ha så vel pasientens, som samfunnets interesser for øyet. Tidsskriftet *Eyr* var viktig i denne prosessen. For det første var tidsskriftet nærmest enerådende som medisinsk fagformidler. For det andre hadde det to redaktører med stor faglig bredde. Skjelderup hadde en fortid i det københavnske universitetsmiljø. Holst hørte både faglig hjemme i det nye århundret, og han hadde et utrettelig samfunnsengasjement. Han var for øvrig også eneredaktør av *Eyr* fra 1831.

Behandling.	Syge	Hlbr.	Døde
Ved Aareladninger og stimulerende Midler	13	8	5
Ved stimulerende Midler alene	4	3	1
Ved Aareladninger og salinske Midler	56	45	11
Ved salinske Midler alene	65	56	9
Phthisiske og Oldinger	10	;	10
	148	112	36

Behandling.	Syge	Hlbr.	Døde
Syge, der aldeles vægrede sig for at tage nogetsomhelst Lægemiddel	4	;	4
Oldinger, eller Saadanne, der vare forsømte og for silde havde erholdt Lægehjælp	30	;	30
Ved Morrisons purgerende Piller	3	;	3
Ved Aareladninger og iøvrigt efter Broussais's Methode (antiphlogistisk)	13	;	13
Ved Opium og stimulerende Midler	28	;	28
Ved Aareladninger og salinske Midler	7	7	;
Ved salinske Midler, uden Aareladning	23	21	2
	108	28	80

Figur 2: I Eyr for 1832, side 361, står en oppsummering av behandlingsresultater ved kolera, basert på engelske data. Legg merke til det gunstige utfallet ved de såkalte salinske midlene, dvs. i hovedsak tilførsel av væske og salt. (Foto: Øivind Larsen)

Hva sto det i *Eyr*?

Det var tre stoffkategorier. Den første var artikler fra basalfag om anatomi, fysiologi og rettsmedisin. Her er rettsmedisinen spesiell: Leger rundt om i landet måtte på denne tiden ta på seg oppdrag som rettsmedisinske sakkyndige. Det var mye vold og ulykker i første del av 1800-tallet. Da måtte legen trå til og obdusere og skrive rapporter som ble brukt som rettsdokumenter. Det er derfor mange eksempler i *Eyr* på slike *responsa medica*. Heller ikke leger var vant med så mye skriftlighet, så her lærte de hvordan et logisk oppbygd, klart og entydig dokument skulle formuleres.

Neste type stoff var kliniske artikler. Det var gjerne kasuistikker, i alt 55 av dem med omtale av 97 pasienter, med drøfting av diagnostikk og behandling av sykdom. Kasuistikker skrevet av leger på landsbygda vitner ofte om skarpsindighet og observasjonsevne. I et par tilfeller er omtalene i *Eyr* simpelthen førstebeskrivelser av sjeldne sykdommer.

Tredje hovedtype av stoff handlet om det vi i dag vil kalle samfunnsmedisin. Her var det både offentlige meddelelser og medisinalberetninger. Det er også statistikker fra sykehus, beregnet på tallmessige sammenlikninger av virksomheten for å bedre kvaliteten.

Eyr og koleraen

Da Norge ble rammet av kolera i 1832-1833, spilte *Eyr* en viktig rolle. Bladet både oppdaterte sine lesere

Figur 3: Eyr hadde illustrasjoner, til og med fargebilder. I årgang 6 for 1831 er det på to steder omtalt en pasient på Rikshospitalet som hadde en bemerkelsesverdig hudsykdom, diagnostisert som lepra. Til dette hører en utbrettbar fargelitografi som er limt inn. (Reprofoto: Øivind Larsen).

om den nasjonale og internasjonale situasjonen, og det drøftet de gjengse teoriene for hvordan sykdomsmekanismen var, og for hvordan epidemien spredte seg. I 1831-årgangen finner vi en omfattende litteraturoversikt over faglig status på området. Hva er f. eks. smitte? Artikkelen er usignert, men den er etter all sannsynlighet skrevet av Frederik Holst. Dette var basert på utenlandske erfaringer.

Etter at sykdommen kom til Norge, kan vi følge koleraen og tiltakene mot den i *Eyr*. Klinisk må det ha vært en nærmest kaotisk situasjon. Pasientene var svært syke og omtrent halvparten av dem døde etter kort tid. Likevel refereres det hvordan man forsøkte å sammenlikne ulike behandlingsregimer, men situasjonen tillot ikke studier som kunne gi klare konklusjoner. En metode som gikk ut på tilførsler av vann og salt, var rapportert som gunstig fra utlandet og ble også prøvd her. Med ettertidens kunnskaper vil vi si at man var inne på noe viktig her.

Eyr, forbilder og etterfølgere

Professor Skjelderup hadde en trygg forankring i 1700-tallets medisinske tidsskriftlitteratur, og han hadde selv vært med på å gi ut *Bibliothek for Læger* som kom ut i København fra 1809 – og fortsatt gjør det. Dette tidsskriftet var helt klart et forbilde for *Eyr*. Vi gjenkjenner både disposisjon og innhold. Medisinske kunnskaper som ble presentert, var ofte i og for seg kvalifiserte meninger. I *Eyr* kan vi følge overgangen til eksakt, ofte empirisk basert viten. Det ble etter hvert en voksende flora av tidsskrifter for spesialområder, på samme måte som *Eyr* i sin tid var blitt skilt ut fra *Magazin for Naturvidenskaberne*. Det gjorde at de allmenne, medisinske tidsskriftene begynte å få konkurranse. Med et så lavt antall leger som vi hadde i Norge på den tiden, skulle det ikke mye til for å gjøre det økonomisk håpløst å gi ut et blad basert på abonnementsinntekter. I 1830-årene var det dessuten oppstått et ønske om et større, medisinsk miljø. Professor Holst og flere andre var f. eks. pådrivere for å få i gang de nordiske naturforskermøtene fra 1839.

I Danmark var medisinsk tidsskriftutgivelse i 1830-årene preget av kulturkonflikter, noe som i kortform kan beskrives som motsetninger mellom den gamle stils meninger og behovene for eksakt kunnskap. Derfor startet *Ugeskrift for Læger* opp i 1839. Hos oss var det neppe en slik utvikling som førte til at *Eyr* opphørte etter elleve år. Sannsynligvis var det en kombinasjon av krevende økonomi, begrenset stofftilgang og Frederik Holsts mange øvrige oppgaver som gjorde at 1837-årgangen ble den siste. Da det nye, nasjonale, allmenne medisinske tidsskriftet *Norsk Magazin for Lægevidenskaben* så dagens lys i 1840 og ble en suksess, kan økonomien være den viktigste forklaring – abonnementet var inkludert i kontingenten for Det norske medicinske Selskab. Det ga forutsigbarhet og trygghet, både for redaktører og lesere. Egentlig gjør dette *Eyr* til enda mer av en pioner.

Mer å lese?

Vi har analysert *Eyr* og dets innhold og presentert dette i boka «*Eyr – portrett av et tidsskrift*» (http://www.dnms.no/index.php?supp_id=232414&a=4). Boka er supplement 17 til Det norske medicinske Selskabs tidsskrift Michael. Michael sendes ut til alle Selskabets medlemmer. Boka om *Eyr* kom riktignok i 2015, men går som velkomstgave til alle som melder seg inn i 2016. Se Selskabets hjemmeside www.dnms.no.

“Ullevålskolen” - Leger i kampen mot tuberkulosen - (og i kampen for Norge)

Paul Linnestad

Paul Linnestad

Olaf Scheel (1875-1942) var overlege på 9. avdeling, Ullevål sykehus fra 1915 til 1941. Han hadde tidligere engasjert seg i medisinsk forskning på flere felter slik som poliomyelitt, arteriosklerose og blodtrykk. Emnet for hans doktorgradsarbeid, var *“Der klinische Blutdruck”*. Stimulert av opphold i Paris hos Fernand Widal (1862-1929) og Nicolas Gilbert (1858-1927), undersøkte han gallefargestoffer i blodserum og påviste at serum ved pernisiøs anemi er gulere enn ved andre anemier. Gulfargen skyldes hyperbilirubinemi.

Det var likevel arbeidet med tuberkulosen som utgjorde det Scheel kalte “*sin gullalder*”, som begynte i 1924, da han i Ullevåls lægeforening la fram en undersøkelse av tuberkulose og pleuritt blant den kvinnelige betjening på Kristiania kommunale sykehus i årene 1918-1923. Blant de 3324 undersøkte kvinner opptrådte tuberkulose og pleuritt hos 85. Han fant at erytema nodosum, som ofte gikk forut for pleuritt ved tuberkuløs smitte, især opptrådte i det første år av sykepleiernes elevtid. Han foreslo å gjøre Pirquets tuberkulinreaksjon obligatorisk ved ansettelse på sykehuset og følge opp dem som ikke reagerte positivt med ny prøve etter en viss tid, f.eks. 1 og 3 år. Han håpet derved å kunne kaste lys over infeksjonens betydning for opptreden av tuberkulose, pleuritt og erytema nodosum. Denne undersøkelsen ble utgangspunktet for den sterke interessen for tuberkulose på Ullevål med et meget aktivt faglig miljø, kalt “Ullevålsskolen” (1).

Johannes Heimbeck (1892-1976), Scheels reservelege på 9. avdeling, var den som fulgte opp Scheels forslag. Fra 1924 utførte han tuberkulinprøve (pirquet-prøve) på alle sykepleierelevene da de begynte ved skolen og videre under skoletiden. Han redegjorde i 1928 på Lægeforeningens landsmøte for sine resultater for de første sykepleierkullene. Han fant at ca. 50% av elevene var positive ved skolestart, og at de øvrige ble postive i løpet av elevtiden (2).

Heimbeck var overbevist om at de nye tuberkulosetilfellene skyldtes nysmitte pga kontakt med tuberkuløse pasienter, og at de nysmittede elevenes tuberkulose ikke var en følge av tidligere infeksjon. Dette syn var radikalt og i strid med den rådende oppfatning, at tuberkulosesmitte utelukkende fant sted i barnealderen.

Heimbeck fant støtte for sin overbevisning om voksensmitte ved pirquet-undersøkelser av medisinstudenter, av oslobefolkningen og av en bondebefolkning (Sollia, nå Stor-Elvdal og Tolga).

