



# Indremedisineren

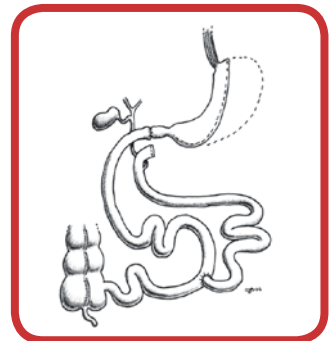
Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 1 • 2010



God påske!



Kateterbasert  
behandling av  
aortastenose  
– ved et veiskille?  
**s 12**



Postprandial  
hypoglykemi etter  
fedmekirurgi  
**s 28**



Intervju med May-  
Lisbeth Ohnstad  
**s 38**



**EUROSON SCHOOL**  
Advanced post graduate course



# Abdominal Ultrasound

## Focus on CEUS and EUS

Under the auspices of EFSUMB  
European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology

## Bergen, Norway 17-19 June 2010



### **Subjects to be lectured:**

Transabdominal ultrasound in gastroenterology and hepatology, scanning of liver, pancreas and bowel, CEUS, Doppler, endosonography, elastography, therapy and CEUS

### **Course Directors:**

Odd Helge Gilja  
Svein Ødegaard



**NATIONAL CENTRE FOR ULTRASOUND IN GASTROENTEROLOGY**

# Indremedisineren

## Leder, Norsk indremedisinsk forening

### Hanne Thürmer

Sykehuset Telemark Notodden  
hanne.thurmer@live.no  
T: 901 51 761

## Redaksjon:

### Svein Ødegaard (redaktør)

Haukeland Universitetssykehus  
sode@uni-bonn.de  
T: 958 90 408

### Stephen Hewitt (ass. redaktør)

Oslo Universitetssykehus  
stehewi@online.no  
T: 913 72 199

### Knut Lundin

Oslo Universitetssykehus  
knut.lundin@rikshospitalet.no  
T: 909 80 325

## Om bladet

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 1750, samt til andre med interesse for faget, som sykehusavdelinger, medisinske læresteder, forskningsmiljøer og legemiddelfirmaer.

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

## Tekniske data

Opplag 3 200 eks  
Utfallende trykk 210 x 297 + 5 mm  
Bladformat 210 x 297 mm = A4

## Utgivelsesplan

	Bestillingsfrist/ Materiellfrist	Levering Posten
Nr. 2 2010	20/5	15/6
Nr. 3 2010	6/9	25/9
Nr. 4 2010	19/11	15/12

## Annonsepriser

4-Farger 1/1 side	12.000
Bakside	15.000
1/2 side stående	7.000
1/2 side liggende	7.000

## Årsavtale

Med fire innrykk i Indremedisineren oppnås 20% rebatt.

## 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

Redaktørens hjørne	4
Leder	5

## Fagartikler

Innledning	6
Beredskap mot svineinfluensa – ukritisk bruk av ressurser?	8
Vitamin D – solskinnshormonet. Viktig ikke bare for skjelettet?	10
Kateterbasert behandling av aortastenose – ved et veiskille?	12
Kronisk lymfatisk leukemi i 2010	14
De gamle vannveier – gjenst eller glemt?	19
Den eldre pasienten med kreft	22
Hypertermi i klinisk onkologi - en etablert behandling?	24

## Abstracts fra Høstmøtet

Ung mann med nedsatt allmenntilstand	26
Postprandial hypoglykemi etter fedmekirurgi	28

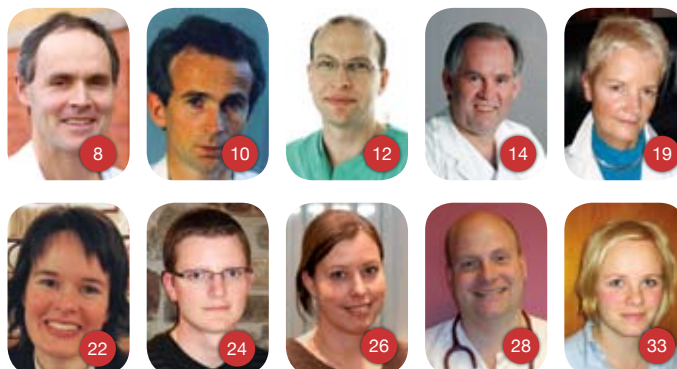
## Foreningsnytt

En oppfordring og en beklagelse	32
European School of Internal Medicine 2009	33
Presentasjon av styret i Nif	34
Kurs i akuttmedisin for indremedisinere	37
Intervju med May-Lisbeth Ohnstad	38

## Priser

Nasjonalforeningens Hjerterpris 2010 til Otto Smiseth	41
Gla' Egget 2009 til Turid og Leiv Ose	42
Eystein Husebye æresdoktor ved Uppsala Universitet	43

## Viktige bidragsyttere i Indremedisineren nr. 1:





## Kjære lesere av Indremedisineren

Redaksjonen håper at dere alle har kommet godt inn i det nye året, både yrkesmessig og med livet for øvrig. Vårt blad "Indremedisineren" har bak seg det vanskelige førsteåret og går nå inn i sitt andre år. Vi har en god følelse hva bladets fremtid angår, og det er blitt godt mottatt av leserne.

Tilbakemeldingene har vært positive, og mange av leserne setter stor pris på den informasjon de får fra de ulike fagområder. Redaksjonen tar derfor fatt på det nye året med optimisme. Det er nyttig å høre nytt fra de ulike grenspesialiteter og fra indremedisinens nærliggende fagområder.

Vi er takknemlige for den velvilje og positive holdning vi har møtt fra alle som vi har bedt om å bidra til bladet, både hva fagartikler angår, intervjuer og andre bidrag som vurderer indremedisinen i både historisk og fremtidig sammenheng.

I dette nummer av bladet har vi den glede å presentere det nye styret i Norsk indremedisinsk forening (Nif). "Indremedisineren" vil forhåpentlig kunne øke kontakten mellom foreningens styre og medlemmene. Vi håper på hjelp fra alle til å gjøre bladet så godt som mulig i fremtiden. Landets indremedisinere står ovenfor mange utfordringer i tiden som kommer, ikke minst grunnet et økende antall eldre med ofte sammensatte medisinske problemer. Redaksjonen ønsker derfor også bidrag fra kolleger som arbeider med f.eks. rehabilitering og opptrening, med moderne og mindre invasive behandlingsmetoder og som vurderer nytte og sikkerhet av både medikamenter og teknologi.

"Indremedisineren" er et blad både for sykehusleger, praktiserende spesialister og for indremedisinere som arbeider på andre områder. Vi ber kolleger i vitenskapelige stillinger å formidle nyheter fra sin forskning og gi våre lesere et sammendrag av sine resultater. Undertegnede har i mange år undret seg over rådende publiserings- og formidlingspraksis av vitenskapelige resultater. Både forskerne og tidsskriftene har ikke hatt tradisjon for å publisere såkalte "negative" resultater. Dette ser nå ut til å endre seg slik at studier som viser manglende effekt av medikamenter, og som kanskje underveis også indikerer alvorlige bivirkninger, vil bli publisert. Vi ønsker gjerne bidrag som belyser og diskuterer slike spørsmål.

Mange indremedisinere har oppdrag som sakkyndige for ulike organer, for eksempel for forsikrings-selskaper. Pasientenes kunnskapsnivå og tilgang til informasjon i de senere årene har endret "styrkeforholdet" mellom pasient og lege, og Indremedisineren inviterer også kolleger som arbeider med slike oppdrag til å formidle de utfordringer de møter, både etisk og faglig.

Vårt blad etterlyser også mer stoff fra miljøene rundt omkring i landet. For å utvikle dette videre, er vi avhengig av innspill fra dere alle. Er det noe du synes fortjener omtale ut fra hva du merker deg i din hverdag, nøl ikke med å ta kontakt. Også debattinnlegg er hjertelig velkomne.

Vårt blad er også avhengig av annonser for å klare sine økonomiske forpliktelser. Det har vært litt vanskelig i disse tider å få tilstrekkelig respons på våre anstrengelser i så måte. Vi håper på fremtidig hjelp fra industrien og andre - annonser i "Indremedisineren" når mange!

Til dere alle: hjelp oss til å få bladet vårt så godt som mulig, god lesing!

Med beste hilsen

Svein Ødegaard  
Redaktør



## Vårhilsen fra Telemark!

Vinteren har vært lang og kald og er ikke over! Her i Telemark har det snødd og snødd, og grade-stokken har stort sett holdt seg på tosifrete kuldegrader. Klimaendringer er blitt et viktig politisk tema, kanskje det også vil påvirke hverdagen til norske indremedisinere? Jeg håper mange mygg, flått og iberiasnegler oppdager at Norge er et arktisk land og heller tar seg en tur sørover.

Skogflått sykdommer (Ixodes) har vi sett i flere ulike variasjoner blant lokalsykehuspasienter i Telemark. Både tick borne encephalitis, Bannwarths syndrom\* og de "vanlige" manifestasjoner har kommet vår vei. Borrelioser og encefalitter kan ha ulike og diffuse symptomer initialt, og jeg skal ikke påstå vi gikk rett på diagnosen Bannwarth! Behovet for kombinasjonen av generell indremedisinsk kompetanse og gode kolleger innen nevrologi og "diagnostiske fag" blir tydelig demonstrert når man klør seg i hodet over spesielle sykdomsbilder. Min oppfatning er at samarbeid mellom store og små sykehus, mellom generell og spesiell kompetanse og mellom ulike fag fungerer "flott"! Hyggelige telefonsamtaler med kompetente kolleger gir arbeids glede og hjelper pasientene til riktig behandling. Når man har sett en pasient med encefalitt blir også spørsmål om vaksine mindre teoretisk – slik sykdom vil man helst unngå!

ME-pasientene kommer stadig oftere til vår medisinske poliklinikk. Endokrinologien blir startstedet for mange, før en lang reise mellom ulike spesialiteter og utredninger. Disse pasientene opplever å bli kasteballer som ingen fanger opp. Kanskje bør den generelle indremedisiner ha en viktig rolle i tillegg til fastlegen? Mye lidelse hos unge pasienter – og fortsatt lite håndfast diagnostikk og behandling setter oss på prøve! Pasient og pårørende søker somatiske diagnoser og håper på rask helbredelse, mens vi forsøker å nevne kognitive tilnærminger og å ta tiden til hjelp. Fastlegene trenger faglig støtte over tid, her holder det ikke med én konsultasjon på med.pol!

Overvekt er også et økende problem i Norge – for indremedisinere, allmennleger og nå også for kirurgene. Overvekt fører med seg sykdom og risiko innen de fleste medisinske spesialiteter. Hjerter-kar-sykdommer, diabetes, søvn-åpne, reflux, feilernæring og tromboemboliske hendelser er overhyppige. Også disse pasientene risikerer å bli sendt rundt i systemet mellom ulike spesialiteter, men uten en god plan for vektreduksjon og livsstilsendringer.

Jeg håper de sammensatte pasientene vil se det beste i norsk indremedisin! Vi er gode nok til å utvikle enda bedre samspill mellom indremedisinere av alle grenslag, andre spesialister og fastleger.

Hanne Thürmer  
Leder Norsk indremedisinsk forening

\*Alfred Bannwarth (1903-1970). Tysk nevrolog som på 1940-tallet beskrev lymfocytær meningoradikulitt, regnet som en av de tidligste beskrivelser av nevroborreliose. Bannwarths syndrom er en spesiell manifestasjon av nevroborreliose, hvor symptomene preges av skarpe radikulære smerter, meningisme og facialispårese.






# Eucreas<sup>®</sup>

vildagliptin/metformin

PÅ BLÅ  
RESEPT!

## Når metformin ikke er nok

DPP-4 hemmer og metformin i en tablett

- 
- Mer effekt – Effektiv HbA1c reduksjon (-1,1%)<sup>1</sup>
  - Mer effekt – Ingen vektøkning<sup>2</sup>
  - Mer effekt – Lav forekomst av hypoglykemi (1%)<sup>2</sup>
  - Mer effekt – Samme antall tabletter for pasienten<sup>2</sup>

TM

**Refusjonsberettiget bruk:** Behandling av diabetes mellitus type 2

**Refusjonskoder:** ICPC T90 Diabetes ikke-insulinavhengig - ICD E11 Diabetes mellitus type II

**Vilkår:**

- Refunderes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll med metformin og sulfonylurea, eller som av medisinske grunner ikke kan bruke sulfonylurea og,
- kun til pasienter som ikke bør bruke insulin på nåværende tidspunkt.
- Oppstart av behandling skal kun skje i samråd med spesialist i indremedisin, eller sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet.

# Beredskap mot svineinfluensa – ukritisk bruk av ressurser?

I slutten av april 2009 ble det i USA identifisert en ny subtype av influensavirus A(H1N1) med elementer fra gris, fugl og menneske. De første rapportene tydet på høy sykkelighet og dødelighet blant unge mennesker i Mexico. 11. juni 2009 erklærte WHO at vi stod over for den første influensapandemien siden 1968. Norges beredskapsplaner skulle stilles på prøve.

Arne Broch Brantsæter, Infeksjonsmedisinsk avdeling og Nasjonalt kompetansesenter for NBC-medisin, Oslo universitetssykehus, Ullevål



Arne Broch Brantsæter

## KOMMUNIKASJONSMESSIGE UTFORDRINGER

De første ukene og månedene hadde man lite informasjon om hvilke konsekvenser den nye pandemien ville få i vårt land. Når ville den komme med full styrke, og hvor lenge ville den vare? Hvor mange ville bli syke, og hvem ville bli rammet hardest? Hvor smittosomt og dødelig var viruset? Hvor godt ville Tamiflu virke? Når ville vaksinen komme, hvor mange doser ville være nødvendig, og hvor godt ville den beskytte?

Med så mange ubesvarte spørsmål valgte norske helsemyndighetene og ta høyde for at konsekvensene kunne bli dramatiske. Helsedirektøren og Helseministeren sa på en pressekonferanse 27. april at ett mulig scenario var en pandemi av samme alvorlighet som Spanskekyken, og det kunne bety 13 000 dødsfall. Det har de etter mitt syn fått mye uberettiget kritikk for. Selv om et slikt budskap kunne føre til økt frykt hos noen, og anklager om å hausse opp situasjonen fra andre, var hovedhensikten sannsynligvis å mane til styrket innsats i beredskapen, for dermed å redusere effekten av pandemien på folkehelsen og samfunnet forøvrig. Og god beredskap er et bra botemiddel mot frykt og panikk. Men man kan vel også anta at en annen begrunnelse for å gå så hardt ut var at det er lettere å tåle kritikk for overdreven enn for mangelfull beredskap. Generaldirektør Margaret Chan i WHO uttrykte det slik: "I would rather be over-prepared than not prepared".

## EN MILD PANDEMI

I løpet av sommeren og høsten ble det klart at man stod over for en relativt mild pandemi. La man tall fra Australia til grunn, som allerede i oktober 2009 var over sin influensasessong før vaksine var tilgjengelig, kunne man forvente i overkant av 40 døde i Norge. I skrivende stund (02.02.2010) er totalt 29 personer rapportert døde, hvorav 23 med en underliggende alvorlig tilstand, og bare fire i aldersgruppen over 60 år. Til sammenligning hevdes det at rundt 1000 mennesker dør hver vinter av vanlig sesonginfluensa, men da hovedsaklig eldre, svekkede mennesker. Pågangen av pasienter med "influenzalignende sykdom" (ILS) til allmennpraktikere og legevakter ble allikevel svært høy. Overvåkingssystemet for influensa og ILS viste en betydelig høyere topp enn i vanlige influensasessonger. Flere pasienter ble innlagt på norske sykehus enn det som er normalt. Selv om det sannsynligvis er riktig at flere enn normalt ble syke, kan man anta at den reelle forskjellen er mindre enn overvåkingssystemet gir inntrykk av, grunnet særlig stor oppmerksomhet rundt influensa i 2009.

## VAKSINE OG KOSTNADER

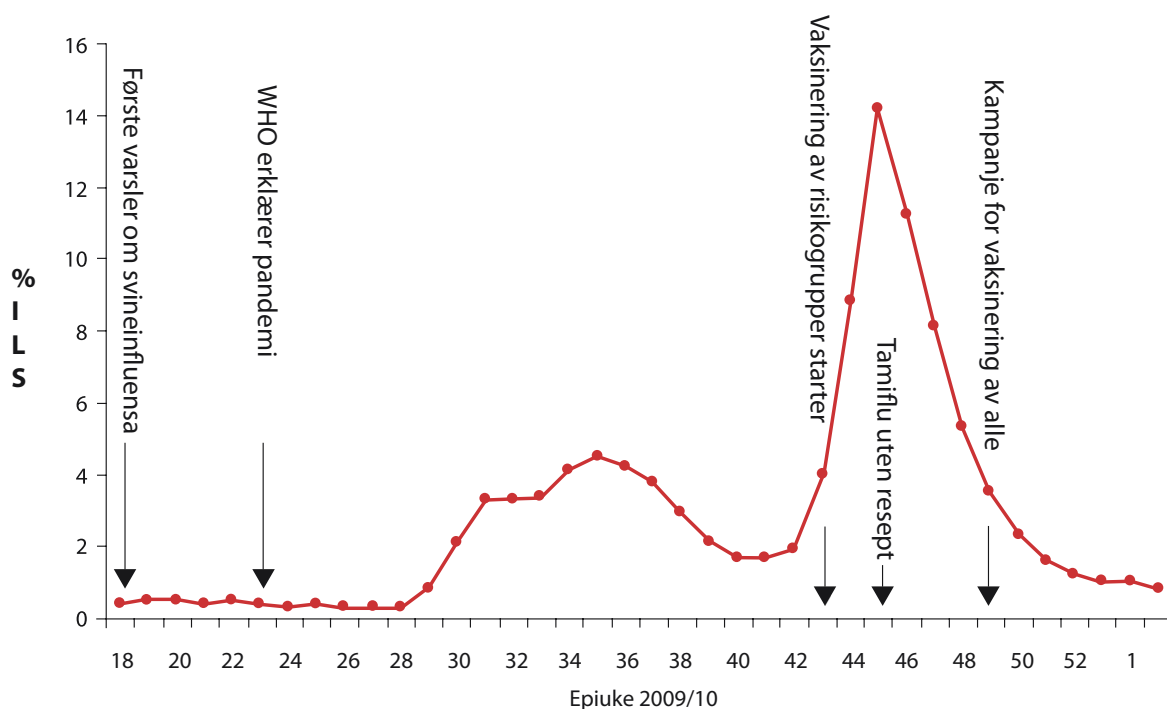
Til tross for innvendinger mot vaksinen Pandemrix fra flere hold, mener jeg at helsemyndighetene gjorde et heldig valg. Denne viste seg å være mer effektiv enn det man på forhånd kunne vente. Den sterke anbefaling om vaksinerings av risikogrupper er det ikke vanskelig å stille seg bak.

Aftenposten presenterte 25. oktober 2009 beregninger fra Helsedirektoratet som viste at svineinflensa ville koste 8,8 milliarder kroner om bare risikogruppen ble vaksinert, men "bare" 3,1 milliarder om alle i risikogruppene i tillegg til 60% av befolkningen lot seg vaksinere. Vaksinerings utenfor risikogruppene skulle derfor være meget lønnsomt. Uten å ha sett forutsetningene for dette regnestykket, betviler jeg at den reelle besparelsen ble så stor, da toppen av epidemien ble nådd før tilstrekkelig vaksine var tilgjengelig for personer utenfor risikogruppene (figur 1). Norske myndigheter kan neppe klandres for sen leveranse fra produsenten, men dette førte med sikkerhet til betydelig redusert kostnytte. I etterkant er det også betimelig å spørre om minimumsbeløpet 3,1 milliarder kroner var fornuftig bruk av ressurser ved en mild pandemi som denne.

## ANTIVIRALIA

Som kjent har Norge et større forhåndslager av Tamiflu med opprinnelig holdbarhetsdato 1.1.2010 som i løpet av høsten ble forlenget med to år. Fortsatt mangler god dokumentasjon på Tamiflus beskyttende effekt på alvorlige komplikasjoner og død. Allikevel vil få betvile at det var riktig av myndighetene fra første stund å sterkt anbefale behandling av personer i risikogruppene. For andre grupper var rådet at behandling kunne vurderes. Fra begynnelsen av november ble det mulig for enhver som mente seg syk med influensa å få utlevert Tamiflu på apotek uten resept fra lege. I ettertid har det vist seg at





Figur 1. Andel av legekonsultasjoner ved norske legekontorer grunnet influensalignende sykdom (ILS) per uke. Kilde: www.fhi.no og www.pandemi.no

dette "frislipet" kom samtidig med toppen av epidemikurven både for influensalignende sykdom (figur 1), antallet personer med virologisk verifisert influensa og innleggelse med sykdommen på sykehus. Tiltaket bidro sikkert til avlastning på legekontorene, men det er nok sannsynlig at pandemien på dette tidspunkt var i ferd med å nå sin naturlige topp. Berettigelsen av ekstraordinære tiltak på dette tidspunkt for å sikre tilgang på Tamiflu utenfor risikogrupperne, er derfor diskutabel.

#### SYKEFRAVÆR

Ved start av pandemien gikk helsemyndighetene ut med råd om at personer som mente seg syke med influensa, skulle holde seg hjemme fra arbeid i syv dager. Egenmeldings-

perioden ble utvidet fra tre til åtte dager. Problemet med dette var at de fleste ikke ble testet for influensavirus, og mange hadde sannsynligvis andre lite alvorlige virusinfeksjoner som gikk fort over og var lite smittsomme. Men også personer med influensa hadde i mange tilfeller kortvarig sykdom, og representerte sannsynligvis ikke noen stor smitterisiko etter at de var blitt friske. Etter mitt syn for sent, først i slutten av november, ble rådet endret til å holde seg borte fra jobb ett døgn etter symptomfrihet (bortsett fra helsepersonell som fortsatt anbefales å være hjemme i syv dager).

#### EVALUERING

Det har stormet rundt myndighetenes tiltak mot pandemien fra første dag. Etter mitt syn var det riktig å ta høyde

for at pandemien kunne bli svært alvorlig. Mye godt beredskapsarbeid ble lagt ned av mange aktører. Man kan imidlertid spørre om ikke noen av tiltakene kunne ha vært bedre tilpasset situasjonen etter hvert som man fikk mer kunnskap om pandemien karakter. Den allerede varslede evaluering vil forhåpentlig bidra til å gjøre oss enda bedre rustet for lignende situasjoner i fremtiden. Men når konklusjonen foreligger, kan det være klokt å minnes Kjell Magne Bondeviks ord: "All evaluering er etterpåkløskap".

*Kommentar: Artikkelen er basert på et foredrag holdt på Høstmøtet 6. november 2009, men er noe bearbejdet i lys av senere utvikling* ●

# Vitamin D – solskinnshormonet.

## Viktig ikke bare for skjelettet?

Forskning på vitamin D har økt betydelig. Det er kommet en rekke artikler som påviser en assosiasjon mellom lavt nivå av vitamin D og flere sykdommer bl.a. kreft, hjerteinfarkt og diabetes. For sikkert å kunne vise en kausal sammenheng må det gjøres intervensjonsstudier der tilskudd av vitamin D sammenlignes med placebo. Slike studier er på gang, også her i Norge.

Rolf Jorde, Medisinsk avdeling, Universitetssykehuset i Nord-Norge, Tromsø



Rolf Jorde

### INTRODUKSJON

Vi får vitamin D enten via kosten der fet fisk og tran/vitamin tilskudd er de viktigste kildene, eller ved at vitamin D dannes i huden ved soling. For at vitamin D skal bli aktivt må det først hydroxyleres i leveren til 25-hydroxyvitamin D (25-(OH)D), som er lagringsformen av vitaminet og det en bruker til å bestemme kroppens vitamin D status, og deretter i nyrene til 1,25-dihydroxyvitamin D som er den aktive formen. For at vitaminet skal utøve virkning må det binde seg til en egen vitamin D reseptor i cellekjernene. Vitamin D er derfor per definisjon et hormon og ikke et vitamin, det produseres ett sted i kroppen og fraktes med blodet til det stedet der det skal ha sin virkning.

### KLASSISKE EFFEKTER

Den klassiske effekten av vitamin D er økning av kalkopptaket fra tarmen. Vitamin D er derfor helt sentral i kroppens kalsiummetabolisme, og mangel på vitamin D gir rakitt (engelsk syke) hos barn og osteomalaci hos voksne. Vitamin D er derfor helt nødvendig for optimal skjeletthelse, noe alle er enige i. Men i den senere tid har vitamin D både i massemedia og vitenskapelige tidsskrift blitt omtalt som det rene vidundermiddel som hjelper mot nær sagt alt, med overskrifter som "Bättre folkhälsa med D-vitamin" og "One vitamin that can save your life"!

### ØKENDE ANTALL PUBLIKASJONER

Antall artikler om vitamin D har økt betydelig. Som et eksempel på

dette viste et enkelt søk i PubMed med søkeordet "Vitamin D" (med restriksjon at det skulle forekomme i artikkeloverskriften) 326 treff for 1999 og hele 12757 treff for 2009.

En av grunnene til denne økningen er at en nå har fått nye og langt bedre metoder til å måle vitamin D i serum. En annen grunn er at en har påvist reseptorer for vitamin D ikke bare i beinvev, men også i hjerne, blodkar og betennesceller. Det er derfor naturlig å tenke seg at når en celle har mottagere for vitamin D så må det også være meningen at vitaminet skal virke på denne cellen. Dette kan testes i "in vitro" forsøk, der de cellene en ønsker å undersøke utsettes for et miljø med eller uten vitamin D. Her finner en gjennomgående positive effekter av vitamin D: hemming av vekst av enkelte typer kreftceller, dempende virkning på betennesceller osv. En skulle derfor tro at de med høyt nivå av vitamin D hadde mindre sjanse til å utvikle sykdom enn de med lavt nivå.

### EPIDEMIOLOGISKE STUDIER

Dette støttes av en rekke epidemiologiske studier, som viser at personer som utsettes for mye sollys har mindre risiko for både hjertekarsykdom (1) og kreft (2), og influensa-epidemiene forekommer oftest i den mørke årstiden. Det er også vist at overlevelse ved kreft er bedre dersom sykdommen oppdages og kommer under behandling om sommeren (3). En nærliggende forklaring kan være at vitamin D, som har høyest nivå om

sommeren og i solrike strøk, virker beskyttende.

I samme retning peker en rekke longitudinelle studier der en har sett på utvikling av hjertekarsykdom og dødelighet i relasjon til tidligere målt nivå av vitamin D.

Som et eksempel kan nevnes en studie fra Framingham i USA der 1739 personer ble fulgt gjennom 6 år. Her fant man at de som i utgangspunktet hadde vitamin D mangel, hadde dobbelt så stor risiko for å få hjertesykdom som de med normale nivå (4).

Mye tyder derfor på at D vitamin virkelig er et vidundermiddel. Men så enkelt er det ikke, for det finnes andre forklaringer på hvorfor de med høyt nivå av vitamin D er mindre syke: jo friskere en er, jo mer er en ute og får sol på kroppen. Høyt vitamin D nivå blir da et resultat av at en er frisk, og ikke omvendt.

### INTERVENSJONSSTUDIER

Den eneste måten å avklare dette på er å utføre intervensjonsstudier der en sammenligner tilskudd av vitamin D med placebo. Til nå er det bare gjennomført et fåtall slike studier og resultatene er usikre. Det er nylig publisert en studie fra USA der 1085 kvinner ble randomisert til enten placebo, kalktilskudd, og vitamin D sammen med kalktilskudd (5). I løpet av en 5-års periode viste det seg at de som fikk vitamin D sammen med kalk hadde signifikant lavere hyppighet av



Solen er vår viktigste vitamin D kilde!

kreft enn de som fikk placebo. Til nå er dette en enkeltstående studie som ikke er bekreftet av andre. I en annen amerikansk studie der 36.282 kvinner fikk enten kalk og vitamin D eller narremedisin og ble fulgt i syv år var det derimot ingen effekt på dødelighet eller hjerte-kar sykdom (6).