Medisinstudentene oppførte seg som sykepleierelevene; 58% av de de prekliniske studentene var pirquet-positive mot 98% av studentene i de kliniske semestrene (2).

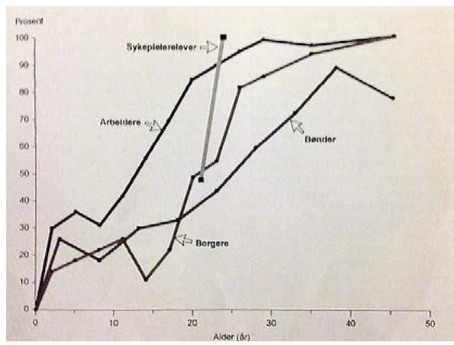
Oslobefolkningen delte han i to grupper, industriarbeidere og borgere (middelklasse). Han fant i begge grupper en økning av tuberkulinpositivitet i spe- og småbarnsalder og deretter en meget markert økning i positivitet i ungdomsalderen. Denne ungdomsøkningen inntrådte ved lavere alder hos arbeiderne enn hos borgerne; i de to befolkningsgruppene var henholdsvis 85 % og 50% av 20-åringene pirquet-positive (Fig.1). Heimbeck forklarte forholdet med at arbeiderungdommen i langt større grad enn middelklassen var eksponert for smitte både i hjem og i arbeid (2).

I bondebefolkningen var det i alle aldersgrupper færre pirquet-positive individer enn i begge grupper av oslobefolkningen. Heimbeck forklarte forholdet med langt lavere eksposisjon på landet enn i byen (2) (Fig 1).

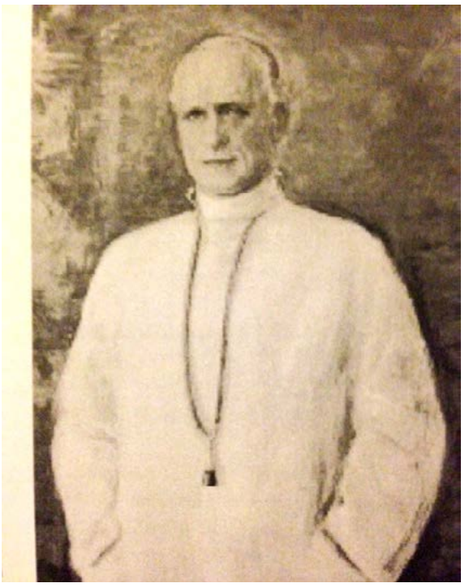
Av de opprinnelig pirquet-positive sykepleierelevene ble så å si ingen syke under elevtiden, men av de opprinnelig negative ble nær 30 % syke med tuberkulose.
Han konkluderte at de pirquet-positive, som altså hadde vært smittet tidligere, var beskyttet mot ny tuberkuløs smitte, og at de negative var mottagelige for smitte fra tuberkuløse pasienter. Han trakk den slutning at pirquet-positivitet medførte immunitet mot tuberkulose (2).

Heimbecks neste skritt var å vaksinere dem som ved skolestart var pirquet-negative. De franske forskerne Albert Calmette (1863-1933) og Camille Guérin (1873-1961) hadde i 1921 begynt å vaksinere nyfødte av tuberkuløse mødre med en svekket tuberkelbasillestamme (BCG-vaksinen), som ikke var patogen for mennesker. Calmettes klare forutsetning for vaksinasjon var at den vaksinerte ikke var smittet av tuberkulose, og de eneste som sikkert oppfylte dette kravet, var de nyfødte. Heimbecks dristige og velbegrunnete tanke var at de pirquet-negative elevene ved skolestart var - i alle fall i tuberkuløs forstand - like jomfruelige som de nyfødte (3).

Calmette ga vaksinen pr os. Den var effektiv hos nyfødte p.g.a. deres



Figur1. Prosent pirquetpositive personer etter alder i ulike befolkningsgrupper 1927/28. Fra referanse 2 og 3.



Figur 2.
Olaf Scheel.
Tror De
på terapi?
Fra Larsen Ø,
Berg O, Hodne
F. Legene og
samfunnet 1986:
375.

gode tarmabsorbsjon av smittestoffet, men oral administrering var ikke effektiv hos voksne. Heimbeck valgte derfor å gi vaksinen subkutant.

For å sikre at de handlet forsvarlig i sin planlagte BCG-vaksinasjon, tok herrene Heimbeck og Scheel to grep, ett grep hver. I et vågalt forsøk injiserte Heimbeck, som var pirquet positiv, i mai 1926 en BCG-vaksine i stor dose under huden på seg selv. Reaksjonen ble sterk med abscessdannelse på injeksjonsstedet og i tillegg en senkningsabscess, som begge måtte åpnes, men injeksjonen hadde ingen generelle følger - bortsett fra et skikkelig stort arr på injeksjonsstedet (3). Denne sykdomsepisoden må vi kunne kalle genuint iatrogen (av iatros=lege); den var forårsaket både av og på legen.

Scheels sikkerhetsforanstaltning var å møte Widal i desember 1926, da Scheel representerte Nasjonalforeningen mot tuberkulosen på 100 års-markeringen for René Laënnecs død (1781-1826) i Paris. Widal beroliget ham og sa at han hadde gitt BCG til tuberkulosepasienter uten å påføre dem skade. En måned senere, i januar 1927, var BCG-vaksinasjonen i gang på Ullevål (1).

I 1927 og 1928 ble 84 pirquet-negative sykepleierelever BCG-vaksinert. Heimbeck sammenlignet tuberkulosemorbiditeten hos de vaksinerte i kullene 1927-1928 med de uvaksinerte pirquetnegative elevene i kullene 1924-1925-1926 og fant 0% tuberkuløs sykdom hos de vaksinerte mot 16% hos de ikke-vaksinerte (2).

I 1928 hadde Heimbeck totalt vaksinert i alt 726 pirquet-negative personer. 90% av dem ble pirquet-positive, et resultat forfatteren benevnte særdeles tilfredsstillende. Ubehagelige, men ufarlige abscesser opptrådte på injeksjonsstedet hos 10%. Alvorlig sykdom ble ikke registrert; og forfatteren skriver: "*ingen ble syke av vaksinasjonen*" (2).

Stimulert av Heimbecks gode resultater, vaksinerte Scheel medisinske studenter. De to vaksinasjonsprosjektene med sykepleierelever og medisinske studenter fortsatte til henholdsvis 1936 og 1939 og ga en vaksinasjonseffekt på ca 80% i begge grupper (3). Heimbeck fortsatte oppfølgingen av sykepleierne til han var over 80 år gammel, og da Scheel døde, "*lå meget uferdig og ventet på ham*" (1). Disse prosjektene bidro sterkt til å fremme BCG-vaksinasjonen internasjonalt og i Norge, der obligatorisk BCG vaksinasjon ble innført like etter krigen (3). Men før man kom så langt i erkjennelsen av BCG-vaksinens verdi, høstet de to mye kritikk, ikke minst fra presumptivt kyndig hold, bl.a. fra Nasjonalforeningen mot tuberkulosen.

Hans Jacob Ustvedt (1903-1982) hørte til Ullevålskolen. Han var assistent- og reservelege på 9. avdeling i Scheels overlegetid. Han overtok stillingen som overlege på avdelingen i 1946 og ble senere professor. I sine siste yrkesaktive år var han sjef for NRK. Ustvedt forteller at det en tid var debatt om hvorledes "æren" skulle fordeles mellom Scheel og Heimbeck. Han slår fast at primærinnsatsen var Scheels innføring av pirquetprøven, at Heimbeck var først ute med den rette tolkningen av funnene, og at BCG-vaksinasjonen var Heimbecks idé (4).

Scheel og Heimbeck samarbeidet godt, men var ulike typer. Scheel var sosialist, Heimbeck konservativ; Scheel eksakt, kritisk, metodologisk, beskjeden og selvironisk; Heimbeck faglig radikal, handlekraftig, visjonær, humoristisk, selvbevisst. De var begge frankofile med studieopphold i Frankrike, og Scheel må ha følt seg beæret, da Widal på jubileet i Paris sa til ham : "*vous êtes comme un des nôtres*" ("De er som en av våre".)

Scheel beholdt sin interesse for den samlede indremedisin; han var formann i Det norske medisinske selskap og var president for den nordiske kongressen i indremedisin i Oslo i 1939, og i 1915 var han med å stifte Norsk indremedisinsk forening. Foreningen, som fortsatt er meget livsfrisk og aktiv, markerte sitt 100 årsjubileum på foreningens høstmøte i november 2015.

Jeg vil anføre én replikk fra Scheel og én fra Heimbeck for å illustrere personlighetene:

- Scheels utfordring til en student: "*Tror De på terapi?*" (5 (Fig 2). I sine minneord skriver Hanssen at Scheel hadde en karakteristisk evne til, ved selv å stille seg uvitende, å få studentene til å tenke selv (1).

- Heimbecks bemerkning da Helsedirektoratet i første omgang nektet ham godkjenning som tuberkulosespesialist: "*det er som å nekte Vårherre å tale i kirken fordi han ikke er cand.theol.*" (3,4) (Fig 3). Bjartveit skriver at han etter hvert anså seg for å tilhøre nobelprisklassen (3).

Heimbeck deltok aktivt i det sivile motstandsarbeidet under krigen. Han var med i en organisasjon kalt R-gruppen og arbeidet blant annet med å skaffe penger til den illegale virksomheten. Senere statsminister Einar Gerhardsen (1897-1987) omtaler ham meget rosende i sin selvbiografi og opplyser at hans navn var oppført blant motstandsfolk på den aller første rapporten som ble sendt til regjeringen i London i mars 1941 om det organiserte illegale arbeidet i Norge (6). R-gruppen spilte en aktiv rolle utover høsten 1940 og i 1941 med etablering av illegale aviser (Bulletinen, redigert bl.a. av senere professor i anatomi Jan Jansen (1898-1984), og Fri Fagbevegelse) og med organiseringen av motstandsbevegelsen i organisasjoner og foreninger.

Hver organisasjon søkte å hemmeligholde sin virksomhet, og det ble litt famling for å etablere kontakter mellom ulike aksjonskomiteer. R-gruppen bidro til dette samarbeidet, men det var først og fremst Ustvedt som gjennomførte koordineringen av aksjonsgruppene. Ustvedt var aksjonsleder for legene og var av "sine" oppfordret til å ta kontakt med andre (7). R-gruppen opphørte i løpet av 1942, og den sivile motstanden ble ledet av Koordinasjonskomiteen og Kretsen. Heimbecks organisasjon er senere, i forbindelse med samarbeidet med Milorg, kalt Råd Sivil (RS).