En innvending mot de intervensjonsstudiene som er publisert til nå er at en har gitt for lav dose vitamin D. Vanligvis gis 25-(OH)D i doser på 400 IU – 1000 IU, som tilsvarer 1-2 spiseskjeer tran. Til sammenligning kan nevnes at det i huden produseres godt og vel 10.000 IU i løpet av en dag med soling i Syden. Hva som er den optimale vitamin D dose er derfor helt usikkert, og flere mener at en må ha så høye doser som 4-6000 IU.

#### **HVA ER FOR LAVT 25-(OH)D NIVÅ OG HVORDAN SKAL DETTE BEHANDLES?**

Tilsvarende usikkerheten om hva som er optimalt vitamin D inntak, er det stor usikkerhet om hva som er optimalt serumnivå av 25-(OH) D. Mange mener at et nivå over 50 – 60 nmol/L er tilstrekkelig, mens en spesielt i amerikansk litteratur finner anbefalt nivå opp mot 100 nmol/L. Er nivået under 50 nmol/L vil de fleste mene at dette er for lavt, og tilskudd bør gis. Dersom en er i tvil kan en ha hjelp av å måle serum PTH, - det vil som oftest stige dersom en er i kalk/vitamin D mangel. Behandling

vil avhenge alt etter grad av vitamin D mangel. Dersom det ikke er en spesifikk årsak så som malabsorpsjon og mangelen er for uttalt, vil de fleste klare seg med et tilskudd på 800 IU per dag. Nivået av 25-(OH)D kan ta flere måneder før det stiger, og en bør derfor ikke være for snar med å ta kontrollprøve.

#### **EGNE STUDIER**

Ved Medisinsk avdeling, Universitetssykehuset i Tromsø har vi gjennomført flere intervensjonsstudier med vitamin D og har i øyeblikket 4 slike studier gående. Vi har benyttet oss av doser på 3-6000 IU per dag og har til nå ikke sett utvikling av hyperkalsemi eller andre alvorlige bivirkninger. I en studie inkluderte vi 445 overvektige personer og randomiserte til vitamin D og placebo i ett år, for primært å se på mulig vektnedgang (7). Det fant vi ikke. Derimot fant vi at de som fikk tilskudd av vitamin D, hadde en bedring i psykologiske tester på depresjon sammenlignet med de som fikk placebo (8). Dette er et funn som vi nå vil verifisere i en studie der vi kun inkluderer personer som har lavt nivå av vitamin D, da effekten trolig vil være størst i en slik gruppe.

I andre pågående studier tester vi effekt av høydose vitamin D ved beinskjørhet, effekt på insulin-sensitivitet undersøkt med glukose-clamp målinger, og i en 5-års

studie undersøker vi om tilskudd av vitamin D kan forebygge utvikling av diabetes hos personer med redusert glukosetoleranse.

#### **KONKLUSJON**

Vitamin D har sannsynligvis en rekke effekter utover det å sikre et sunt skjelett. Men dette gjenstår å vise på en skikkelig måte, og inntil nå er det ikke gjennomført tilstrekkelig med intervensjonsstudier til at en kan trekke sikre konklusjoner. Vi kan derfor ikke oppfordre noen til å bruke mer vitamin D enn gjeldende anbefalinger. Og per i dag tilsvarer det for friske personer en spiseskje tran daglig! ●

#### **Referanser**

1. Wong A. Incident solar radiation and coronary heart disease mortality rates in Europe. *Eur J Epidemiol* 2008;23:609-14.
2. Schwartz GG, Hanchette L. UV, latitude, and patial trends in prostate cancer mortality: all sunlight is not the same (United States). *Cancer Causes Control* 2006;17:1091-101.
3. Porojnicu AC, Dahlback A, Moan J. Sun exposure and cancer survival in Norway: changes in the risk of death with season of diagnosis and latitude. *Adv Exp Med Biol* 2008;624:43-54.
4. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-11.
5. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-91.
6. Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846-54.
7. Sneve M, Figenschau Y, Jorde R. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. *Eur J Endocrinol* 2008;159:675-84.
8. Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J, Waterloo K. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *J Intern Med* 2008;264:599-609.

# Kateterbasert behandling av aortastenose – ved et veiskille?

Aortastenose er i de fleste tilfeller en degenerativ sykdom som oppstår hos eldre. Behandlingen har i flere tiår vært åpen hjertekirurgi med implantasjon av en klaffeprotese og resultatene har vært meget gode. Selekterte pasienter med høy risiko for komplikasjoner tilbys nå skifte av aortaklaffen med kateterbasert intervensjonsteknikk. Helt nye studier indikerer at kateterbasert behandling gir bedre resultater og kortere sykehusopphold enn vanlig kirurgi, men det mangler langtidsresultater.

Bjørn Bendz, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet



Bjørn Bendz

## BAKGRUNN

Aortastenose er i de fleste tilfeller en degenerativ sykdom som oppstår hos eldre og man antar at dette vil bli et økende helseproblem pga den kommende eldrebølgen. Videre vil en økende alder i befolkningen gi økt komorbiditet hos pasientene med aortastenose og dermed komplisere bildet ytterligere.

Behandlingen av alvorlig aortastenose har i flere tiår vært åpen hjertekirurgi med implantasjon av en mekanisk eller biologisk klaffeprotese. Resultatene har vært meget gode sammenliknet med medisinsk behandling, som kun har begrenset effekt på symptomene. Ballongdilatasjon (valvuloplastikk) har vært forsøkt, men residivraten er høy og faren for aortainsufficiens er stor.

Det er eldre pasienter (> 80 år) med komorbiditet som har høyest risiko ved åpen kirurgi. I praksis er imidlertid ingen pasienter inoperable hvis man ser bort fra "porselensaorta". Man snakker derfor mer om graden av risiko ved aortastenosekirurgi. EuroScore (European system for cardiac operative risk evaluation) og STS score (Society of Thoracic Surgeons – Predicted Risk of Mortality scores) er de to mest brukte verktøyene til å estimere sannsynligheten for død etter 30 dager. I Norge er EuroScore ([www.euroscore.org](http://www.euroscore.org)) mest brukt og

den angis som poeng eller i prosent (logistisk).

## KATETERBASERT BEHANDLING AV AORTASTENOSE

Perkutan behandling av aortastenose med implantasjon av klaffeprotese med kateterbasert teknikk (Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI) har nå blitt et nytt behandlingstilbud til selekterte pasienter med høy risiko, det vil si EuroScore > 20%. Den første implantasjonen i verden ble utført i 2002, mens Norge kom etter i 2008. På verdensbasis er det nå implantert over 10 000 klaffer (ca 500 per mnd) og suksessraten er over 95%. Initialt var katetersystemene svært grovkalibrede, men utviklingen går raskt mot mindre dimensjoner.

Per dags dato er det to leverandører av klaffer. CoreValve® er en selv-ekspanderende nitinolstent med en biologisk klaff (perikard fra svin) sydd fast i rammen (Bilde 1). Den finnes i to størrelser (26 og 29 mm) og egner seg for annulus/LVOT diameter fra 20–27 mm. Leveringssystemet er på 18 Fr og egner seg for tilgang via både arteria femoralis og subclavia.

Edwards SAPIEN® er en stålstent med en biologisk klaff (perikard fra kalv) innsydd (Bilde 2). Leveringssystemene er grovere (22 og 24 Fr) enn for CoreValve®, men den er i tillegg konstruert for transapikal tilgang via en liten incisjon over apex cordis. Dette kan være en fordelaktig tilgang ved mye stenoser i bekkenkarene. Edwards SAPIEN® finnes i to størrelser (23 og 26 mm) og



Bilde 1: CoreValve® klaff



Bilde 2: Edwards® klaff

egner seg for annulus/LVOT diameter fra 18-25 mm.

#### DOKUMENTASJON

Initialt var resultatene lite oppmuntrende med både høy dødelighet og flere hjerneslag. Pasientene som ble tilbudt behandlingen hadde imidlertid meget høy risiko pga komorbiditet og de var avslått for vanlig kirurgi av denne grunn. Videre var metoden naturligvis ny for alle operatører. Siste oppdatering forteller at 30 dagers dødeligheten er ca 10% og ett års overlevelse er ca 70%. De fleste dør, ikke uventet, av sin komorbiditet. Med en EuroScore > 20% i populasjonen forventes en 30 dagers dødelighet på 20%. I lys av dette er resultatene angitt over ganske gode, men det mangler langtidsresultater. Videre er det uheldig at de fleste studiene er designet og styrt av produsentene.

#### HVEM FÅR TILBUDET OG HVORDAN GÅR MAN FRAM?

Pasienter med en symptomgivende aortastenose med areal < 0,8 cm<sup>2</sup> og EuroScore > 20% er aktuelle. "Porselensaorta" kan være en

enkeltfaktor (gir ikke høy EuroScore) som taler for kateterbasert behandling.

Alle pasientene må utredes med anamnese, ekko cor, koronar angiografi og aortogram. På bakgrunn av disse undersøkelsene vil kardiologene og thoraxkirurgene avgjøre om pasienten er aktuell for åpen kirurgi. Dersom pasienten ikke er kandidat for dette må man supplere med transøsofagus ekko og CT total aorta. Deretter må man PCI behandle eventuelle koronarstenoser før inngrepet. Tromber i venstre ventrikkle ansees som en kontraindikasjon og det kan være lokale anatomiske forhold (annulusstørrelse, avstand fra klaffen til avgang av koronar karene, bikuspid klaff mm) som diskvalifiserer pasienten. EF < 25% er ikke anbefalt ved den transapikale metoden. Selve prosedyren foregår ideelt sett i en hybridstue som i praksis er et angiografilaboratorium inne i en operasjonsstue. Inngrepet foregår i generell anestesi, men kan også utføres med lokalanestesi og sedering. Klaffeinnsettingen utføres via ulike spesielle katetere under

veiledning av både røntgen og ekko. Klaffen festes ved at en ballong med saltvann/kontrast inflateres og på denne måten presser ut stenten i veggen. Samtidig må pasientens ventrikkle paces mellom 180-220 slag/minutt i ca 10 sekunder. Dette gir et kortvarig blodtrykksfall slik at man unngår migrering av både ballongen og klaffen ut i aorta. Etter inngrepet får pasientene acetylsalisylsyre på ubestemt tid og klopidogrel i 4-6 uker.

#### KONKLUSJON

Perkutan behandling av aortastenose med implantasjon av klaffeprotese med katetbasert teknikk (TAVI) har nå blitt et nytt behandlingstilbud til selekterte pasienter med høy risiko. Metoden er lovende, men dokumentasjon av klinisk effekt og sikkerhet er begrenset til få og små studier av eldre med alvorlig aortastenose og høy risiko uten bruk av kontrollgrupper. Det er lite langtidsresultater og behov for uavhengige randomiserte kontrollerte studier med etisk godkjente protokoller. Videre er det behov for kartlegging av pasientgrunnlaget og vi oppfordrer derfor til at man henviser pasientene til vurdering ●

#### Referanser

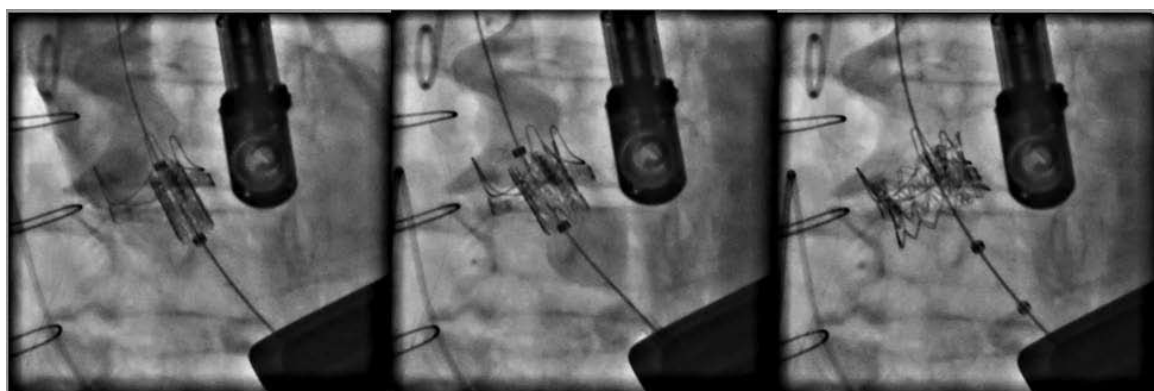
L.G. Svensson, T. Dewey and S. Kapadia et al., United States feasibility study of transcatheter insertion of a stented aortic valve by the left ventricular apex, *Ann Thorac Surg* 86 (2008), pp. 46-55.

T. Walther, V. Falk and J. Kempfert et al., Transapical minimally invasive aortic valve implantation; the initial 50 patients, *Eur J Cardiothorac Surg* 33 (2008), pp. 983-988.

T. Walther, P. Simon and T. Dewey et al., Transapical minimally invasive aortic valve implantation: multicenter experience, *Circulation* 116 (2007), pp. I240-I245.

E. Grube, G. Schuler and L. Buellfeld et al., Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome, *J Am Coll Cardiol* 50 (2007), pp. 69-76

J.B. Masson, J. Kovac, G. Schuler et al, Transcatheter aortic valve implantation. *JACC* 2 (2009), pp 811-820



Bilde 3: Åpning av klaff

# Kronisk lymfatisk leukemi i 2010

Kronisk lymfatisk leukemi er den hyppigste formen for leukemi i vår del av verden. Det er velkjent at sykdomsforløpet er svært heterogent. I løpet av det siste tiåret har vi fått omfattende biologisk kunnskap om sykdommen som gjør at vi i ganske stor grad forstår hvorfor det kliniske forløpet er svært ulikt hos ulike pasienter. Denne kunnskapen har også gjort oss i stand til å gi langt bedre informasjon om prognose ved diagnose på individnivå. Det terapeutiske armamentariet er utvidet betraktelig fra 1990-årene, og prognosen hos de som trenger behandling er vesentlig bedret.

Geir E. Tjønnfjord, Avdeling for blodsykdommer, Oslo Universitetssykehus HF



Geir E. Tjønnfjord

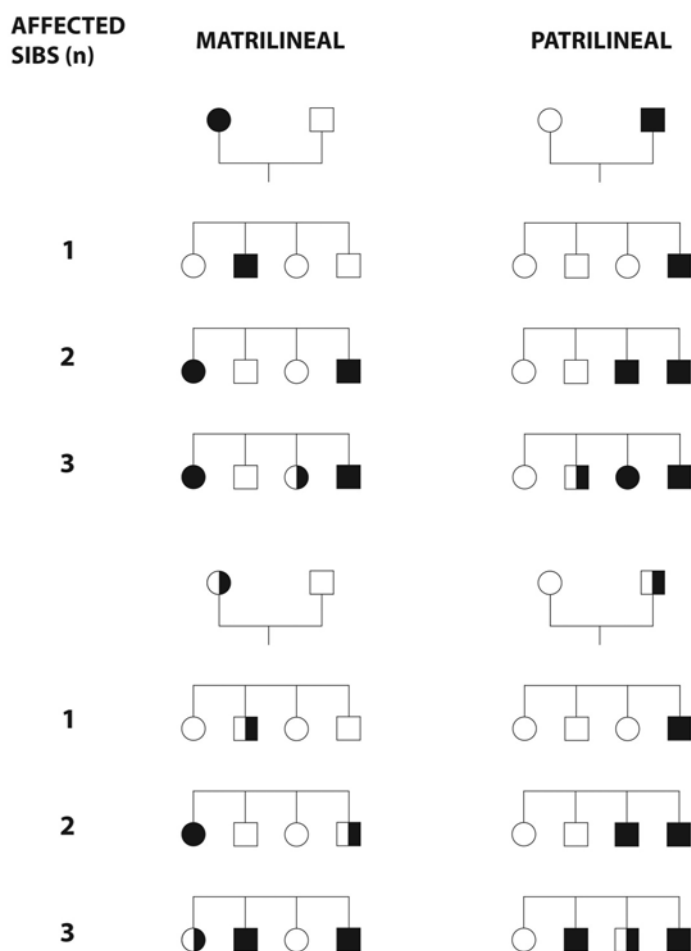
Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er karakterisert ved akkumulering av klonale B-lymfocytter i blod, beinmarg og lymfoide organer. Leukemicellene har en karakteristisk immunfenotype; CD5+CD19+CD20+CD23+FM7-CD79β-slgsvak/-. KLL er den hyppigste formen for leukemi i den vestlige verden, og insidensen er 4/100 000/år med en overvekt av menn (mann/kvinne ratio 1,5). Det innebærer at det er 175-200 nye tilfeller av KLL i Norge hvert år. Median alder ved diagnosetidspunktet er 72 år. Om lag 15% av pasientene er under 60 år, like mange over 80 år og snaut 70% er over 65 år (1).

## PATOGENESE

Nylig publiserte data fra USA tyder på at KLL alltid starter som monoklonal B-lymfocytose (MBL) mange år før sykdommen blir diagnostisert (2). MBL kan påvises hos 3-5% av antatt friske personer over 50 år, og transformasjonsraten angis til 1% per år. Dette er helt parallelt med hva som er rapportert ved monoklonal gammopati uten sikker klinisk betydning (MGUS) og myelomatose.

Det er ingen holdepunkter for at eksposisjon for ytre faktorer så som kjemikalier, stråling, røyking, virus-infeksjoner eller kosthold disponerer for KLL. Derimot er det holdepunkter for økt forekomst av KLL hos pasienter med autoimmune sykdommer. Den eneste kjente risikofaktoren ved KLL er familierisk disposisjon. Risikoen for å få KLL er åtte ganger høyere enn hos normalbefolkningen dersom du har en førstegradsslektning med KLL eller beslektet sykdom. Dessuten er

FIGUR 1. FØDELSREKKEFØLGE OG SYKDOMSUTVIKLING



Figur 1. Figuren illustrerer at fødselsrekkefølgen er avgjørende for hvem som affiseres av KLL eller lymfoproliferativ sykdom avhengig av om disposisjonen for sykdomsutvikling er en morsav eller farsav. Det er laget eksempler avhengig av hvor mange i søskenflokket på fire som blir syke og foreldrene har KLL (fylte symboler) eller annen lymfoproliferativ sykdom (halvfylte symboler). Dersom sykdomsdisposisjonen er en farsav går alltid den eldste i søskenflokket fri, mens når sykdomsdisposisjonen er en morsav kan hvilket som helst av barna bli syke.

det store etniske forskjeller i insidens av KLL. Sykdommen forekommer hyppig i Skandinavia, men er

sjelden i Øst-Asia. Det molekylære grunnlaget for denne genetiske disposisjonen er uavklart, men mye

**TABELL 1. IMMUNFENOTYPISK KLL SKÅR**

Markør	Typisk KLL (skår)	Andre B-celle leukemier/lymfomer (skår)
Membran Ig (kappa/lambda)	Svak (1)	Moderat/sterk (0)
CD5	Positiv (1)	Negativ (0)
CD23	Positiv (1)	Negativ (0)
CD79β eller CD22	Svak/negativ (1)	Moderat/sterk (0)
FMC7	Negativ (1)	Positiv (0)

Skår vil være 4-5 i ca. 90% av tilfellene med KLL og 0-1 i en tilsvarende andel andre primære B-celle leukemier/lymfomer. Henholdsvis 6% og 2% av pasientene med KLL har skår 3 og 1-2.

tyder på at det dreier seg om flere genetiske varianter som hver i seg bidrar lite til sykdomsrisiko, men når de forekommer hos en og samme person er de av stor betydning (3). De aktuelle genetiske variantene er prevalente blant kaukasier, og det er holdepunkter for at de aktuelle genområdene koder for immunregulatoriske faktorer (4)

Vi har nylig rapportert at fødselsrekkefølgen har stor betydning for utvikling av KLL hos avkommet avhengig av om disposisjonen for KLL er en morsarv eller farsarv (5,6). Dette er illustrert ved akkumulerte data i figur 1.

#### DIAGNOSTIKK OG PROGNOSE

Pasientene kan presentere seg med lymfeknutesvulst, allmennsymptomer eller symptomer pga. anemi eller infeksjon, men diagnosen blir stillet tilfeldig ved rutinemessig blodprøvetaking eller klinisk undersøkelse hos 70-80% av pasientene. Bare 20-25% av pasientene er behandlings-trengende ved diagnosetidspunktet (1).

Sikker diagnose krever som et minimum B-lymfocytose ( $>5 \times 10^9/L$ ) med karakteristisk immunfenotype (tabell 1) (7). B-lymfocytose  $<5 \times 10^9/L$  i fravær av lymfeknutesvulst, organomegali, cytopenier eller sykdomsrelaterede symptomer betegnes som MBL.

Beinmargsundersøkelse anses ikke nødvendig for å stille diagnosen, men beinmargsundersøkelse bør utføres ved cytopenier og før behandling for å kunne evaluere respons på behandling.

Median overlevelse fra diagnosetidspunktet er ca 10 år ved KLL, men det er betydelig individuell variasjon. Median overlevelse er uavhengig av alder ved diagnose. Kvinner responderer bedre på behandling og lever lengre enn menn. Den primære utredningen bør innbefatte en vurdering av den enkelte pasientens prognose. Det er utviklet to systemer for klinisk stadieinndeling. Binets stadieinndeling benyttes i Europa.

**TABELL 2. INDIKASJONER FOR BEHANDLING**

Progressiv benmargssvikt <ul style="list-style-type: none"> <li>- Utvikling av eller forverring av anemi</li> <li>- Utvikling av eller forverring av trombocytopeni</li> </ul>
Massiv ( $>10$ cm) eller progressiv lymfeknutesvulst
Massiv ( $>6$ cm) eller progressiv splenomegali
Progressiv lymfocytose <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>&gt;50\%</math> økning i løpet av 2 måneder</li> <li>- Lymfocytt-doblingstid <math>&lt;6</math> måneder</li> </ul>
Allmennsymptomer <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vekttap (<math>&gt;10\%</math>) i løpet av siste 6 måneder</li> <li>- Feber <math>&gt;38^\circ C</math> i mer enn 2 uker</li> <li>- Uttalt slapphet</li> <li>- Nattesvette</li> </ul>
Autoimmune cytopenier resistente for steroidbehandling

I motsetning til ved follikulært lymfom og mantelcelle lymfom, er det ikke noe sykdomsspesifikt cytogenetisk avvik ved KLL. Cytogenetiske avvik er likevel vanlig. De har ingen diagnostisk verdi, men de har derimot stor prognostisk betydning. Pasienter med isolert delesjon (del)13q, trisomi 12/12q, del11q og del17p har en median overlevelse på henholdsvis 133, 114, 79 og 32 måneder (8).

Det foretrukne IgVH-genets (genet som koder for den variable delen av immunglobulinets tunge kjede) mutasjonsstatus har også stor betydning for prognosen. Hos pasienter hvor leukemicellene har mutert IgVH-gen var median overlevelse på 25 år sammenlignet med 8 år ved umutert IgVH-gen (9,10). Det foretrukne IgVH-gen har også prognostisk betydning. Bruk av VH3-21 synes å være assosiert med dårlig prognose uavhengig av mutasjonsstatus (11).

Det er foreløpig ikke grunnlag for å ta hensyn til de prognostiske faktorene ved valg av behandling. Nyten av en prognostisk avklaring basert på mutasjonsstatus og cytogenetiske avvik er størst hos asymptomatiske pasienter (Binet stadium A). Pasienter med god prognose kan påregne tilnærmet normale leveutsikter og trenger ofte ikke behandling. For pasienter som tilfeldig får påvist KLL kan robust informasjon om prognose være et verdifullt bidrag i deres utfordring med å leve med en malign sykdom som ikke skal behandles.

Det er nylig publisert to populasjonsbaserte studier fra henholdsvis Sverige og Spania som viser at prognosen ved KLL er bedret vesentlig i løpet av de siste 20-30 årene (12,13). Den spanske studien viser at bedret prognose er knyttet til pasienter i Binet stadium B og C (dvs. de som er behandlingstrengende), og følgelig må bedret prognose være en konsekvens av bedret behandling.

#### BEHANDLING AV KLL

Det er bred enighet om at det ikke er indisert å behandle asymptomatiske pasienter. Anbefalingen baserer seg på en metaanalyse av flere

**TABELL 3. RESPONS ETTER FØRSTELINJE BEHANDLING HOS YNGRE PASIENTER (15-18)**

Behandling	Komplett remisjon	Partiell remisjon	Ingen respons
a. Klorambucil	8%	64%	28%
b. Fludarabin	15%	66%	19%
c. Fludarabin+ cyklofosfamid (FC)	39%	55%	6%
d. Fludarabin + cyklofosfamid + rituximab (FCR)	44%	51%	5%

randomiserte studier, men analysen er kun basert på studier hvor behandlingen var alkylende kjemoterapi (klorambucil og cyklofosfamid). The National Cancer Institute (NCI) utarbeidet i 1996 en anbefaling om behandlingsindikasjoner ved KLL (14). De aller fleste pasientene i Binet stadium B og C og noen få pasienter i Binet stadium A med progressiv sykdom er behandlingstrengende etter NCI-kriteriene (tabell 2).

Før behandlingsstart bør det utarbeides en behandlingsplan som inkluderer en plan for respons-evaluering (7,14). En slik plan må ta hensyn til pasientrelaterte forhold som alder, funksjonsstatus, komorbiditet, pasientønsker, sykdomsrelaterte faktorer som symptomenes alvorlighetsgrad og behandlingsrelaterte forhold som kontraindikasjoner, respons på tidligere behandling og spesielle behandlingsmodaliteter.

#### FØRSTELINJE BEHANDLING

Lavdose klorambucil har vært standard førstelinje behandling ved KLL. Responsratene varierer mellom 45-86% med svært få komplette remisjoner. Tillegg av prednisolon til klorambucil gir ingen behandlingsgevinst og anbefales ikke. Kontinuerlig og intermitterende administrasjon av klorambucil er likeverdige behandlingstilvalg. Pasienter som ikke tolererer klorambucil kan behandles med lavdose cyklofosfamid.

Fludarabin (purinalog) monoterapi resulterer i responsrater på 60-70%, inkludert ca 15% komplette remisjoner. Randomiserte sammenligninger av

fludarabin og alkylende kjemoterapi har vist at fludarabin resulterer i høyere responsrater, høyere andel komplette remisjoner og lengre responsvarighet (15,16, 17).

Ved å kombinere fludarabin og cyklofosfamid (synergistisk effekt) eventuelt med tillegg av et monoklonalt antistoff øker responsratene, andelen komplette remisjoner og responsvarigheten ytterligere (tabell 5), men totaloverlevelsen bedres ikke. Dette skyldes at de fleste pasientene med mangelfull effekt av førstelinje behandling reddes av effektiv andrelinje behandling (16).

Preliminære resultater antyder at trippelkombinasjonen i tabell 3 også kan gi en overlevelsesgevinst sammenlignet med fludarabin i kombinasjon med cyklofosfamid, i all fall for noen undergrupper av KLL pasienter (18).

Studiene i tabell 3 har en klar begrensning som gjør at de ikke uten videre kan appliseres på en ordinær populasjon KLL pasienter. Median alder i disse studiene var like i overkant av 60 år og svært få pasienter var over 70 år, mens median alder ved diagnose i populasjonsbaserte studier er 72 år.

De få studiene med pasienter over 65 år bekrefter at behandling med purinaloger resulterer i høyere responsrate enn behandling med alkylende kjemoterapi, men i denne aldersgruppen resulterer det verken i bedret progresjonsfri overlevelse eller total overlevelse (19). UK LRF CLL4 studien viser

riktignok at også de eldste har bedret progresjonsfri overlevelse etter kombinasjonsbehandling med fludarabin og cyklofosfamid, men de eldste pasientene i denne studien var selekterte og ikke helt representative (16).