Den militære motstanden (Milorg) var organisert uavhengig av den sivile og ledet av et råd, der Carl Semb (1895-1971) var medlem. Hans oppgave var blant andre å opprettholde kontakten med den sivile siden. Semb arbeidet på kirurgisk avdeling på Ullevål sykehus i en lang periode fra 1926 til 1965, overlege fra 1935, professor fra 1951. Semb var thoraxkirurg og var aktiv innenfor den kirurgiske behandling av lungetuberkulose. Vi må anta at han og Heimbeck hadde nær faglig kontakt og kjente hverandre godt. Det er derfor naturlig at Semb brukte Heimbeck som sin kontaktperson til det sivile motstandsarbeidet.

Ved én anledning førte deres kontakt til en opphetet konflikt i motstandsmiljøet i Norge. Det var i januar 1943, og foranledningen var Milorgs svar til forsvarssjefen i London på spørsmålet om Milorg ville eller ikke ville gå inn for omfattende sabotasjeaksjoner, uansett represalier mot sivile, for å fremskynde tysk kapitulasjon. Milorg svarte at man hadde vilje til å gjøre en innsats av militær betydning for en invasjonshær ved krigens avslutning, og at Milorgs potensiale ville avhenge av at britene sørget for å forsyne Milorg med instruktører og våpen og å peke ut prioriterte angrepsmål. Videre pekte man i brevet på at Milorgs deltagelse i frigjøringen av Norge ville styrke den nasjonale selvfølelsen etter krigen (8).

Før Milorg sendte sitt svar, klarerte Semb svaret med Heimbeck i den tro at han var representativ for den sivile ledelsen, en tro han for øvrig delte med Heimbeck selv. Heimbech hadde etter et tidligere møte med høyesterettsjustitiarius Paal Berg (1873-1968) og sjefen for Statistisk sentralbyrå Gunnar Jahn (1883-1971) feilaktig oppfattet at han var en del av den sentrale sivile ledelsen (8).

Da den relle ledelsen av det sivile motstandsarbeidet i Kretsen, ble kjent med Milorgs brev, ble man oppbragt over Milorgs pågående, aggressive profil og over hva man oppfattet som en underkjennelse av det omfattende og vellykket gjennomførte sivile motstandsarbeidet i Norge. Kretsen sendte da sine kritiske kommentarer til regjeringen i London i det såkalte partisanbrevet (8).

Milorg ble forståelig nok meget irritert over denne skarpe reaksjonen fra den sivile ledelsen, hvis godkjennelse man i god tro hadde innhentet hos Heimbeck før brevet ble sendt. Det tok tid før misforståelsen ble oppklart. Snart skulle imidlertid både den sivile og den militære ledelsen finne det nødvendig å ta i bruk mer drastiske virkemidler i kampen mot fienden, selv om faren for represalier derved ville øke. Etter hvert samlet den sivile og militære ledelsen seg om en felles strategi og også om en felles organisasjon, Hjemmefrontens Ledelse, med Berg som formann (8).

Jeg tenker at møtet mellom Heimbeck og Semb illustrerer arbeidsbetingelsene for den illegale motstand under krigen. Hensynet til diskresjon var maktpåliggende, fordi man ikke skulle vite mer enn det absolutt nødvendige for å kunne utføre egne oppgaver. Det var et selvstendig poeng *ikke* å kjenne alle aktører, og det var derfor ikke overraskende at Heimbeck feilbedømte sin plass i systemet, og at Semb fra Milorg på sin side ikke visste at han kontaktet feil person innenfor den sivile motstand. I en slik situasjon må det ha vært viktig å vurdere den andres personlige egenskaper og velge én man hadde full tillit til; ikke overraskende da, at denne person var en jevnaldrende kollega fra et mangeårig arbeidsfellesskap. At dette arbeidsfellesskap var lungetuberkulose, må vi vel tro er en tilfeldighet.

Figur 3.
Johannes
Heimbeck.
Som å nekte
Vårherre å tale i
kirken fordi han
ikke er cand.
theol. Fra refe-
ranse 3.

Scheel var aggressiv overfor dem som flørtet med nasjonalsosialismen (3), men noen motstandskamp var rimeligvis ikke aktuell for ham; han gikk av med pensjon i 1941 og døde i 1942. Men hans storebror Arne Scheel (1872-1943) var på banen - i full offentlighet. Han var norsk sendemann i Berlin og var meget kritisk til utviklingen i Tyskland; som sin bror var han meget frankofil. Han sendte klare advarsler om tysk invasjon til utenriksminister Halvdan Koht (1873-1965) i dagene før 9. april: 29. mars, 1. april, 5. april og 7. april. Koht reagerte ikke på meldingene og forble handlingslammet fram til invasjonen. Forholdet mellom Koht og Arne Scheel var meget vanskelig. Scheel ville faktisk stille Koht for riksrett i 1938 pga interne forhold mellom utenriksdepartementet og delegasjonen i Berlin; han diskuterte forholdet med stortingspresident Carl Joachim Hambro (1885-1964), som rådet ham til ikke å gå videre med saken. I 1945 ble regjeringens opptreden før og under krigen vurdert av en sivil undersøkelseskommisjon (SU), som konkluderte med at forsvarsberedskapen 9. april var uforsvarlig. Stortingets protokollkomite, som kommenterte rapporten fra SU, tok også tak i Kohts manglende reaksjon på Scheels meldinger og konkluderte at komiteen "ikkje har funni at Scheel har stelt seg uverdig". Odelstinget gikk i neste omgang enstemmig inn for at regjeringen ikke skulle stilles for riksrett. Så Arne Scheel fikk sin tillitserklæring, men noen riksrett ble det ikke (9).

Innlegget publiseres samtidig
I NGF-nytt nr 1 2016.

Litteratur

1. Hanssen, O. Minnetale over Olaf Scheel. Det norske videnskaps-akademi, årbok 1943: 71-77
2. Heimbeck, J. Tuberkuloseinfektion og tuberkulosevakcination. Tiddskr Nor Lægeforen 1928; 48, 20: 945-961.
3. Bjartveit, K. Olaf Scheel og Johannes Heimbeck og deres arbeid med BCG-vaksinen. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1076-81.
4. Ustvedt, HJ. Minnetale over Johannes Heimbeck. Det norske videnskapsakademi. Årbok 1977: 111-16
5. Thürmer H. Foredrag. Indremedisinsk forening, høstmøte/100 års jubileum. 2015
6. Gerhardsen, E. Fellesskap i krig og fred. 1970: 50-54
7. Gjelsvik,T. Hjemmefronten. Den sivile motstand under okkupasjonen 1940-1945. 1977: 31-34, 56-57
8. Njølstad,O. Jens Chr. Hauge-fullt og helt. 2008: 135-142
9. Sivertsen, AG. 9. april 1940. Et historisk bedrag. 2015: 48-56, 184-89,

▼**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, palpitasjon (hjertebank). Hud: Utslett. Immunsystemet: Overfølsomhetsreaksjoner inkl. utslett. Nevrologiske: Tremor, dysgeusi. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Immunsystemet: Anafylaksi, angioødem, urticaria. **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: 03.12.2015

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

Referanser: 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 (01.10.2015).

* I den største av tre studier (n=905). Primært endepunkt: gjennomsnittlig endring fra baseline i trough FEV_1 på dag 169: Spiriva 93 ml, Anoro Ellipta 205 ml, forskjell 112 ml (p<001).

§ Exercise Endurance Time (EET) økte med 62,9 sek fra en baseline på 307 sek (21%) i en *post hoc* analyse av to studier (n=246). Forskjell i økning sammenlignet med placebo var 43,7 sek (*p*=0.001).

NOR/UCV/0044/15(1) Desember 2015

Dobbel bronkodilatator til symptomlindrende vedlikeholdsbehandling av kols[3]

ANORO® ▼ELLIPTA®
umeklidinium/vilanterol

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

Gir dobbelt så stor bedring i lungefunksjon vs. Spiriva (tiotropium)*[1]

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

Klar-til-bruk Ellipta inhalator[3]

x1

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[3].

ANORO ELLIPTA er utviklet i samarbeid med Theravance

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

©2015 GSK group of companies. All Rights Reserved.

NOR/UCV/0044/15(1) Desember 2015

Presentasjon av Styret i Norsk indremedisinsk forening (NIF)

Årsmøtet i Norsk indremedisinsk forening, valgte 5. november 2015 følgende personer til styret i NIF ved akklamasjon:

Leder

Hanne Louise Thürmer (født 1960) arbeider som *overlege* og *kardiolog* ved medisinsk avdeling på Notodden sykehus (Sykehuset Telemark HF). Hun er spesialist i indremedisin og kardiologi, og har en *doktorgrad* i epidemiologi (sosial ulikhet og hjerte-karsykdommer). Hun har vært medlem i styret i Norsk indremedisinsk forening fra 2007 til 2009, siden 2009 har hun ledet foreningen. Hun er fellow i American College of Physicians (ACP) og medlem i American Society of Cardiology (ACC). I tillegg til forskning og publisering innen hjerte-karsykdommer, er hun aktiv forsker innen bl.a. ME/CFS, og innen validering av scoringsverktøy. I tillegg er hun politisk engasjert som 1. vara på Stortinget for KrF Telemark, og som kommunepolitiker i Notodden. Hun leder der hovedutvalg for helse og sosialsaker og sitter i formannskapet. I 2015 ble hun oppnevnt som medlem i Kvinnslandutvalget, som vurderer Statens eierskap for spesialisthelsetjenesten.

Nestleder

Knut E. A. Lundin (født 1958) arbeider som *utdanningsleder* for klinisk medisin og er professor på Institutt for Klinisk Medisin, Det Medisinske Fakultet, Universitetet i Oslo. Han er spesialist i indremedisin og fordøyelsessykdommer, og har en klinisk bistilling som gastroenterolog på Seksjon for Gastromedisin, Avdeling for transplantasjonsmedisin, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet. Han har vært leder for Norsk indremedisinsk forening i 6 år og har hatt en rekke verv i Den norske legeforening. Initiativtaker og redaksjonsmedlem i Indremedisineren. Han er honorary fellow i European Federation of Internal Medicine og er fellow i American College of Physicians. Hans forskning er fokusert på tarmens immunsystem med hovedvekt på cøliaki og glutensensitivitet. Han ble dr. med. i 1990. Hans vitenskapelige publikasjon teller nesten 200 originalartikler, oversiktsartikler og bokkapitler med 8500 siteringer og h-index 44.