Konklusjonen må fortsatt være at alle de fire behandlingstilvalgene som er vist i tabell 3 er aktuelle valg som førstelinje behandling, kanskje med unntak av fludarabin monoterapi. Noen eksperter er av den oppfatningen at alemtuzumab (monoklonal anti-CD52 antistoff) bør være en sentral del av førstelinje behandlingen hos pasienter hvor KLL cellene er karakterisert ved del17p eller p53 mutasjoner, men dette er ikke dokumentert i prospektive randomiserte studier.

#### ANDERELINJE BEHANDLING

Ved tilbakefall er responsratene høyest hos de som har fått lite behandling og hos de som responderte på siste behandling (16). Hvis sist brukte regime ga respons med god varighet (>1 år), er utsiktene til ny respons god. Det gjelder enten man gjentar samme regime eller skifter regime. Gjentatte behandlingsrunder med samme regime fører etter hvert til resistens. Mange følger en behandlingsstrategi hvor man bruker ett regime inntil det ikke lenger gir respons før man skifter regime. Det er nylig gjennomført en prospektiv randomisert studie (FC versus FCR) for å avklare hva som er beste andrelinje behandling ved KLL, men resultatene er ikke publisert. Indikasjonene for behandling er de samme som for initial behandling. Yngre pasienter (<65 år) med tidlig residiv eller resistens overfor førstelinje behandling med fludarabin kan være aktuelle kandidater for allogen stamcelletransplantasjon. Også yngre pasienter med KLL karakterisert ved del17p eller p53 mutasjoner kan være kandidater for allogen stamcelletransplantasjon i første remisjon (20).

#### INFEKSJONER

Infeksjoner er den dominerende komplikasjonen ved KLL, og infeksjoner er den hyppigste





Behandlingsmulighetene har blitt mange flere, og prognosen for de som trenger behandling er bedret

KLL-relaterte dødsårsaken.

Høy infeksjonsrisiko er knyttet til nøytropeni som ledd i beinmargssvikt, hyogammaglobulinemi og defekt T-cellefunksjon.

Konsekvent empirisk antibiotika-behandling er avgjørende for prognosen ved bakterielle infeksjoner, og man bør starte intravenøs synergistisk bakteriecid behandling hos enhver høyfebril og medtatt pasient uansett om patogenet er påvist eller ikke. Med økende bruk av purinanaloger, høydosert methylprednisolon og alemtuzumab bør man også ta høyde for at opportunistiske infeksjoner (pneumocystis jiroveci pneumonia, CMV-reakivering) kan foreligge.

Hypogammaglobulinemi sees hos et flertall av pasientene (opptil 70% i uselektede materialer). Profylaktisk antibiotika behandling ved residiverende bakterielle infeksjoner anbefales av noen eksperter, men effekten av slik behandling er ikke undersøkt i prospektive kliniske studier. Ved residiverende infeksjoner med kapslekkede bakterier kan substitusjonsbehandling med immunglobulin være aktuelt, og behandlingen har vanligvis god symptomatisk effekt uten at noen sikker overlevelsesgevinst er vist i kliniske studier.

#### AUTOIMMUNE CYTOPENIER

Autoimmune cytopenier forekommer langt hyppigere hos pasienter med KLL enn i en aldersjustert normalbefolkning. Autoimmun hemolytisk anemi (AIHA), immun-

mediert trombocytopeni (ITP) og erytroplasi forekommer med en insidens på henholdsvis 4-40%, 1-2% og <1%. Omtrent dobbelt så mange pasienter har en positiv DAT under sykdomsforløpet enn de som utvikler AIHA. AIHA kan forekomme ved ubehandlet KLL, men det er velkjent at insidensen øker etter behandling. Catovsky og medarbeidere har dokumentert dette i en stor studie; i AIHA ses hyppigere etter behandling med klorambucil og fludarabin monoterapi enn etter behandling med fludarabin i kombinasjon med cyklofosfamid og i AIHA kan oppstå etter behandling uavhengig av DAT før behandling, men ses hyppigere hos DAT+ pasienter (16). Autoimmune cytopenier behandles med kortikosteroider (prednisolon 50 mg x 2 (eventuelt 1 mg/kg/d) i 1-2 uker). Når cytopenien er under kontroll trappes prednisolon langsomt ned. Ved manglende respons eller residiv av cytopenien under nedtrapping av prednisolon er det aktuelt å starte antileukemisk behandling.

#### KONKLUSJON

I løpet av det siste tiåret har vår forståelse av KLL blitt vesentlig bedre, og vi kan uttale oss om prognose ved diagnose hos den enkelte pasient med langt høyere presisjon enn tidligere. Behandlingsmulighetene har blitt mange flere, og prognosen for de som trenger behandling er bedret. Men det gjenstår å avklare hva som er optimal utnyttelse av behandlingsmulighetene som finnes hos den enkelte pasienten ●

#### Referanser

1. Ly B, Hammerstrøm J, Bergheim J et al. Kronisk lymfatisk leukemi. En populasjonsbasert undersøkelse av symptomer, funn, komplikasjoner og behandlingsvalg. Tidsskr Nor Lægefor 1998;118:228-232
2. Landgren O, Albitar M, Ma W et al. B-cell clones as early markers for chronic lymphocytic leukaemia. N Engl J Med 2009;360(7):659-67
3. Crowther-Swanepoel D, Broderick P, Di Bernardo MC et al. Common variants at 2q37.3, 8q24.21, 15q21.3 and 16q24.1 influence chronic lymphocytic leukaemia risk. Nat Genet 2010;42(2):132-6
4. Crowther-Swanepoel D, Qureshi M, Dyer MJ et al. Genetic variation in CXCR4 and risk of chronic lymphocytic leukaemia. Blood 2009;114(23):4843-6
5. Jonsson V, Tjønnfjord G, Samuelsen SO et al. Birth order pattern in the inheritance of chronic lymphocytic leukemia and related lymphoproliferative disease. Leuk Lymphoma 2007;48(12):2387-96
6. Jonsson V, Tjønnfjord GE, Johannessen TB et al. Familial chronic lymphocytic leukemia in Norway and Denmark. Comments on pleiotropy and birthorder. In Vivo 2010;24(1):85-95
7. Hallek M, Cheson B, Catovsky D et al. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute - Working group 1996 guidelines. Blood 2008; 111(12):5446-56
8. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000;343:1910-1916.
9. Damle RN, Wasil T, Fais F et al. IgV gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999;94:1840-1847
10. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A et al. Unmutated Ig VH genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999;94:1848-1854.
11. Tobin G, Thunberg U, Johnson A et al. Somatic mutated Ig VH3-21 gene characterize a new subset of chronic lymphocytic leukaemia. Blood 2002;99:2262-2264
12. Kristinsson SY, Dickman PW, Wilson WH et al. Improved survival in chronic lymphocytic leukemia in the past decade a population-based study including 11 179 patients diagnosed between 1973-2003 in Sweden. Haematologica 2009;94(9):1259-65.
13. Abrisqueta P, Pereira A, Rozman C et al. Improving survival in patients with chronic lymphocytic leukemia (1998-2008): the Hospital Clinic Barcelona experience. Blood 2009;114(10):2044-50.
14. Cheson BD, Bennett JM, Grever M et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. Blood 1996;15(12):4990-4997.
15. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2000;343(24):1750-1757.
16. Catovsky D, Richards S, Matutes E et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LFR CLL4 trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370(9583):230-9
17. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy for younger patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2006;107(3):885-91
18. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink AM et al. First-line treatment with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) improves overall survival (OS) in previously untreated patients with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): Results from a randomized phase III trial on behalf of an international group of investigators and the German CLL study group. Blood 2009;114(22):5354
19. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. Blood 2009;114(16):3382-96
20. Dreger P, Corradini P, Kimby E et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. Leukemia 2007;21(1):12-7



Det er et problem å stadig være redd for å tisse på seg.  
Hva ville du ha gjort? Vesicare (solifenacin) reduserer  
symptomene på overaktiv blære (akutt behov for å tømme  
blæren, med eller uten lekkasje) og gjør at pasienten  
klarer å holde seg lenger når urgency oppstår.<sup>1</sup>

 **Vesicare**  
Solifenacin  
**Legemiddel mot urgency**

**Vesicare®.** Kompetitiv, spesifikk kolinerge reseptorantagonist. **ATC-kode:** G04B D08. **TABLETTER, filmdrasjerte 5 mg og 10 mg:** hver tablett inneholder solifenacinsuksinat 5 mg, resp. 10 mg tilsv. solifenacin 3,8 mg, resp. 7,5 mg, laktosemonohydrat, hjelpestoffer. Fargestoff: 5 mg: gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). 10 mg: rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **Indikasjon:** symptomatisk behandling av urgeinkontinens og/eller hyppig vannlating og økt vannlatingstrang som kan forekomme hos pasienter med overaktiv blære. **Kontraindikasjoner:** urinretensjon, alvorlige gastrointestinale sykdommer (inkl. toksisk megacolon), myasthenia gravis eller trangvinklet glaukom og hos pasienter som står i fare for å utvikle disse sykdommene. Overfølsomhet for virkestoffet eller et eller flere av hjelpestoffene. Hemodialysebehandling. Alvorlig nedsatt leverfunksjon. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller moderat nedsatt leverfunksjon som behandles med en potent CYP 3A4-hemmer, f.eks. ketokonazol. **Graviditet/Amning:** overgang i placenta: forsiktighet må utvises ved forskrivning til gravide. **Overgang i morsmelk:** bruk under amming bør unngås. **Bivirkninger:** classespesifikke, antikolinerge bivirkninger av (vanligvis) mild eller moderat grad. Hyppigheten er doserelatert. Munntørhet er sett hos 11 % behandlet med 5 mg 1 gang daglig og hos 22 % behandlet med 10 mg 1 gang daglig. **Hyppige (> 1/100):** gastrointestinale: forstoppelse, kvalme, dyspepsi, abdominalsmerter. Syn: tåkesyn. **Mindre hyppige:** gastrointestinale: gastroesofageale refluksykdommer, tørr hals. Hud: tørr hud. Luftveier: nasal tørrhet. Neurologiske: somnolens, dysgeusi. Syn: tørre øyne. Urogenitale: urinveisinfeksjon, vannlatingssvæver, urinretensjon, cystitt. Øvrige: tretthet, perifere ødemer. **Sjeldne (< 1/1000):** gastrointestinale: obstruksjon i colon, fekal impaksjon. Det er ikke sett allergiske reaksjoner under den kliniske utviklingen, men at allergiske reaksjoner kan oppstå kan aldri utelukkes. **Overdosering/forgiftning:** symptomer: høyeste solifenacinsuksinatdose administrert er 100 mg som engangsdose. De mest vanlige bivirkningene ved denne dosen er hodepine (mild), munntørhet (moderat), svimmelhet (moderat), døsighet (mild) og tåkesyn (moderat). Det er ikke rapportert tilfeller av akutt overdosering. **Behandling:** ved overdosering bør pasienten behandles med aktivt kull. Ventrikkelskylling kan foretas, men det bør ikke fremkalles brekninger. Symptomatisk behandling. En bør ved overdosering være spesielt oppmerksom på pasienter med kjent risiko for QT-forlengelse (f.eks. hypokalemi, bradykardi og samtidig administrering av legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervall) og relevante eksisterende hjertesykdommer (f.eks. myokardisemi, arytmi, kongestiv hjertesvikt). **Forsiktighetsregler:** andre årsaker til hyppig vannlating (hjertesvikt eller nyresykdommer) bør vurderes for behandling med Vesicare innledes. Ved urinveisinfeksjon bør egnet antibakteriell behandling innledes. Brukes med forsiktighet av pasienter med klinisk betydelig blæreobstruksjon med risiko for urinretensjon, gastrointestinale obstruktive sykdommer, risiko for nedsatt gastrointestinale motilitet, alvorlig nedsatt nyrefunksjon, moderat nedsatt leverfunksjon, hiatushernie/gastroesofageal refluks og/eller pasienter som behandles med legemidler (som f.eks. bisfosfonater) som kan forårsake eller føre til en forverring av øsofagitt, autonom neuropati. Brukes med forsiktighet ved samtidig bruk av en potent CYP 3A4-hemmer. Sikkerhet og effekt er ennå ikke undersøkt hos pasienter med en neurogen årsak til detrusor-overaktivitet. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arveditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose/galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet. Solifenacin kan forårsake tåkesyn, og mer sjeldent, somnolens og tretthet, og evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner kan påvirkes negativt. **Interaksjoner:** samtidig behandling med andre legemidler som har antikolinerge egenskaper, kan føre til mer uttalt terapeutisk effekt og flere bivirkninger. Det bør gå ca. 1 uke mellom avsluttet behandling med solifenacin før en annen antikolinerg behandling innledes. Solifenacins terapeutiske effekt kan bli redusert ved samtidig administrering av kolinerge reseptoragonister. Solifenacin kan redusere virkningen av midler som stimulerer den gastrointestinale motiliteten, f.eks. metoklopramid og cisaprid. Solifenacin metaboliseres av CYP 3A4. Derfor bør maks. solifenacindose begrenses til 5 mg ved samtidig behandling med ketokonazol eller terapeutiske doser av andre potente CYP 3A4-hemmere (f.eks. ritonavir, nefinavir, itraconazol). **Dosering: voksne inkl. eldre:** 5 mg 1 gang daglig. Dosen kan økes til 10 mg 1 gang daglig etter behov. **Barn og unge:** sikkerhet og effekt er foreløpig ikke tilstrekkelig dokumentert. Bør derfor ikke brukes til barn. **Nedsatt nyrefunksjon:** pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance  $\leq$  30 ml/minutt) må behandles med forsiktighet, maks. 5 mg 1 gang daglig. **Nedsatt leverfunksjon:** pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon («Child-Pugh» grad 7–9) må behandles med forsiktighet, maks. 5 mg 1 gang daglig. **Tablettene** kan tas uavhengig av mat og bør svelges hele med vann. **Pakninger og priser:** 5 mg: 30 stk. (blister) kr 406,50. 90 stk. (blister) kr 1149,40. 10 mg: 30 stk. (blister) kr 499,10. 90 stk. (blister) kr 1427,30. **T: refusjonsberettiget bruk:** motorisk hyperaktiv neurogen blære med lekkasje (urge-inkontinens). **Refusjonskode:** ICPC: U04. **Urininkontinens ICD:** N39.4. **Annens spesifisert urininkontinens. Vilkår:** Ingen spesifisert. Basert på preparatomtale godkjent av Statens Legemiddelverk 05.01.2006. **Full preparatomtale kan rekvireres hos Astellas Pharma. Sist endret:** 01.09.2009. **Astellas Pharma, Solbråveien 47, N-1383 Asker. Tlf:** +47 66 76 46 00. **Faks:** +47 66 90 35 20. **kontakt@no.astellas.com. www.astellas.no.**

# De gamle vannveier – gjemt eller glemte?

Symptomer og plager fra de nedre urinveier forekommer hyppig hos eldre og øker med økende alder. Likevel unnlater mange pasienter å snakke med legen om det. Årsakene til plagene er ofte sammensatte. Med en helhetlig vurdering, lite ressurskrevende diagnostikk og enkle tiltak kan mange likevel få en bedre hverdag.