Styremedlem

Elisabeth K. Vesterbekkmo (født 1975) er *spesialist i indremedisin* og jobber som *lege i spesialisering ved Klinikk for Hjertemedisin*, St.Olavs Hospital. I tillegg har hun en bistilling ved den Nasjonale kompetansetjenesten for trening som medisin. Hun har et styreverv for Norsk forening for Idrettsmedisin og Fysisk Aktivitet i DNLF samt sitter i referansegruppen for Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi (NKTforFH). Hun er doktorgradsstudent ved Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk, Det medisinske fakultet, NTNU. Sammen med Cardiac Exercise Research Group (CERG), K.G Jebsen - senter for hjertetrening, forsker hun på effekten av trening som medisin for å behandle hjerte- og livsstilsrelaterte sykdommer. Hennes forskning er også fokusert på det genetiske grunnlaget for hjerte- og karsykdom. Hun har sittet i spesialist-komiteen for indremedisin i flere år og er nå nyvalgt styrerepresentant i Norsk indremedisinsk forening (NIF).

Styremedlem, leder Høstmøtekomiteen

Rune Isene (født 1969) er overlege ved Gastromedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus Ullevål. Har inflammatorisk tarmsykdom som klinisk og forskningsmessig hovedinteresse. Har jobbet ett år som lege på en medisinsk avdeling i Australia, som ga nyttig erfaring med andre måter å organisere akuttmottak og akuttmedisin på. Medlem av Høstmøtekomitéen siden 2008, og leder siden 2011. Sitter i styret som Høstmøtekomitéens representant.

Styremedlem, Spesialitetskomiteen i indremedisin

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

Styremedlem, redaktør Indremedisineren

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

Styremedlem, leder Norsk Yngre Indremedisinere (NYI)

Vikas Kumar Sarna (født 1980) ble uteksaminert fra Universitetet i Oslo i 2005 og er *lege i spesialisering i indremedisin og gastromedisin*. Han arbeider nå i full stipendiatstilling ved Avdeling for immunologi på Rikshospitalet og ser på metoder for diagnostiskk av cøliaki. Han har vært med i NYI-styret siden 2013 og ble samme år valgt som leder i NYI. Siden 2015 har han også vært med i styret for NIF og representerer NYI i Fagmedisinsk utvalg (FaMe) og YLF Landsråd. Han deltar også i redaksjonsarbeidet for Indremedisineren.

1. vara til styret

Ole Kristian H. Furulund (født 1971) arbeider som seniorrådgiver i avdeling for spesialisthelsetjenester i Statens helsetilsyn i Oslo, og har tidligere vært assisterende fylkeslege i Oslo og Akershus. Han er *spesialist i indremedisin* og *geriatri*. Han har vært medlem i styret i Norsk indremedisinsk forening fra 2003 til 2013, og er nå 1. vara til styret. Han har vært *Webredaktør* for foreningens hjemmesider siden 2003, og innehar fortsatt denne rollen. Han har også vært med i redaksjonen i Indremedisineren i noen år, og er medlem av American College of Physicians (ACP) og American Society of Geriatrics (ASG). Han har skrevet to artikler i Tidsskriftet for den norske legeforening og flere artikler i Indremedisineren.

Hva er Norske Yngre Indremedisinere?

Norske Yngre Indremedisinere (NYI) organiserer alle indremedisinske leger i spesialisering (LIS). NYI er underlagt Norsk Indremedisinsk forening, som er en fagmedisinsk forening i Legeforeningen. Det fins tilsvarende organisasjoner, såkalte "Young Internist Group", i mange europeiske land som NYI er knyttet opp mot.

Vikas Kumar Sarna

Vikas Kumar Sarna

Hva mener Norske Yngre Indremedisinere?

NYI mener at det er viktig å bevare den indremedisinske bredden i faget der trenden dessverre har vært et økende fokus på spesialisering. Fremtidens pasient vil være eldre med sykdom i flere organsystemer, og det kommer til å bli stilt større krav til en bred indremedisinsk tilnærming i møte med denne aldrende multisyke pasienten. Betydningen av å bevare bredden bør derfor synliggjøres både for indremedisinske LIS og for samfunnets beslutningstakere.

Norge har et godt fungerende helsevesen som er godt tilpasset landets geografiske, kulturelle og økonomiske forhold. Likevel er det viktig å se utover landets grenser, etablere kontakt og hente impulser fra andre sammenliknbare land.

Hva gjør Norske Yngre Indremedisinere?

NYI har via representasjon i Legeforeningens Fagmedisinske utvalg (FaMe) og landsstyret for Yngre legers forening mulighet til å påvirke beslutninger som har betydning for faget indremedisin. For tiden er det stort fokus på den nye spesialiststrukturen. Det diskuteres bl.a. hva innholdet i den nye spesialiteten for indremedisin og mottaksmedisin skal være og hvor omfattende "fellesdelen" for alle de indremedisinske spesialitetene skal være.

NYI støtter og nyter godt av arbeidet rundt bladet Indremedisineren som gir en utmerket mulighet til å publisere faglige artikler eller meningsytringer.

NYI har ansvar for å rekruttere og velge ut 4 indremedisinske LIS i året for å delta på European School of Internal Medicine (ESIM). På ESIM har man mulighet til å bli kjent med LIS fra 20 andre land på et kurs som varer en uke. Dette er en unik plattform for læring og globalisering og kurset anbefales på de varmeste av alle som har kunnet delta. Alle utgifter til ESIM dekkes av Norsk indremedisinsk forening og kurset er tellende til spesialiteten generell indremedisin.

NYI deltar i styret til Young Internist Group i European Federation of Internal Medicine (EFIM). Dette er et felt som bør styrkes i det videre arbeidet. Her er det mulighet for deltagelse i forskjellige arbeidsgrupper. Det jobbes f.eks. for et felles europeisk indremedisinsk pensum. ESIM tilbyr også mulighet for utveksling til sykehus i Europa og forskerkurs.

I juni er det igjen tid for indremedisinsk sommerskole i regi av European School of Internal Medicine (ESIM). Da kan du som er LIS i indremedisin delta på en kursuke utenom det vanlige. Kurset er tellende med 30 timer og finner sted på Sardinia i Italia. Reise og kursopphold for 2 LIS dekkes av Norsk Indremedisinsk forening. Tidligere kurs har vært veldig populære da det er høyt faglig innhold og spennende sosiale aktiviteter.

Unge indremedisinere som ønsker å delta på kurset søker ved å sende et motivasjonsbrev samt CV til Vikas Sarna, v.sarna@hotmail.com.

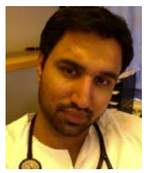
Du finner mer info om kurset på hjemmesiden til European Federation of Internal Medicine (www.esim2016summer.org). Du kan også lese tidligere reisebrev i Indremedisineren. Følg gjerne Norske Yngre Indremedisinere på Facebook for å holde deg oppdatert!

Hvem er dine kontaktpersoner i "Norske Yngre Indremedisinere"?

Vikas Kumar Sarna (v.sarna@hotmail.com)
Jeg ble uteksaminert fra Oslo i 2005 og er under spesialisering i indremedisin og gastromedisin. For tiden forsker jeg på cøliaki ved Avdeling for immunologi på Rikshospitalet. Jeg har vært med i NYI-styret siden 2013 og hadde fra før også noe erfaring med YLF-arbeid fra min tid på Sykehuset Innlandet. Jeg er opptatt av at indremedisinsk bredde og tyngde bevares i utformingen av den nye spesialiteten i indremedisin og mottaksmedisin, samt i fellesdelen for alle indremedisinske spesialiteter.

Raziye Boyar Cetinkaya (raziye.cetinkaya@medisin.uio.no)
Jeg har vært styremedlem i NYI fra 2012 og sittet som representant i Norsk indremedisinsk forening i perioden 2013-2014. Jeg har jobbet på medisinske avdelinger på Diakonhjemmet, Ullevål og Rikshospitalet. Jeg er nå i ferd med å fullføre spesialisering i indremedisin og fordøyelsessykdommer samtidig som jeg jobber med et Phd-prosjekt om nevroendokrine svulster. Jeg er opptatt av å ivareta det indremedisinske faget og kompetansen i den nye spesialiseringsstrukturen. I NYI jobber jeg med ESIM vinter- og sommerskole, informasjon til LIS i indremedisin og sosiale medier.

Ieva Zostautiene (ieva.zostaut@yahoo.com)
Jeg kommer opprinnelig fra Litauen, studerte i Vilnius, og hadde planer om å bli kirurg. Jeg tok turnustjeneste i Tromsø og Målselv, og bestemte meg å bli indremedisiner og geriater, fordi det er innen dette fagområdet vi ser og behandler hele menneske. Jeg har vært LIS ved UNN Tromsø siden 2013. Det siste året har jeg ved siden av å være i klinisk tjeneste, forsket på vitamin D og vært i lokalt utdanningsutvalg for indremedisin. Jeg har vært i NYI-styret siden 2014 som representant for Nord Norge, hvor mitt hjerte hører til. Jeg håper å bidra med å skape et rettferdig, faglig utfordrende og sosialt arbeidsmiljø, som skaper trivsel og mestringsfølelse i hverdagen.



Mohpal Singh Kahlon (moh.kahlon@gmail.com)
Jeg jobber som LIS ved Sykehuset Telemark, Notodden. Tidligere har jeg utdannelsesbakgrunn fra Universitetet i Bergen og Haukeland Universitetssykehus. Min interesse for aktiv deltagelse i NYI startet etter at jeg ble plukket ut til å være med på vinterskolen i Riga, som arrangeres årlig av EFIM (European Federation of Internal Medicine). Skolen illustrerte for meg viktigheten av større grad av felles kompetanseutvikling og økt samarbeid både innad blant utdanningskandidatene i Norge, og med resten av Europa. NYI gir en plattform til å jobbe for dette.

Martine Marcussen (martine.marcussen@gmail.com)
Jeg er nytt medlem av NYI styret og jobber som B-gren LIS innenfor lungesykdommer ved Arendal sykehus. Jeg er opptatt av at selv om vi spesialiserer oss i forskjellige retninger innenfor indremedisinen, så er det fellesnevneren for oss alle. Denne grunnpilaren tenker jeg er viktig å ha spesielt i dag hvor fagene utvikler seg så raskt. Videre var jeg i fjor med på ESIM sin vinterskole i Riga. Den muligheten håper jeg mange andre kollegaer får og benytter seg av. Den type erfaringer både sosialt og faglig er med på å utvikle oss som mennesker og leger. Ser frem til å bidra rundt dette og andre saker i det nye styret.

Hvordan kommuniserer Norske Yngre Indremedisinere med deg?

Lik oss på FACEBOOK slik at du får oppdatert informasjon om sommer- og vinterskolen, kurs / seminarer, indremedisinske kongresser med mer.

Kontakt oss direkte hvis du har ideer eller innspill til prosjekter som kan være med på å sette fokus på indremedisin som fag og bidra til bedre undervisning og praksis innen faget.

Helsepolitikken til Stortinget!

Nasjonal helse- og sykehusplan tar for seg mange tema. I forord fra brukerne vises at man vil skape pasientenes helsetjeneste, det er bra. Stortinget får også en mulighet til å etablere en helhetlig politikk for spesialisthelsetjenesten. Avstanden mellom Storting og spesialisthelsetjeneste bør reduseres.

Hanne Thürmer, leder Nif

Hanne Thürmer

Helsetjenester utvikles, forbedres og endres

Norge har gode helsetjenester både i primær- og spesialisthelsetjenestene. Gode systemer og avklart samarbeid har utviklet seg over 100 år. I disse årene har systemer og nettverk utviklet seg, forbedret seg, tilpasset seg og endret seg. Indremedisin i 2016 er noe helt annet enn i 1995, mer akutt, mer teambasert, mer hurtigarbeidende i avklaringer og behandling. Muligheter for non-invasiv diagnostikk og behandling har flyttet oppgaver over fra kirurgiske og radiologiske fag, til de indremedisinske fagområdene. Tilsvarende er kirurgien mindre invasiv, har større muligheter til å operere eldre, kroniske syke og skrøpelige pasienter. Slik er det blitt mer indremedisin inn i kirurgien. Anestesi/intensiv har også eldre, mer skrøpelige pasienter inne med lange intensivperioder, og oftere kroniske sykdommer å håndtere. Flere blir eldre, og de eldre blir friskere. Forventningene til hjelp fra spesialisthelsetjenesten øker hvert år. Her må man se lokalsykehusene, akuttmottakene og samarbeidet både internt på sykehuset og mellom 1. og 2. linjen. Det er viktig å se helhet og sammenhenger, særlig for den overordnete politikken.

Akuttkirurgi er vurderinger, stabilisering, diagnostikk, sjelden operasjon!

Akuttkirurgi på lokalsykehus er en del av en samlet akuttfunksjon. Små lokalsykehus ligger i områder hvor også legevaktene er spredt, i områder der kommunehelsetjenesten har få leger, og hvor det ikke er private spesialister. Lokalsykehuset er en lokal kompetansebase både ved akutte og kroniske tilstander. Lokalsykehusene er basert på indremedisin, kirurgi, anestesi og har tilgang på laboratorie- og radiologiske tjenester. Det er en helhetlig sammenheng mellom disse fagene som gir gode helsetjenester. Er fagmiljøene små, er alle viktige for den felles kompetansen.

Det å fjerne akuttkirurgisk kompetanse påvirker denne helheten, og pasientene får et dårligere tilbud. Når det ikke lenger er akuttkirurgisk vakt, vil mange indremedisinske pasienter måtte sendes mer sentralt. Begrunnelsen for å fjerne akuttkirurgiske tilbud er at så få opereres på lokalsykehusene på kveld og natt. Men antall operasjoner er ikke avgjørende, se heller på antall pasienter som vurderes, stabiliseres, startbehandles og følges opp etter operasjon. Selv på store sykehus forsøker man å operere de fleste på dagtid, de som kommer kveld og natt blir stabilisert, diagnostisert og forberedt til operasjon hvis det er nødvendig.

Legeforeningen har involvert de fagmedisinske foreningene aktivt

Legeforeningen har brukt flere av de fagmedisinske foreningenes kompetanse sist høst. Vi har sammen arbeidet fram formuleringer som omtaler behov for kirurgisk vurderingskompetanse, stabilisering av skader, vurdering og diagnostikk av akutte kirurgiske lidelser og vanlig ortopedi. Med Norsk kirurgisk forening, norsk radiologisk forening og Norsk anestesiologisk forening har NIF deltatt i et tett og godt samarbeid med Legeforeningen sentralt. Vi har deltatt i høring for Stortingets Helse- og omsorgskomité, og sammen har vi arbeidet med formuleringer om akuttsykehus og lokalsykehus. Det har vært et løft for den fagmedisinske søylen i legeforeningen.

Foto: Tm, www.wikipedia.org.

Lokalsykehus er en kompetansebase

Kirurgene inngår i et fagmiljø med de andre spesialitetene, med turnusleger og fastleger. NIF og Legeforeningen forsøker å påvirke helsepolitikken slik at store og små sykehus samarbeider om oppgaver, utdanning, akuttfunksjoner og kapasitet. Små sykehus kan ha en velfungerende akuttkirurgisk funksjon i samarbeid med et stort sykehus. Legges kirurgiske oppgaver til lokalsykehus, bør det ikke nødvendigvis bare være dagkirurgi, men også større kirurgi som krever innleggelse. Det vil opprettholde lokalsykehusets beredskap for inneliggende pasienter, og avklare behov for Ø.hj-kirurgi. Lokalsykehus er også gode utdanningsinstitusjoner for neste generasjon kirurger, spesialsykepleiere mm. Radiologer og anestesileger får varierte faglige utfordringer og opprettholder kompetanse. Ordninger med rotasjon og ambulering bør forbedres for å vedlikeholde kompetanse i alle ledd.

Ny spesialitet i mottak:

En ny spesialitet skal løse de organisatoriske utfordringene i akuttmottakene. Etter NIFs mening bør det være sammenheng med de nye felles kravene til vaktkompetanse innen både kirurgiske og medisinske del-2-utdanninger. Kompetansemålene til den nye mottaksspesialiteten bør derfor samordnes med de andre spesialistutdanningene.

MIM-lege:

To ulike modeller for en slik ny spesialitet er utredet i en arbeidsgruppe nedsatt av Helsedirektoratet. NIF var representert ved leder Hanne Thürmer. En delt innstilling ble levert 31.12.15. Flertallet, støttet av de store fagmedisinske foreningene og Legeforeningen som helhet, anbefalte å bygge en mottaksspesialitet, slik at man har felles del 2 sammen med spesialitetene innen indremedisin. Arbeidstittel for denne spesialiteten er MIM-lege, dvs mottaks- og indremedisin. Navnet er ikke avgjørende, men at man legge vekt på indremedisinsk akuttkompetanse. NIF støtter opp om en slik innretning. Indremedisinske fag har over 60 % av alle innleggelser i akuttmottakene, og er en vaktbærende spesialitet på alle norske sykehus. Uten å telle alle grenspesialister og -LIS er det over 3000 indremedisinere, inkludert 650 utdanningskandidater ved 47 sykehus i Norge. Ved å bygge opp skreddersydd mottakskompetanse på toppen av en solid indremedisinsk basiskunnskap, vil pasienter og mottak raskt få økt kompetanse i mottakene.

AMM-lege:

Mindretallet i arbeidsgruppen ønsket en ny spesialitet basert på den internasjonale spesialiteten emergency medicine, EM. Arbeidstittel for mindretallets spesialitet har vært AMM-lege, dvs akutt og mottaksmedisin. Emergency medicine finnes som godkjent spesialitet bl.a. i Sverige, Australia og England. I motsetning til disse landene har Norge basert akuttmedisinsk førstevurdering på legevaktene og god allmennmedisinsk kompetanse. De som sterkt ønsker denne spesialiteten er spesialforeningen Norwegian society for Emergency Medicine (NORSEM), dannet eksplisitt for å etablere EM. Med sine 48 medlemmer er NORSEM en liten forening, som ikke selv vil være i stand til å utdanne akuttleger eller bemanne norske sykehus. Med en helt ny spesialitet som ikke kan gå inn i det indremedisinske vaktlaget, må sykehusene etablere nye vaktlag og nye utdanningsstillinger. Når nye spesialister skal lages "helt fra bunnen" vil det ta lang tid, gi økte kostnader for sykehus. Sannsynligvis blir den bare aktuell for de aller største mottakene. 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 akuttmottakene. De fleste sykehus har egne skademottak og skadepoliklinikker med ortopedisk og kirurgisk kompetanse. Det betyr at norske akuttmottak domineres av indremedisinske pasienter. Få norske akuttmottak kan ha separate vaktlag med egne akuttleger.

Andre muligheter:

I Norge har vi lagt førstevurderingen i akuttkjeden til legevaktene. I stedet for å bygge opp en helt ny multikompetent mottakslege, er det kanskje heller legevakt og prehospitale tjenester som bør styrkes faglig? I NORSEMs målsbeskrivelse av de nye mottakslegene inngår kompetanse innen alle fag, barn, ØNH, øye, ortopedi, fødsler, gynekologi, alle grener i indremedisin, anestesi mm. Det ser uoverkommelig ut å vedlikeholde en bedre kompetanse innen disse områdene over tid, utover nivået til en god legevaktslege. Hvis de nye mottakslegene skal erstatte kirurgene og anestesilegene på lokalsykehuset, er det en annen måte å avskaffe akuttkirurgisk vakt på, sluttresultatet for befolkningen og lokalsykehuset blir etter flertallets mening dårlig. Der EM-leger i mottak er prøvd i Norge, har det ikke gitt de effekter man ønsket. Det som har gitt gode og raske løsninger er organisatoriske grep, der sykehuset setter erfarne leger innen etablerte spesialiteter i mottakene.

Politisk er det stort engasjement for denne spesialiteten. Den 9. februar 2016 inviterte leder av Helse- og omsorgskomitéen talsmenn for indremedisin og emergency medicine til å legge fram sine planer for den nye spesialiteten for Stortingets helse- og omsorsgkomité med utvalgte helsepolitikere og rådgivere. Det var et nyttig møte, der både NIF og NORSEM deltok. «indremedisindelegasjonen» besto av Erna Harbo (avdelingsoverlege SUS), Per Olav Berve (NAF, NAFKAM) og Hanne Thürmer NIF. Hvor og når denne spesialiteten lander, vet vi ikke, men det vil være en bred høring før endelig beslutning. Som sagt kan tittelen gjerne bli AMM eller noe annet, bare den brede indremedisnske kompetansen ivaretas i mottakspesialiteten.