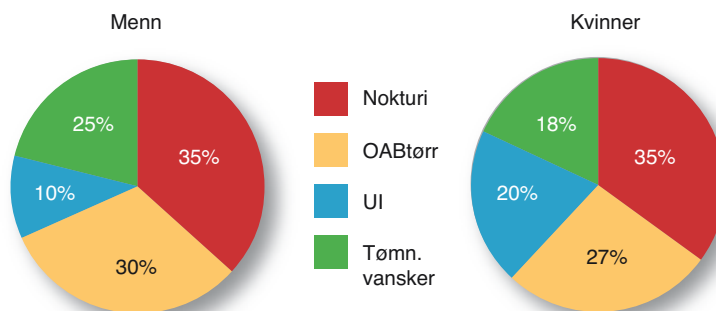
Renate Pettersen, Geriatrisk avdeling, Oslo Universitetssykehus – Aker

## MEKANISMENE BAK NORMAL VANNLATING

Vannlatingsfunksjonen er et komplisert samspill mellom bekkenorganene (urinblære og urinrør), bekkenbunnens strukturer og en rekke nerve- og refleksbaner samt forskjellige områder i sentralnervesystemet. Både lagring og tømming av urinen er underlagt det autonome nervesystemet, men mennesket kan viljestyre disse funksjonene til en viss grad.

## ALDERSFORANDRINGER

Studier har vist at glatt muskulatur er utsatt for atrofi og kan delvis bli erstattet med bindevev, også i blæren. Det fører til nedsatt elastisitet og derved noe mindre lagringskapasitet og svekket kontraksjonskraft. Signaloverføringen til sentralnervesystemet kan gå langsommere. Man kan derfor få en noe senere varsling om at blæren begynner å fylles, og derved mindre tid til å rekke toalettet. Prostatahyperplasi er vanlig hos eldre menn, noe som kan gi både lagrings- og tømningsvansker. Hos kvinner svekker tidligere graviditeter og fødsler bekkenbunnens evne til å holde blærehals og urinrøret i riktig posisjon, slik at lukkemekanismen kan svikte. Dessuten fører nedsatte østrogenmengder etter menopause til slimhinneatrofi, noe som svekker "pakningen" rundt urinrøret og øker risikoen for stress-lekkasje og infeksjoner. Nyrefunksjonen reduseres, og ADH-reguleringen svekkes. Det fører til økt urinutskillelse om natten, og etter fylte 75 år er det helt normalt at man må opp 1 gang om natten. Det er dog store individuelle forskjeller når det gjelder disse forandringene. Ingen av dem fører i seg selv til signifikant dysfunksjon, men disponerer for den hvis det tilkommer sykdomsstress av forskjellige årsaker.



Figur 1. Prevalens av vannlatingsforstyrrelser hos eldre ≥ 60 år: Epic studien. Irwin DE et al. Eur Urol 2006; 50: 1306-15. OAB = Overaktiv blære, UI = Urininkontinens

## EPIDEMIOLOGI

Noen av de nyeste data stammer fra en stor epidemiologisk studie (EPIC-studien), som kartla mer enn 19 000 individer i fem land; nesten 30% av deltakerne var mellom 60 og 75 år<sup>1</sup>. Figur 1 viser at lekkasje er dobbelt så hyppig hos eldre kvinner, mens menn har oftere tømningsvansker. Nokturi (oppvåkning pga vannlatingstrang mer enn 1 gang om natten) er like hyppig hos begge kjønn. Mens stressinkontinens dominerer hos yngre kvinner, øker blandingsformen (stress + hastverk) hos de over 65 år. Etter 75-årsalderen dominerer såkalte "overaktiv blære-symptomer" (sterk trang og/eller hyppig vannlating, med eller uten hastverksinkontinens, hele døgnet) hos begge kjønn, og etter 80-års-alderen går mennene forbi kvinnene med en prevalens på over 40 prosent<sup>2</sup>.

Urininkontinens (UI) er ikke bare et av de hyppigste vannlatingsymptomer hos gamle, men også til stort besvær både for pasienter og pårørende<sup>3</sup> og fører til betydelige private og offentlige kostnader<sup>4</sup>. Hastverkslekkasje øker faren for dehydrering, fall og fallskader<sup>5</sup>. Mange spør ikke om hjelp, ikke engang de med alvorlig og plagsom lekkasje; menn søker hjelp sjeldnere enn kvinner<sup>6</sup>. Det kan skyldes skamfølelse, antagelse at UI er del av naturlig aldring, eller at

det ikke finnes hjelp<sup>7</sup>. Helsepersonell generelt tilbyr bleier m.m. fremfor å utrede mulighetene for bedre blærekontroll, hovedsakelig pga lite kunnskap på feltet<sup>8</sup>.

## ÅRSAKER TIL BLÆREPROBLEMER HOS GAMLE

En rekke potensielt kurable urogenitale lidelser kan ligge bak symptomene, slik som senil slimhinneatrofi eller nedfall/prolaps hos kvinner og prostatahyperplasi hos menn, eller endog maligne tilstander. Obstipasjon er svært utbredt og kan gi både lagrings- og tømningsvansker. En bør være oppmerksom på drikkevaner – kaffe, te eller alkohol sent på kvelden virker diuretisk. Noen drikker flere liter væske fordi de tror det er sunt å skylle nyrene. Nokturi bør ikke forveksles med søvnforstyrrelser, der man går på toalettet bare fordi man er våken. Omtrent 25% av den gamle befolkningen har minst to kroniske helseproblemer med derav følgende svikt i daglige funksjoner. De hyppigste tilstander er hjerte/hjernerkearidelser (hjertesvikt, hjerneslag), KOLS, diabetes med komplikasjoner, sykdommer i det sentrale (parkinsonisme, demens) eller perifere nervesystem (nevropatier, myelopatier) og muskel/skjelettsykdommer (artrose, sekvele etter brudd). Alle disse kan ha negativ innvirkning på blærekontrollen, enten



Renate Pettersen

MEDIKAMENTERS EFFEKT PÅ VANNLATING	
Mekanismer for lagringsproblemer	Mekanismer for tømningsproblemer
1. Økt urinproduksjon > rask blærefylling - Loopdiuretika	1. Svekket blæremuskel - Alle antikolinerge midler: TCA, muskarinhemmere, Akineton, Atrovent, Spiriva - Alle opiatier
2. Væskeretensjon -> økt nattlig diurese - nifedipin, felodipin, isradipin - NSAIDs	2. Økt tonus i uretra - Alle beta-2-agonister: Bricanyl, Ventolin, Serevent, Oxis
3. Tonustap i uretra - Doxazosin, tamsulosin, labetalol, carvedilol	
4. Svekket oppmerksomhet - Alle sentralt dempende midler	

ved direkte organisk påvirkning (nevromuskulær og sensorisk svikt, nedsatt oppmerksomhet, forståelse eller overordnet kontroll) eller ved symptomene de forårsaker (hoste, nattlig polyuri, nedsatt forflytnings-evne). Slike pasienter er ofte storforbrukere av medikamenter, med økt fare for overdosering, bivirkninger og interaksjoner- også når det gjelder vannlating.

**DIAGNOSTISK TILNÆRMING**

Pasienten må være i stabil fase. Aktiv utspørring om blæreproblemer og opplysninger om medikamentbruk og dagliglivets funksjoner står sentralt. Ved mentalt reduserte pasienter bør det innhentes opplysninger fra pårørende. En bør være nøye hos menn og diabetikere med å få frem

tømningsvansker og være snar med resturinmåling, særlig ved bakteriuri hos menn. Husk å spørre etter fordøyelse og evt. søvnevansker. Ellers er grunnutredningen ikke forskjellig fra yngre pasienter (anamnese, klinisk/nevrologisk u.s. inkl. perineum, rektal- eksplorasjon, urinanalyse, lab.status).  
**Gode sjekkpunkter ved inkontinens er:**  
 1) har pasienten innsikt i problemet?  
 2) oppfattes det som plagsomt?  
 3) er hovedproblemet hastverk, eller lekkasje bare ved fysisk anstrengelse?  
 4) er det døgnvariasjon? En drikke- og vannlatingsdagbok ført over to døgn kan avdekke polydipsi, nattlig polyuri (nattvolum ≥ 30% av døgnvolum), som oftest er tegn på hjertesvikt, og overaktiv-blære-symptomer.

Ved mistanke om organpatologi er videre spesialist-utredning hos urolog eller gynekolog like aktuell som hos yngre pasienter, såfremt pasienten er motivert og fysisk og mentalt rustet til å gjennomføre den. Skrøpelige pasienter med sammensatte lidelser og mange medikamenter kan med fordel henvises til en geriatrisk vurdering. Pasienter som er inkontinente, men mangler forståelse eller ikke føler seg plaget, trenger ikke videre utredning med mindre det er mistanke om

malignitet som har konsekvenser for planlegging av palliasjonstiltak.

**BEHANDLING**

Alle reversible medvirkende faktorer bør vurderes for modifisering (se figur 2). Er det noen medikamenter som kan reduseres eller seponeres? Kan en flaske eller toalettstol ved sengen hjelpe? Østrogenmangel-syndrom bør behandles med østriol hvis ikke kontraindisert.

**Følgende spesifikke tiltak finnes hvis fortsatt symptomer:**

**Urinretensjon** (defineres som resturin på ≥200 ml målt ved minst to anledninger): Ren intermitterende kateterisering eller ev. permanent kateter.

**Overaktiv-blære-symptomer:**

- 1) Blæretrening (fokusering på bevisst kontroll, gradvis økning av intervallene mellom toalettbesøk). Er like effektiv hos eldre/gamle som hos yngre såfremt de er motiverte.
- 2) Muskarinreseptorhemmere (Vesicare, Detrusitol, Kentera, Emselex). OBS økt risiko for resturin hos gamle! Kombinasjonen av 1) og 2) er mest effektivt<sup>9</sup>.

**Stressinkontinens:**

Bekkenbunnstrening hos mentalt friske motiverte kvinner (utføres av spesialutdannete fysioterapeuter). Tension-free vaginal tape (TVT) er et lite og skånsomt inngrep, som tolereres godt selv av skrøpelige kvinner. Uretrapropper eller periuretral kolloidinstillasjon i utvalgte tilfeller ●



**Referanser**

1. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: Results of the EPIC study. Eur Urol. 2006;50:1306-1314-1305
2. Wagg AS, Cardozo L, Chapple C et al. Overactive bladder syndrome in older people. BJU Int. 2007;99:502-509
3. Ko Y, Lin SJ, Salmon JW, Bron MS. The impact of urinary incontinence on quality of life of the elderly. Am J Manag Care. 2005;11:S103-111
4. Ekelund P, Grimby A, Milsom I. Urinary incontinence. Social and financial costs high. BMJ 1993;306:1344
5. Brown JS, Vittinghoff E, Wyman JF et al. Urinary incontinence: Does it increase risk for falls and fractures? Study of osteoporotic fractures research group. J Am Geriatr Soc. 2000;48:721-725
6. Harris SS, Link CL, Tennstedt SL et al. Care seeking and treatment for urinary incontinence in a diverse population. J Urol. 2007;177:680-684
7. Teunissen D, van Weel C, Lagro-Janssen T. Urinary incontinence in older people living in the community: Examining help-seeking behaviour. Br J Gen Pract. 2005;55:776-782
8. Dingwall L, McLafferty E. Do nurses promote urinary continence in hospitalized older people?: An exploratory study. J Clin Nurs. 2006;15:1276-1286
9. Klutke CG, Burgio KL, Wyman JF et al. Combined effects of behavioral intervention and tolterodine in patients dissatisfied with overactive bladder medication. J Urol. 2009;181:2599-2607

# EMSELEX®

- EFFEKTIV<sup>1</sup> OG M<sub>3</sub> SELEKTIV



L

M

N

O

- 84% reduksjon av antall episoder med urgeinkontinens<sup>1</sup>
- Godt tolerert<sup>1</sup>
- En dose - 7,5 mg eller 15 mg daglig<sup>2</sup>