Det er altså mye som berører oss innen den norske helsepolitikken for tiden. Her bør engasjerte indremedisinere sørge for å høres!

Rapport fra Den 6. norske geriatriske kongress i geriatri og den 11. EUGMS Congress i Oslo 2015

Den sjette norske kongressen i geriatri ble i 2015 arrangert i Oslo sammen med den europeiske geriatriske kongressen. Det var en rekke interessante foredrag av ledende norske og europeiske foredragsholdere. Jeg gjengir her noe av det som kom frem i innleggene, og håper at det vil være til inspirasjon.

Ole Kristian H. Furulund, redaksjonen

Ole Kristian H. Furulund

Den sjette norske kongress i geriatri

Den sjette norske geriatrikongressen avholdt 16. september 2015, dagen i forkant av European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS) sin kongress. Begge kongressene har vært arrangert annethvert år siden 2005, og tar opp viktige temaer for alle som jobber med indremedisin. Sentrale eksempler på dette er hjerneslag, polyfarmasi og legemiddelgjennomganger. Vanligvis avholdes kongressene over 2 dager i april, men i år ble den norske kongressen komprimert og holdt i forkant av den europeiske.

Sesjon 1: "de eldste slagpasientene".

Torgeir Engstad fra Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) tok for seg kjennetegn ved "den gamle slagpasienten". Slagprevalensen øker eksponentielt med alderen, og vil øke de neste 10-20 årene. "Den gamle slagspasienten" er gjerne sårbar ("frail"), multisyk og har gjerne alvorlige slag. Han trakk frem hypertensjon som den viktigste årsaksfaktoren hos eldre, men kolesterol og atrieflimmer er også viktige.

Ingvild Saltvedt fra St. Olavs hospital, tok for seg betydningen av hjerneslag for kognisjon. Hjerneslag er en viktig risikofaktor for demens; hos de med førstegangs hjerneslag er risikoen for demens på nivå med de som er 10 år eldre. Hun viste også til at forbigående kognitiv svikt er vanlig ved hjerneslag, og at dette øker risikoen for demens (odds-ratio 4 ganger).

Brynjar Furre fra daværende Kunnskapssenteret for helsetjenesten, foredro om storkarsykdom – de gamle slagpasientenes patofysiologi. Carotisstenose (over 50 %) er vanlig hos eldre over 70 år: 12,5 % hos menn og 4,9 % hos kvinner. Selv om signifikant carotisstenose (over 75%) øker risiko for hjerneslag, er dette mer usikkert for lavgradige stenoseer (over 50%). Storkarsykdom står for ca 10-12% av ischemiske hjerneslag, og carotiskirurgi er mest effektiv hos eldre. Furre stilte spørsmål om vi kanskje har en for passiv holdning til carotiskirurgi hos eldre?

Fysioterapeut Charlotta Hamre fra Oslo Universitetssykehus viste til at 30% av hjerneslagpasientene opplever et eller flere fall de første 3 månedene etter utskrivelsen, og anbefalte å undersøke for falltendens blant eldre og iverksette tiltak for å forebygge fall.

Logopedene Anne-Linn Kristiansen og *Therese Senneset* fra Oslo Universitetssykehus pekte på at hjerneslag er den viktigste årsaken til dysfagi, og at videoflouroscopi er en egnet røntgenundersøkelse av svelgfunksjonen, hvor man ser hele svelgeprosessen fra lepper til øsofagus. Undersøkelsen kan avklare om svelgvansker eksisterer, hvor svikten forekommer og risiko for aspirasjon.

Sesjon 2: "Legemidler i gammel kropp".

Torgeir Bruun Wyller stilte retorisk spørsmålet: Dokumentere polyfarmasi eller gjøre noe med det? Han viste eksempler på legemiddelkurver med mange medisiner til eldre pasienter, slik vi alle har sett. Han stilte spørsmål om vi fortsatt unnlater å gjøre de mest betydningsfulle legemiddelgjennomgangene,

Marit Bakken viste hvordan man skulle gå frem i praksis ved legemiddelgjennomgang. Dette er viktig, fordi eldre pasienter ofte er sårbare. Eldre har gjerne økt effekt av legemidler, og også atypisk presentasjon av bivirkninger og av symptomer. 20% av innleggelsene til pasienter over 80 år og 18% av dødsfallene regnes legemiddelrelaterte. Videre pekte hun på eksempler der kanskje 5 kliniske retningslinjer for kroniske sykdommer var aktuelle for samme pasient. Samlet anbefalte retningslinjene 12 legemidler, som måtte tas 6 ganger daglig. Legemiddelgjennomgang er derfor viktig, og innebærer en systematisk metode med å samstemme kliniske opplysninger og legemiddellister. Viktige momenter er:

- om det fremdeles er indikasjon for legemidlet,
- effekt av behandlingen
- mulige bivirkninger
- uheldige medikament-kombinasjoner
- om noen doser bør reduseres/økes
- om noen preparater kan seponeres, og
- om det er behov for nye medikamenter.

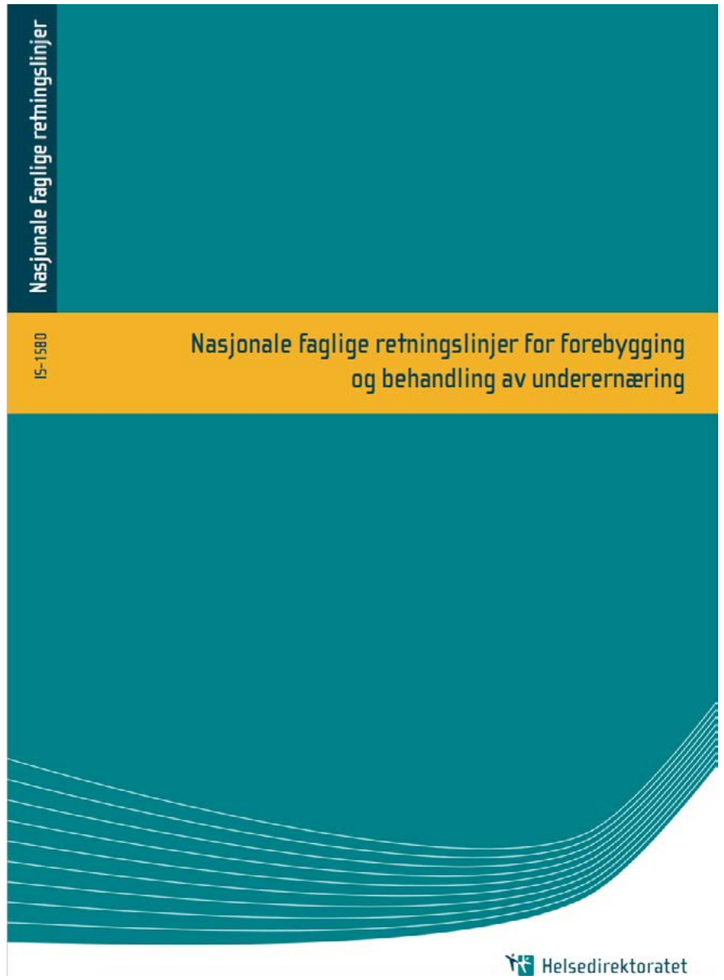
Og som ellers i geriatrien: "Start low, og slow" (but get there) and "stop there".

Lege Marit Tveito tok viste til en studie på psykofarmakologibruk og bivirkninger der man fant at mange eldre stod på mange medisiner ved innleggelse i alderspsykiatriske avdelinger i Oslo. Benzodiazepinbruk var vanlig (cirka 12 %), og ser ut til å være forbundet med økt risiko for demens og hoftebrudd. De frarådes i en rekke retningslinjer. Serotonin reoptakshemmere (SSRI) synes forbundet med risiko for fall, og det anbefales å vurderer å seponere antidepressiva hos demente, og så evaluere. Generelt aksepteres psykofarmaka ved indikasjon, når risikoen er evaluert og det foreligger plan for seponering.

Seksjon 3: Ernæring og ernæringssvikt

Morten Mowe drøftet temaet underernæring og 5 døgns sykehusopphold, og om hva som er mulig å gjennomføre. Han pekte f.eks på at det er mulig å kartlegge ernæringsstatus som en del av status presens. Sentrale mål er da vekt og vekttap. Underernæring kan hyppig identifiseres ved BMI under 18,5 kg/m^2, vekttap på over 10 % (uavhengig av tid) eller vekttap over 5 % de siste 3 månedene. Dernest er det viktig å finne årsaken til underernæringen og å iverksette tiltak, gjennom å gi pasienten tilstrekkelig ernæring, gi maten på riktig måte og lage en ernæringsplan. Han viste til at det nå er et krav fra helsemyndighetenes side at ernæringstilstand vurderes.

Klinisk ernæringsfysiolog Randi J. Tangvik ved Nasjonal kompe-



Bilde 1: Helsedirektoratets Nasjonal faglige retningslinje for forebygging og behandling av underernæring (IS-1580)

Bilde 2: Festkledde geriatere fra ulike land på podiet ved åpningen av EUGMS.

tansetjeneste for sykdomsrelatert underernæring, tok for screening av eldre for ernæringsvvikt. Det finnes flere screeningverktøy i bruk. Et eksempel er MiniUnderernæring-ScreeningverkTøy (MUST), som ser på BMI+ufrivillig vekttap de siste 3-6 måneder og akutt sykdom. Et annet eksempel er Mini Nutritional Assessment (MNA), som er mer omfattende. Med Nutritional Risk Screening (NRS 2002) vurderes risiko for underernæring ved BMI < 20,5 kg/m^2, vekttap de siste ukene, redusert næringsinntak de siste ukene eller om pasienten er alvorlig syk. Ved økt sannsynlighet for underernæring bør ernæringstatus kartlegges, og sykdommens alvorlighetsgrad vurderes. I *Helsedirektoratets Nasjonal faglige retningslinje for forebygging og behandling av underernæring (IS-1580)* gjennomgås disse i detalj (1).