**Emselex Novartis** Urologisk spasmolytikum. ATC-nr.: G04B D10  
**DEPOTTABLETTER 7,5 mg og 15 mg:** Hver depottablett inneh.: Darifenacin 7,5 mg, resp. 15 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: 7,5 mg: Titandioksid (E 171), 15 mg: Paraoransje (E 110), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** Symptomatisk behandling av urgeinkontinens og/eller økt vannlatingsfrekvens og «urgency» som kan forekomme hos pasienter med overaktiv blære. **Dosering:** Bør tas 1 gang daglig med væske. Kan tas med eller uten mat. Svelges hele. Skal ikke tygges, deles eller knuses. Voksne ≥18 år inkl. eldre ≥65 år: Anbefalt startdose er 7,5 mg daglig. Effekt og sikkerhet bør vurderes på nytt 2 uker etter behandlingsstart. For pasienter som har en akseptabel bivirkningsprofil, men som krever ytterligere symptomlindring, kan dosen økes til 15 mg daglig, basert på individuell respons. Barn: Ikke anbefalt pga. manglende data vedrørende sikkerhet og effekt. **Nedsatt nyrefunksjon:** Forsiktighet bør utvises. Dosejustering er nødvendig. **Nedsatt leverfunksjon («Child-Pugh» grad A),** men dosejustering er nødvendig. Ved moderat nedsatt leverfunksjon («Child-Pugh» grad B) bør behandling kun gis dersom fordelen oppveier risikoen. Daglig dose bør begrenses til 7,5 mg. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Urinretensjon, ventrikkelretensjon, ukontrollert trangvinkelglaukom, myasthenia gravis, alvorlig nedsatt leverfunksjon («Child-Pugh» grad C), alvorlig ulceros kolitt, toksisk megacolon, samtidig bruk av potente CYP 3A4-hemmere (f.eks. proteasehemmere, ketokonazol, itrakonazol). **Forsiktighetsregler:** Bør administreres med forsiktighet til pasienter med autonom nevropati, hiatushernie, klinisk signifikant obstruksjon ved blæretømming, risiko for urinretensjon, alvorlig konstriksjon eller gastrointestinale obstruktive lidelser (f.eks. pylorusstenose). Bør brukes med forsiktighet hos pasienter som behandles for trangvinkelglaukom. Andre årsaker til økt vannlatingsfrekvens (hjertesvikt eller nyresykdom) bør utredes i forkant av behandlingen. Ved urinveisinfeksjon bør adekvat antibakteriell behandling igangsettes. Forsiktighet bør utvises ved risiko for redusert gastrointestinal motilitet, gastroesofageal refluks og/eller samtidig bruk av medisiner som kan forårsake/forverre øsofagitt (f.eks. perorale bisfosfonater). Sikkerhet og effekt ved nevrogen årsak til overaktivitet i detrusor er ukjent. Pasienter som opplever svimmelhet, tåkesyn, søvnløshet og søvnløshet under behandlingen, bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner. **Interaksjoner:** Darifenacin metaboliseres primært av CYP 2D6 og CYP 3A4. CYP 2D6- og CYP 3A4-hemmere kan øke eksponeringen av darifenacin. Ved samtidig administrering med moderate CYP 3A4-hemmere (f.eks. erytromycin, klaritromycin, telitromycin, flukonazol, grapefruktjuice) eller potente CYP 2D6-hemmere (f.eks. paroksetin, terbinafin, cimetidin, kinidin) bør anbefalt startdose være 7,5 mg daglig. Kan titreres til 15 mg daglig for å oppnå forbedret klinisk respons forutsatt at dosen er godt tolerert. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av substanser som hovedsakelig metaboliseres via CYP 2D6, og som har et smalt terapeutisk vindu (f.eks. flekainid, tiordazin, trisykliske antidepressiva som imipramin). Standard terapeutisk monitorering av protrombintid for warfarin bør opprettholdes. Terapeutisk legemiddelmonitorering av digoksin bør utføres ved oppstart og avslutning av darifenacinbehandling, samt ved endring av dosen. Samtidig bruk av potente hemmere av P-glykoprotein (f.eks. verapamil, ciklosporin) bør unngås. Samtidig bruk av andre legemidler med antimuskulære egenskaper (f.eks. oksybutynin, tolterodin, flavoksat) kan gi mer uttalte terapeutiske effekter og bivirkninger. Potensering av antikolinerge effekter av antiparkinsonmidler og trisykliske antidepressiva kan også forekomme. **Graviditet/Amming:** Overgang i placenta: Dyrestudier har vist toksisitet for fødsel, peri- og postnatal utvikling. Skal ikke brukes under graviditet. Overgang i morsmelk: Ukjent. Utskilles i morsmelk hos rotter. Forsiktighet bør utvises ved bruk under amming. **Bivirkninger:** Antikolinerge effekter er generelt doseavhengige. Svært vanlige (≥1/10): Gastrointestinale: Munntørhet, forstoppelse. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Dyspepsi, kvalme, abdominalsmerter. Nevrologiske: Hodepine. Øye: Tørre øyne. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Gastrointestinale: Diaré, flatulens, sår i munnen. Hjerte/kar: Hypertensjon. Hud: Tørr hud, utslett, pruritus, svetting. Infeksjose: Urinveisinfeksjon. Kjønnsganer/bryst: Impotens, vaginit. Lufveier: Rhinitt, hoste, dyspné. Nevrologiske: Svimmelhet, smaksforstyrrelser, somnolens. Nyre/urinveier: Urinretensjon, urinveisforstyrrelser, blæresmerter. Psykiske: Insomnia, unormal tankevirksomhet. Undersøkelser: Økt ASAT og ALAT. Øye: Synsforstyrrelser, inkl. sløret syn. Øvrige: Asteni, skade, ødem, inkl. ansiktsødem og perifert ødem. Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent: Hud: Angioødem. Tilfeller av generelle hypersensitivitetsreaksjoner inkl. angioødem. Behandling med darifenacin kan muligens maskere symptomer assosiert med galleblæresykdom. **Overdosering/Forgiftning:** Symptomer: Doser på 75 mg har gitt munntørhet, konstriksjon, hodepine, dyspepsi og tørhet i nesen. Behandling: Bør rettes mot å reversere antikolinerge symptomer under nøye medisinsk overvåking. Fysostigmin kan bidra til å reversere slike symptomer. Se Giftinformasjonens anbefalinger G04B D10. **Egenskaper:** Klassifisering: Urologisk spasmolytikum. Virkningsmekanisme: Selektiv muskarinreseptorantagonist (M3 SRA). M3-reseptoren er den viktigste subtypen som kontrollerer muskelkonstriksjon i urinblæren. **Absorpsjon:** Biotilgjengelighet: 15% og 19% etter daglige doser på hhv. 7,5 mg og 15 mg ved «steady state». Maks. plasmanivå nås ca. 7 timer etter administrering og «steady state» nås den 6. dagen. Eksponeringen er 23% lavere hos menn enn hos kvinner. Proteinbinding: 98%. Fordeling: Distribusjonsvolum: 163 liter. Metabolisme: Betydelig metabolisme via CYP3A4 og CYP2D6 i lever, og via CYP3A4 i tarmveggen. Utskillelse: Ca. 60% i urin, ca. 40% i feces. Kun 3% utskilles uforandret. **Pakninger og priser:** 7,5 mg: 28 stk. (blister) kr 377,70. 98 stk. (blister) kr 1234,50. 15 mg: 28 stk. (blister) kr 395,70. 98 stk. (blister) kr 1297,60. **Refusjon:** Se Refusjonslisten. **G04B D10 Darifenacin Refusjonsberettiget bruk:** Motorisk hyperaktiv nevrogen blære med lekkasje (urge-inkontinens).

Refusjonskode:

ICPC	Vilkår nr	ICD	Vilkår nr
U04	Urininkontinens	N39.4	Annen spesifisert urininkontinens

Vilkår: Ingen spesifisert.

Sist endret: 16.10.2008

Referanser:

1. Haab F, et al. Long-term treatment with darifenacin for overactive bladder: results of a 2-year, open-label extension study. BJU Intl. 2006;98:1025-1032.  
2. Emselex SPC 2005

EFFEKTIV<sup>1</sup>

Novartis Norge AS • Postboks 937 Økern • 0510 Oslo  
Tlf.: 23 05 20 00 • Faks: 23 05 20 01 • www.novartis.no

NOVARTIS

ID-kode: 5653/11.2009

# Den eldre pasienten med kreft

Den største andelen av kreftpasientene er over 65 år, og behandlingen av denne heterogene pasientpopulasjonen er ofte utfordrende grunnet komorbiditet, polyfarmasi, redusert funksjonsnivå og mangel på relevant evidens.

Siri Rostoft Kristjansson og Torgeir Bruun Wyller, Geriatrisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål og Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.



Siri Rostoft  
Kristjansson

I følge Kreftregisteret kommer antallet krefttilfeller til å øke med 32% frem mot 2020, og hovedgrunnen er at befolkningen eldes. Riktig behandling av eldre kreftpasienter kan være utfordrende på grunn av heterogeniteten i den eldre befolkningen, mangelen på evidens fra kliniske studier, samt komorbiditet og reduserte organreserver hos pasientene. Bred geriatrisk vurdering innebærer en systematisk vurdering av områder der eldre ofte har problemer, og gir informasjon om forventet gjenstående levetid, toleranse for kreftbehandling og behovet for oppfølging i forbindelse med behandlingen.

## ALDRING OG KREFT

Økende alder er en av de viktigste risikofaktorene for kreftutvikling. Mellom 40 og 80 år sees en markert økning i epiteliale karsinomer, mens insidensen flater ut etter fylte 80 år. Sammenhengen mellom aldring og kreft er kompleks, og de fundamentale spørsmålene er bare i svært begrenset grad blitt belyst. Eksempler på biologiske faktorer som er felles for aldring og kreft er instabilitet i genomet og endringer i stamceller [1]. En myte som er høyst levende hos pasienter, pårørende og helsepersonell er at kreft vokser saktere hos eldre pasienter, og at behandling og kontroller derfor ikke er like viktig. Kreft er imidlertid i hovedsak samme sykdom hos eldre som hos yngre individer.

## DE FIRE SPØRSMÅLENE I GERIATRISK ONKOLOGI

Selv om kreftsykdommen er den samme hos eldre pasienter, så er pasientens øvrige helsemessige situasjon ofte annerledes. En av pionerene innen geriatrisk onkologi, Lodovico Balducci, har formulert fire spørsmål som er spesielt relevante for eldre kreftpasienter [2]:

- 1) Hva er dødeligheten av kreftsykdommen i forhold til pasientens komorbiditet?
- 2) Vil pasienten leve lenge nok til å oppleve komplikasjoner av sykdommen?
- 3) Vil pasienten tolerere antineoplastisk behandling?
- 4) Vil behandlingen endre pasientens autonomi slik at det blir nødvendig med økt hjelp og eventuelt sykehjem?

## MANGLENDE KUNNSKAPSRUNNLAG OG UNDERBEHANDLING

Et generelt problem innen geriatri er mangelen på relevant evidens. Det er godt dokumentert at eldre pasienter er underrepresentert i kliniske studier, eksempelvis utgjør kvinner over 65 år 49% av pasientene med brystkreft, men bare 9% av populasjonen i de kliniske brystkreftstudiene [3]. I USA er det nå forbudt å ha en øvre aldersgrense for inklusjon av pasienter i kliniske studier fordi dette ansees som aldersdiskriminerende. Strengt inklusjonskriterier i forhold til komorbiditet og funksjonsnivå gjør likevel at resultater fra kliniske studier ofte ikke kan overføres til den generelle geriatriske populasjonen. Dersom eldre pasienter inkluderes i kliniske studier er det derfor avgjørende å registrere for eksempel funksjonsnivå og komorbiditet for å kunne beskrive heterogeniteten. Mangelen på dokumentasjon gjør det vanskelig å vurdere om eldre pasienter kan tolerere ulike typer kreftbehandling.

Det er godt dokumentert at eldre pasienter med kreft underbehandles – de tilbys mindre kirurgi, mindre stråleterapi og mindre cytostatika, selv om de kunne tolerert og hatt nytte av slik behandling. Nylig publiserte data fra Eurocare 4, en studie basert på kreftregistre fra en rekke europeiske land, viser at forskjellen i mortalitet mellom yngre og eldre kreftpasienter i Europa er

økende [4]. Hovedforskjellen skyldes ulikheter i ettårs mortalitet. Forfatterne angir at mulige årsaker kan være forsinket diagnose, mindre aktiv forebygging og dårligere behandling.

## KRONOLOGISK VERSUS BIOLOGISK ALDER

Økende alder er forbundet med redusert funksjon av kroppens organer, men det er store individuelle forskjeller i hvor raskt dette skjer. Den eldre populasjonen er derfor karakterisert av en betydelig heterogenitet. Fordi aldring er en prosess som styres av biologiske hendelser og ikke av kalenderen, er kronologisk alder et lite eksakt mål på funksjonelle reserver og forventet gjenstående levetid. I stedet er det relevant å forsøke å identifisere en persons biologiske alder. Retningslinjer som baserer seg på gitte aldersgrenser for valg av behandling vitner om mangel på grunnleggende biologisk kunnskap og bør alltid unngås. Walter og medarbeidere har visualisert dette i en artikkel om screening for kreft hos eldre pasienter [5]. De har beregnet forventet gjenstående levetid for personer som har nådd en viss alder, og deretter sett på forskjellene mellom den sprekkeste og skrapeligste kvartilen av disse personene. Eksempelvis vil en kvinne som har fylt 80 år ha en median forventet gjenstående levetid på 8.6 år. Dersom kvinnen tilhører den sprekkeste kvartilen av kvinner som har fylt 80 år vil hun ha en forventet levetid på minst 13 år, mens forventet levetid for den skrapeligste kvartilen ligger på under 4.6 år. Det eksisterer ingen enkle tester for å beregne biologisk alder, og det beste tilgjengelige verktøyet er en bred geriatrisk vurdering (comprehensive geriatric assessment – CGA).

## BRED GERIATRISK VURDERING (CGA)

Flere har anbefalt at alle eldre kreftpasienter bør gjennomgå en form for CGA [6]. Innen geriatri har

man god erfaring med å vurdere eldre pasienter på et bredt grunnlag som inkluderer funksjonsnivå, komorbiditet, kognitiv funksjon, ernæringsstatus, depresjon og sosialt nettverk. Robust klinisk evidens basert på randomiserte studier viser at CGA er et nyttig verktøy som kan predikere mortalitet og redusert funksjon i mange kliniske situasjoner [7, 8]. Interessen for geriatrisk onkologi er økende, og det foreligger data som indikerer at CGA kan brukes til å predikere toleranse for kirurgi og kjemoterapi hos eldre kreftpasienter [9, 10].