Ernæringsfysiolog Sissel Urke-Olsen ved Diakonhjemmet sykehus gjennomgikk reernæringssyndromet, som først ble beskrevet på 1950-tallet hos japanske krigsfanger og ofre fra den annen verdenskrig, som ble reernært og som fikk fatale komplikasjoner. Syndromet ble beskrevet igjen da total parenteral ernæring (TPN) ble tilgjengelig i 1970-80 årene. Hypofosfatemi er kjennetegnet på dette syndromet. Eldre unerernærte er blant høyrisikopasientene for reernæringssyndrom, og at det er viktig å følge om pasientene faller i fosfat, magnesium og kalium etter 2-3 dager. Man korrigerer når fosfat faller under 0,65, magnesium under 0,65 og kalium under 3,5. Tiamin er også viktig før ernæringstilførsel blir startet opp: 100 mg intramuskulært i 10 dager. Elektrolytter måles daglig og korrigeres.

EUGMS Congress i Oslo

Det var stort oppmøte til EUGMS med geriatere fra hele Europa. Det hele ble innledet med en flott inntogsmarsj av geriatere fra de ulike nordiske land i deres lands tradisjonelle drakter.

Maria Krogseth og Ole Martin Steihaug åpnet kongressen, og både presidenten i EUGMS, dr. Timo Strandberg, og leder av Norsk geriatrisk forening, Nils J. Holand ønsket velkommen.

Under åpningen av kongressen samtalte Anette Hylen Ranhof med en 108 år (!) gammel mann om vellykket aldring – hemmeligheten bak et langt liv. Han var usikker på hvorfor han var blitt så gammel, men ga bl.a. uttrykk for at han syntes det var for tidlig å gi seg nå. Han ville bli minst 110 år. Dernest ble vist malerier av eldre kunstnere, akkompanert av korsang fra en gruppe eldre med kognitiv svikt, og så Erik Hauge Engebretsen ved Bærum sykehus spilte på piano stykket *Bryllupsdag på Trollhaugen* av Edvard Grieg.

Litt mer om noen av foredragene

Deretter foregikk kongressen med en rekke parallellsesjoner innen ulike tema. Nedenfor gjennomgår jeg noen av de jeg valgte å gå på.

Antihypertensiv behandling til eldre over 80 år

Sesjonen til EUGMS farmakologiske arbeidsgruppe med temaet kloke valg for eldre, ”sårbare” (frail) pasienter på sykehjem. Dr. Athanase Benetos fra Frankrike presenterte en alogoritme for håndtering av hypertensive eldre over 80 år. Iht denne bør eldre pasienter over 80 år med systolisk blotrykk over 160 mmHg vurderes raskt for ”sårbarhet” (frailty). Hvis de vurderes ”robuste”, bør man senke det systolisk blodtrykket til 130-150 mmHg. Er pasienten derimot ”sårbar”, bør man gjøre en omfattende geriatrisk vurdering mhp funksjonsnivå, kognitiv status, polyfarmasi og prioritere terapeutiske mål. Målet på det systolske blodtrykket bør da være 150 mmHg. I begge tilfeller, startes antihypertensiv behandling i monoterapi og deretter økes dosen langsomt. (jfr hans artikkel i JAMA 2015 (2).

”De eldre nyrene”

Dr. Juan Macias Nunez fra Spania tok for seg forskjellen mellom redusert glomerulær filtrasjonsrate (GFR) og nyresvikt. Mange sykdommer kan affisere aldrende nyrer, men ingen sykdommer er spesifike for eldre. Det er heller ingen spesifikke morfologisk patognomiske funn for de aldrende nyrene. For å skille mellom arterionefrosklerose som følge av aldring og annen sykdom, må både glomerulære, tubulointerstitielle og vaskulære sykdommer utelukkes.

Dr. Elias Lianos fra Hellas, påpekte at natrium- og vannhåndteringen svekkes ved økende alder. Antall NaCl-transportører og epiteliale natrium-kanaler reduseres og både konserveringen av natrium og ekskresjonen av natrium går ned. Ekspresjonen av aquaporiner i medulla går også ned slik at nyrenes evne til å konsentrere og fortynne urinen reduseres. Klinisk kommer dette til uttrykk ved at eldre taper salt og væske når de trenger å bevare salt mest, slik som ved gastroenteritt og oppkast. Videre får eldre økt risiko for hyponatremi hvis de går på ”te og toast” diett, og de har økt risiko for thiazid-indusert hyponatremi. I ”steady state” er imidlertid eldres evne til å opprettholde natrium- og vannbalansen like god som hos yngre. Væske- og elektrolyttproblemer hos eldre er ellers ofte iatrogene.

Kristian Heldal holdt også et interessant foredrag om nyretransplantasjon hos eldre, slik han har redegjort for i tidligere artikkel i Indremedisineren 4/2015.

”Bedret kreftbehandling for eldre pasienter”

Kreftkirurg Richardo Audisio fra Storbritannia understreket betydningen av samarbeidet med geriatere, og at kirurger er (sitat) ”strange animals” – men at samarbeid er fruktbart for alle parter. Han pekte også på mangelen på geriatrisk kompetanse med det økende antall kreftpasienter.

”Infeksjoner hos eldre”

Fatima Branas fra Spania holdt et interessant foredrag om at HIV-epidemien har gått fra å være en dødelig til en kronisk sykdom, og at flere av disse pasientene blir geriatriske pasienter fremover. Hun viste til at over 50 % av pasientene som lever med HIV nå er over 50 år gamle. Selv ved optimal kontroll, eldes disse pasientene raskere (ca 10 år før), og deres ”sårbarhet” (frailty) kommer tidligere.

Konklusjon

Jeg fant den 6. norske geriatriske kongress og EUGMS sin 11. kongress meget interessante. Det var mer enn nok av interessante ting å delta på, og det frister til gjentakelse. Jeg ser gjerne mange indremedisinere på den neste 7. norske geriatriske kongressen i 2017.

Bilde 3: Leder av Norsk geriatrisk forening, Nils Holand ønsker velkommen til EUGMS.

Referanser

1) Helsedirektoratets Nasjonal faglige retningslinje for forebygging og behandling av underernæring (IS-1580)
2) Benetos A. et al. Polypharmacy in the agint patient: Management of hypertension in octogeneraians; JAMA, 2015; 314: 170-180.

Reisebrev fra ESIM 2016

Vi hadde i år gleden av å delta på den 25. indremedisinske vinterskolen, som 7-13 februar 2016 ble arrangert i Riga i regi av EFIM (European Federation of Internal Medicine). Her møtte vi og ble godt kjent med 45 andre LIS leger fra 21 forskjellige land.

Heidi Nygaard Bakken, LIS, OUS Ullevål og Abukar Ali, LIS, Haukeland universitetssjukehus

ESIM

European School of Internal Medicine (ESIM) ble stiftet av European Federation of Internal Medicine (EFIM) i 1989 og har siden stiftelsen arrangert årlige sommerskoler for unge europeiske indremedisinere i land som Portugal, Spania, England, Tyrkia og Italia. De siste årene har det også vært avholdt vinterskoler i Sveits, samt de to siste årene i Latvia.

Heidi Nygaard Bakken

Abukar Ali

ESIM 2016

I 2016 ble konferansen holdt andre uken i februar, på Hotel Astor; et trivelig hotell sentralt i gamlebyen i Riga. Programmet er noenlunde likt fra år til år, med forelesninger fra morgenen av og til sent på ettermiddagen, og med en formiddag fri til sightseeing, et par felles sosiale sammenkomster og avsluttende gallamiddag. Det hele var godt organisert med mye faglige aktiviteter og nok fritid til å bli godt kjent med sine europeiske kolleger. Vinterskolen i sin helhet ble holdt på hotellet, både forelesningene og alle måltider. Det var svære frokostbuffeer, rikholdig varmlunsj med dessertbord, samt full treretters middag hver dag med bugnende mengder søtsaker til kaffen. I tillegg var det en rekke kaffepauser med ditto søtt tilbehør og kaker – og alle deltakerne var skjønt enige om at man hadde gått opp minst en kilo eller to underveis i oppholdet.

Målgruppe

Sommerskolen og vinterskolens målgruppe er primært yngre indremedisinere som er mot slutten av spesialiseringsløpet. I Norge er det søknadsbasert inntak, og det er Norsk Indremedisinsk forening som velger ut deltakerne. Reise og opphold blir dekket i sin helhet. Det er nok heller ikke noe i veien for at de yngste indremedisinerne søker seg til skolen, da det var veldig varierende hvor mye indremedisinsk erfaring deltakerne hadde. Undervisningen møtte likevel deltakerne på en måte, så alle klarte å følge med.

Bred internasjonal representasjon

I år var det 47 LIS-leger som kom fra 21 europeiske land inkludert Israel. Kun Norge og Finland var representert blant de nordiske landene. Det var nyttig å utveksle erfaringer vedrørende spesialiseringsløp og hvordan utdanningen er lagt opp; og det norske spesialiseringssystemet skilte seg klart. Vi merket oss at i mange av landene var kardiologi en egen spesialitet uten krav om generell indremedisin, samt at onkologi og reumatologi som meget integrerte/sentrale deler av indremedisinen i andre land. I de fleste land avholdes det også flere eksamener i løpet av utdanningen, samt at mange har krav om akademisk kompetanse underveis.

Temaer

Årets vinterskole begynte med en eksamen for å kartlegge kunnskapsnivået vårt om de temaene som ville bli forelest. Temaet på årets forelesninger og workshops var variert og meget bredt. Som regel var det rene teoretiske forelesninger på morgenen, om temaer som levercirrhose, screening for cancer coli, IgG4-relatert sykdom, akutte porfyrier, glomerulonefritter, sepsis, elektrolyttforstyrrelser, vitamin D og endokrinologiske imitatorer. Så var det interaktive workshops hvor vi ble delt opp i grupper og arbeidet med temaer som medisinsk behandling av flyktninger, ultralyd abdomen med praktisk trening, organisering av utdanningsløpet for indremedisin og doktor som pasient. Som alltid var det noen forelesere som ikke engasjerte, men i all hovedsak var det særdeles dyktige forelesere som visste hvordan de skulle holde på tilhørerne. Sjelden har nok en forelesning om søvnapne vekket mer begeistring enn hva den gjorde under kurset, vel formidlet av en fremragende indremedisiner fra Napoli. Det kliniske EKG-kurset med en skikkelig russisk professor som arrangerte konkurranse og delte ut russisk godteri til sine tilhørere gjorde også inntrykk på de fleste. Noe av høydepunktet på kurset var de interaktive case-presentasjonene som ble holdt av deltakerne selv, hvor man skulle presentere et interessant/vanskelig case fra sin indremedisinske hverdag. Her var det mange temaer og et vidt spekter av pasienthistorier, fra vår egen case om trombotisk trombocytopenisk purpura, til snåle reumatologiske tilstander, til indremedisinske nøtter og 80-år gamle nederlandske menn som uheldigvis intoksikerte seg med cannabis-dråper de fikk via internett. Samtidig var det påfallende at uansett hvor ulike helsevesen man har i Europa, så er den praktiske og kliniske tilnærmingen til pasienten noenlunde det samme – og vi sliter med mange av de samme frustrasjonene hvorav plassmangel og økende pasientpopulasjon spilte en sentral rolle.

Skolen anbefales

Vi vil varmt anbefale vinterskolen (og sommerskolen) til andre norske indremedisinere. Kurset godkjennes som valgfritt kurs til indremedisin, og man får en unik mulighet til å møte alle disse meget hyggelige leger fra resten av Europa, og få faglig input via indremedisinere som er svært dyktige på sitt fagfelt. Man kan lese mer om ESIM på www.esim2016.org og www.efim.org.

På ESIM vinterskole vises anvendelsen av ultralyd i kliniske akuttsituasjoner.

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 reflukssykdom, andre pasienter med økt blødningsrisiko. *Pasienter med økt blødningsrisiko:* Nøye klinisk observasjon (tegn til blødning og anemi) anbefales i hele behandlingsperioden og dosejusteringer kan gjøres individuelt. *Overgang til parenteralt antikoagulantium:* Det anbefales å vente 12 timer fra siste dose før bytte til parenteralt antikoagulantium. *Overgang fra parenteralt antikoagulantium:* 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. øsofagealt sår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal reflukssykdom, dysfagi. Hjerte/kar: Blødning. Immunsystemet: Utslett, pruritus, anafylaktisk reaksjon, angioødem, urticaria. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. Øvrige: Blødning ved injeksjonssstedet, blødning ved innstikk av kateter, blodig væsking, blødning ved innsnittstedet, anemi postoperativt, sårdrenering, postoperativ drenering. Ukjent: Immunsystemet: Bronkospasme. Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer: *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, abdominalsmerte, diaré, dyspepsi, kvalme. Hud: Hudblødning. Luftveier: Epistakse. Nyre/urinveier: Urogenital blødning, inkl. hematuri. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Redusert hemoglobin, trombocytopeni. Gastrointestinale: Rektal blødning, blødning fra hemoroider, gastrointestinalsår, inkl. øsofagealt sår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal reflukssykdom, oppkast, dysfagi. Hjerte/kar: Hematom, blødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet, utslett, pruritus. Lever/galle: Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester, forhøyet ALAT/ASAT. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Blod/lymfe: Redusert hematokrit. Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon, angioødem, urticaria. Lever/galle: Økte leverenzymer, hyperbilirubinemi. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Øvrige: Blødning ved injeksjonssstedet, blødning ved innstikk av kateter, blødning ved sår, blødning ved innsnittstedet. *Ukjent:* Immunsystemet: Bronkospasme. DVT/LE behandling og DVT/LE profylakse: *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, dyspepsi, rektal blødning. Hud: Hudblødning. Luftveier: Epistakse. Nyre/urinveier: Urogenital blødning, inkl. hematuri. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Abdominalsmerte, diaré, kvalme, blødning fra hemoroider, gastrointestinalsår, inkl. øsofagealt sår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal reflukssykdom, 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 injeksjonssstedet, 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) 751,30. 110 mg: 10 stk.[2] (endose) 158,80. 60 stk.2 (endose) 751,30. 180 stk. (endose) 2168,90,- 150 mg: 60 stk.[3] (endose) 751,30. 180 stk. (endose) 2168,90,-. 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: 17.12.2015

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

Pradaxa® dabigatran etexilate
Praxbind® idarusizumab

PRA160217

B ØKONOMI ÉCONOMIQUE

Returadresse:
Den Norske Legeforening
Pb 1152 Sentrum
0107 Oslo

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

Praxbind (idarusizumab) binder seg spesifikt til Pradaxa, og reverserer den antikoagulerende effekten innen få minutter for pasienter som[1]

- har behov for akutt kirurgi/hasteprosedyrer
- har livstruende og ukontrollert blødning

Praxbind administreres som to påfølgende IV infusjoner, eller som bolusinjeksjon[1]. Praxbind har ingen kjente legemiddelinteraksjoner, og kan brukes sammen med f.eks. lavmolekylært heparin[1]. Pradaxa kan gjenopptas 24 t etter administrering[1]. Se www.praxbind.no for brukerveilledning og virkningsmekanisme for Praxbind, og bestill nyttig materiell.

Praxbind *«Boehringer Ingelheim»*
Antidot. ATC-nr.: V03AB **C**

INJEKSJONS-/INFUSJONSVÆSKE, oppløsning *2,5 g/50 ml: Hvert hetteglass (50 ml) inneh.:* Idarusizumab 2,5 g, natriumacetattrihydrat, eddiksyre, sorbitol, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker. **Indikasjoner:** Spesifikt reverserende middel for dabigatran, indisert til voksne pasienter som får behandling med Pradaxa (dabigatraneteksilat) når rask reversering av dets antikoagulasjonseffekt er påkrevd; ved akutt kirurgi/akutte prosedyrer, ved livstruende eller ukontrollert blødning. **Dosering:** Kun til bruk i sykehus. *Voksne inkl. eldre:* Anbefalt dose er 5 g (2 × 2,5 g, dvs. 2 × 50 ml). Administrering av ytterligere 5 g kan vurderes i følgende situasjoner: Ny klinisk relevant blødning sammen med forlengede koagulasjonstider, dersom en potensiell reblødning ville være livstruende og det observeres forlengede koagulasjonstider eller dersom pasienten trenger ytterligere akutt kirurgi/akutt prosedyre og har forlengede koagulasjonstider. Idarusizumab kan brukes sammen med medisinsk hensiktsmessig standard støttebehandling. *Gjenopptak av antitrombotisk behandling:* Behandling med Pradaxa kan gjenopptas etter 24 timer hvis pasienten er klinisk stabil og adekvat hemostase er oppnådd. Annen antitrombotisk behandling (f.eks. lavmolekylært heparin) kan påbegynnes når som helst hvis pasienten er klinisk stabil og adekvat hemostase er oppnådd. *Spesielle pasientgrupper: Nedsatt lever-/nyrefunksjon:* Ingen dosejustering. *Barn:* Ingen data. *Tilberedning:* Skal ikke blandes med andre legemidler. *Administrering:* I.v., som 2 påfølgende infusjoner over 5-10 minutter hver, eller som bolusinjeksjon. **Kontraindikasjoner:** Ingen kjente. **Forsiktighetsregler:** Bindes spesifikt til dabigatran og reverserer dets antikoagulasjonseffekt. Reverserer ikke effekten av andre antikoagulanter. *Hypersensitivitet:* Risikoen ved kjent hypersensitivitet for innholdsstoffene må veies nøye opp mot potensielle fordeler ved behandlingen. Ved anafylaktisk eller annen alvorlig reaksjon, bør administreringen av idarusizumab opphøre umiddelbart og hensiktsmessig behandling påbegynnes. *Tromboemboliske hendelser:* Reversering av dabigatranbehandling eksponerer pasienten for tromboserisiko pga. underliggende sykdom. Antikoagulasjonsbehandling bør derfor gjenopptas så snart det er medisinsk hensiktsmessig. *Sorbitol:* Anbefalt dose inneholder 4 g sorbitol. Risikoen må veies opp mot potensielle fordeler ved arvelig fruktoseintoleranse. Ved eventuell behandling kreves intensivert medisinsk overvåkning under og i 24 timer etter eksponering. *Natrium:* Inneholder 2,2 mmol (50 mg) natrium, og dette skal vurderes ved kontrollert natriumdiett. **Interaksjoner:** Ingen interaksjonsstudier utført. Basert på farmakokinetiske egenskaper og den høye spesifisiteten ved binding til dabigatran, er klinisk relevante legemiddelinteraksjoner usannsynlig. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Ingen data. Kan brukes under graviditet hvis forventet klinisk fordel oppveier potensiell risiko. *Amming:* Utskillelse i morsmelk er ukjent. *Fertilitet:* Ingen data. **Bivirkninger:** Ingen bivirkninger påvist. **Overdosering Forgiftning:** Ingen klinisk erfaring. **Egenskaper:** *Virkningsmekanisme:* Bindes potent og spesifikt til dabigatran og dets metabolitter, og nøytraliserer antikoagulasjonseffekten. *Fordeling:* Multifasisk disposisjonskinetikk og begrenset ekstravaskulær distribusjon. Vdss: 8,9 liter. *Halveringstid:* Initial t ½ 47 minutter, terminal t ½ 10,3 timer. *Metabolisme:* Biodegradering til mindre molekyler som reabsorberes og inkorporeres i den generelle proteinsyntesen. *Utskillelse:* Total clearance 47,0 ml/minutt. 32,1% av dosen gjenfinnes i urin etter 6 timer, <1% i de påfølgende 18 timene. Resten antas eliminert via proteinkatabolisme. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Før bruk kan uåpnede hetteglass oppbevares ved 25°C i <48 timer, hvis de oppbevares i originalemballasjen eller <6 timer ved eksponering for lys. Skal brukes umiddelbart etter anbrudd. Etter anbrudd er idarusizumab kjemisk og fysisk stabil i 1 time ved romtemperatur. Brukeren er ansvarlig for oppbevaringstid og -forhold, hvis preparatet ikke brukes umiddelbart. **Andre opplysninger:** Idarusizumab gir midlertidig proteinuri. Dette indikerer ikke nyreskade og bør tas i betraktning ved urintesting. **Utlevering:** Kun til bruk i sykehus. **Pakninger, priser og refusjon:** 2 × 2,5 g (hetteglass), 29 804,70 kr. **Basert på SPC av 20.11.15.**

Referanser:

a**1.** Praxbind SPC kap. 4.4. (23.07.15) **2.** Rivaroxaban SPC kap. 4.9. (juli 2015) **3.** Apixaban SPC kap. 4.9. (24.09.15)

Boehringer Ingelheim

Pradaxa® dabigatran etexilate ▼Praxbind® idarusizumab