### COMPREHENSIVE GERIATRIC ASSESSMENT (CGA)

Funksjonsnivå

Komorbiditet

Polyfarmasi

Kognitiv funksjon

Ernæringsstatus

Depresjon

Sosialt nettverk

Målet med CGA er todelt – for det første ønsker man å risikostratifisere pasienter, og for det andre ønsker man å kartlegge eventuelle problemområder som kan være gjenstand for intervensjon. Ved å systematisk identifisere disse områdene får man mulighet til å optimalisere pasienten før, under og etter behandlingen.

### FUNKSJONSIVÅ

Kartlegging av funksjonsnivå, for eksempel ved måling av aktiviteter i dagliglivet (slik som å spise, gå på toalett, kle på seg, håndtere penger, vaske klær, bruke telefon), gir informasjon om prognose og hjelpebehov. I tillegg til å være en viktig prognostisk faktor vil kunnskap om pasientens funksjonsnivå danne grunnlaget for planlegging av behandlingsopplegget.

### KOMORBIDITET OG POLYFARMASI

Eldre pasienter med kreft kan ha betydelig komorbiditet. Komorbiditet påvirker forventet gjenstående levetid, toleranse for behandling og tolkning av symptomer. I noen tilfeller er komorbiditet mer livstruende enn kreftsykdommen (competing risks).

Betydningen vil imidlertid variere med prognosen av kreftsykdommen; ved kort forventet levetid på grunn av aggressiv kreft vil komorbiditet ha mindre betydning for overlevelse [11]. Komorbiditet kan påvirke behandlingsvalg, for eksempel vil nyresvikt og hematologiske tilstander innvirke på bruk av kjemoterapi, mens hjerte- og lungesykdommer har betydning for risikovurdering for kirurgi. Komorbiditet vil også kunne maskere symptomer på kreft – eksempler er skjelettmetastaser som tolkes som artrose eller slapphet grunnet blødningsanemi som tilskrives hjertesvikt. Det forekommer dessverre også at symptomer og tegn på kreft tilskrives aldring. Med komorbiditet følger ofte polyfarmasi. I en norsk studie fant man at 47% av pasienter som ble innlagt på medisinsk avdeling brukte fem eller flere medikamenter daglig [12]. En grundig gjennomgang av medikamentlister skal innebære en vurdering av indikasjon, potensielle interaksjoner og risiko for bivirkninger.

### KOGNITIV FUNKSJON

Ved påvist kreftsykdom hos eldre pasienter hører det med en vurdering av kognitiv funksjon. Begynnende kognitiv svikt bør avdekkes av tre årsaker: for det første vil det påvirke hvordan man informerer om sykdommen og diskuterer behandlingsalternativer. For det andre vil kognitiv svikt påvirke risikoen ved behandling; preoperativ kognitiv svikt øker risikoen for postoperativ delirium ("akutt forvirring"), og man kan sette inn konkrete tiltak for å redusere denne risikoen [13]. For det tredje vil kognitiv svikt stille større krav til oppfølging, for eksempel dersom en pasient som behandles med kjemoterapi ikke forstår at vedkommende må kontakte lege ved feber eller blødning.

### ERNÆRINGSSTATUS, DEPRESJON OG SOSIALT NETTVERK

Underernæring er vanlig hos eldre, og vurdering av ernæringsstatus er derfor sentralt hos denne pasientgruppen. Optimalisering av ernæringsstatus vil kunne ha betydning for egenopplevd helse og toleranse for kirurgi og cellegift. Depresjon sees ofte hos eldre, og vil kunne påvirke motivasjon for kreftbehandling og prognose. Kartlegging av pasientens sosiale nettverk gir mulighet til å planlegge

den praktiske gjennomføring av kreftbehandlingen.

### KATEGORISERING AV PASIENTER BASERT PÅ CGA

Basert på CGA kan man dele pasientene inn i tre grupper: Spreke pasienter med lite komorbiditet og godt funksjonsnivå, intermediaære pasienter med noe komorbiditet som trenger noen grad av hjelp i dagliglivet, og skrøpelige (engelsk frail) pasienter med alvorlig komorbiditet eller behov for hjelp til basale daglige aktiviteter. Spreke pasienter bør behandles på lik linje med yngre pasienter, mens skrøpelige pasienter har små funksjonelle reserver og er ekstra utsatt for toksisitet. De skrøpelige pasientene har potensielt mest å vinne på CGA med påfølgende optimalisering når kreftbehandling er aktuelt.

### KONKLUSJON

Den største andelen av kreftpasientene er over 65 år, og behandlingen av denne heterogene pasientpopulasjonen er ofte utfordrende grunnet komorbiditet, polyfarmasi, redusert funksjonsnivå og mangel på relevant evidens. Kronologisk alder alene er et lite egnet kriterium for behandlingsvalg, i stedet anbefales en systematisk bred geriatrisk vurdering som kartlegger elementer av betydning for forventet gjenstående levetid, toleranse for behandling og planlegging av behandlingen ●

#### Referanser

- Finkel, T., M. Serrano, and M.A. Blasco, The common biology of cancer and ageing. *Nature*, 2007. 448(7155): p. 767-774.
- Balducci, L. and W.B. Ershler, Cancer and ageing: a nexus at several levels. *Nature Reviews Cancer*, 2005. 5(8): p. 655-662.
- Hutchins, L.F., et al., Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med*, 1999. 341(27): p. 2061-7.
- Quaglia, A., et al., The cancer survival gap between elderly and middle-aged patients in Europe is widening. *Eur J Cancer*, 2009. 45(6): p. 1006-16.
- Walter, L.C. and K.E. Covinsky, Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making. *JAMA*, 2001. 285(21): p. 2750-2756.
- Hurria, A., et al., Identifying vulnerable older adults with cancer: integrating geriatric assessment into oncology practice. *J Am Geriatr Soc*, 2007. 55(10): p. 1604-1608.
- Ferrucci, L., et al., The frailty syndrome: a critical issue in geriatric oncology. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2003. 46(2): p. 127-137.
- Stuck, A.E., et al., Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet*, 1993. 342(8878): p. 1032-1036.
- Kristjansson, S.R., Nesbakken, A., Jordhoy, M. S., Skovlund, E., Audisio, R. A., Johannessen, H. O., Bakka, A., Wyller, T.B., Comprehensive geriatric assessment can predict complications in elderly patients after elective surgery for colorectal cancer: a prospective observational cohort study. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009. In press.
- Maas, H.A.A.M., et al., Comprehensive Geriatric assessment and its clinical impact in oncology. *European Journal of Cancer*. In Press, Corrected Proof.
- Read, W.L., et al., Differential prognostic impact of comorbidity. *Journal of Clinical Oncology*, 2004. 22(15): p. 3099-3103.
- Viktil, K.K., et al., Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol*, 2007. 63(2): p. 187-195.
- Inouye, S.K., Delirium in older persons. *The New England Journal of Medicine*, 2006. 354(11): p. 1157-1165.

# Hypertermi i klinisk onkologi - en etablert behandling?

Hypertermi er i dag en godt vitenskapelig dokumentert behandling som øker effekten av stråling, kjemoterapi og kirurgi ved flere ulike kreftformer. Hypertermi er en viktig tilleggsbehandling for å redusere både mortalitet og morbiditet, og kan nyttes både med kurativ og palliativ intensjon. Behandlingen er ressurskrevende, men har forholdsmessig lav kost-nytte ratio. Med tydelige kliniske effekter og lav bivirkningsprofil er det en behandling som bør tilbys flere norske kreftpasienter etter modell fra blant annet Tyskland og Nederland.

Erling Dahl Borkamo, Medisinsk avdeling, Klinikk Notodden og Rjukan, Sykehuset Telemark



Erling Dahl Borkamo

## BAKGRUNN

Hypertermi er kunstig induert varme. Allerede for 5000 år siden ble varme nevnt som behandling av kreftsvulster. I nyere tid er hypertermi særlig studert siden 1970 årene. Interessen for hypertermi sank betydelig på 1990-tallet etter to amerikanske studier som ikke kunne dokumentere effekt av behandlingen. Ved nærmere analyser fant man at få pasienter i disse studiene fikk teknisk fullgod behandling. Med forbedret teknologi, moderne behandlingsprotokoller og kvalitetskontroll har en rekke studier vist betydelig effekt av hypertermi i kombinasjon med stråling, kjemoterapi og kirurgi.

## PREKLINISK GRUNNLAG – BIOLOGI

Hypertermi virker cytotoxisk og har angiotoksiske og antiangiogene effekter. Blodstrømsprofilen endres og man har vist påvirkning på metabolisme, molekyler og enzymer i flere deler av cellen. Celledeling og celleadhesjon påvirkes også. Proteiner denatureres og dette fører til aggregering av toksiske produkter i cellene. Det viktigste er imidlertid at hypertermi potenserer effekten av stråling og kjemoterapi. Hypertermi virker ved å hemme DNA reparasjon (radiosensivering) og virker komplementært til stråling ved å angripe stråleresistente celler. Det siste skyldes at hypoksiske celler (som derfor er lite sensitive for stråling) gjerne utvikler acidose hvilket gjør dem mer sensitive for hypertermi. Hypertermi potenserer cellegifter ved ulike mekanismer. Opphopning



Figur 1. Hypertermi utstyr. Gjengitt med tillatelse av BSD medical comp., USA.

av cellegift i svulstcellene pga membranendringer synes å bidra.

## ANVENDELSESOMRÅDER OG METODER

Hypertermi anvendes hovedsakelig regionalt eller lokalt og bare dette blir omtalt i fortsettelsen. For helheten kan også nevnes at helkroppsbehandling, hovedsakelig i febernivå med temperaturer opp til 39 °C prøves ut i USA som immunstimulerende behandling og at ekstrem helkroppshypertermi er brukt i studier mot metastaserende kreft.

Ved lokal og regional hypertermi ønsker man å oppnå 40-43°C i tumorområdet med typisk varighet seksti minutter. Effekten er størst når behandlingen gis i nær tidsmessig sammenheng med stråling eller sammen med kjemoterapi.

Til oppvarming brukes ofte radiofrekvens- eller mikrobølger, men fokusert ultralyd brukes også. Ulike lokale applikatorer tilpasset hudens overflate kan varme opptil 4 cm ned i dypet, eller man kan varme dypere beliggende svulster, f.eks i buken eller en ekstremitet, med en ring av radiofrekvensantenner. Ved sistnevnte kan man styre fokus for varmen ved å styre fase og amplitude av bølgen. Med mer enn en ring kan man styre fokus også i lengderetningen. Sirkulerende vann i en pose (bolus) mellom pasientens hud og applikatoren bedrer kontakten og avkjøler huden.

Andre metoder for regional hypertermi er Hyperthermia Isolated Limb Perfusion (HILP) hvor blodet i en ekstremitet varmes til ca 39°C på



hjerter-lunge maskin og Hyperthermia Intra Peritoneal Chemoperfusion (HIPEC) der man bruker varm skyllevæske peroperativ etter cytoreduksjon.

### KVALITETSKONTROLL

Tradisjonelt har man målt temperatur med følere i naturlige kroppsåpninger eller invasivt i svulsten, og behandlingen er blitt styrt etter empiriske retningslinjer. Nå er det utviklet doseplanleggingssystem etter modell fra strålebehandling og temperaturmåling kan gjøres online, non invasivt med MR med direkte kopling til doseplanleggingssystemet.

### BIVIRKNINGER

Det er generelt få bivirkninger og disse begrenser seg stort sett til noe subjektivt ubehag (press fra vannbolus og smerter i hud) samt 1. gradsforbrenning i huden. Sjelden dypere skader eller nevropatier. Ingen økt forekomst av stråleinduserte bivirkninger. Lokal og regional hypertermibehandling ansees som svært trygg behandling.

### KLINISKE RESULTAT

Når behandlingen gis lokalt eller regionalt kan man ikke forvente å ha betydelig effekt på metastaserende kreft utenfor behandlingsvolumet. Hovedindikasjonen er lokalavansert sykdom, isolerte metastaser eller som funksjonsbevarende behandling, f.eks som ledd i ekstremitetssparende - eller blæresporende behandling. For oversikter som viser resultat av hypertermibehandling se ref. 1-2. Enkelte viktige resultat vises i tabell 1.

### ARBEIDSBELASTNING OG KOSTNADER

Dyp regional hypertermi krever sykepleier eller fysiker samt tilgjengelig lege under behandlingen som varer i totalt ca 2 timer, ca 4-6 behandlinger per pasient. Utstyret er dyrt og med MR vil kostnadene øke ytterligere, men MR kan også brukes i diagnostisk praksis. Den daglige driften er likevel billig sammenlignet med moderne palliativ kreftbehandling, så tross arbeidsbelastning og kostbart utstyr er kost-nytte analyser svært gunstige.

### KLINISK PRAKSIS I DAG

Behandlingen er i daglig bruk i land som Tyskland og Nederland ved de fleste av krefttilstandene listet i tabell 1. Tre sentre i Tyskland bruker MR termometri. Det pågår også flere studier, blant annet på lokalavansert livmorhalskreft, resektabel pancreaskreft og analkreft. I Norge brukes hypertermi ved HIPEC og HILP på DNR. Det finnes ikke utstyr for lokal hypertermi. Ved Haukeland Universitetssykehus har man utstyr for dyp regional hypertermi som brukes

i kliniske studier (maskin tilsvarende figur 1) samt modellsystem for prekliniske studier [12, 13].

### KONKLUSJON

Hypertermi er et viktig tillegg til annen kreftbehandling. Med solide kliniske data og lite bivirkninger er tiden inne for å etablere behandlingen som rutine også i Norge. I det innebærer å få på plass godkjente indikasjoner, refusjoner og utvikling av flere sentre for hypertermi ●

**TABELL 1. VIKTIGE FORSKNINGSRESULTAT.**  
RT = STRÅLING, HT = HYPERTERMI, CT = KJEMOTERAPI, H&N = HODE-HALS KREFT

#### Utvalgte viktige studieresultat- lokal eller dyp regional HT

Inoperable lymfeknutesvulster fra H&N	· 5 års overlevelse økt fra 0 % (RT) til 53 % (RT+HT) [3]. · Studie måtte stoppes pga stor effekt av HT .
Melanom	· 5 års lokal kontroll 46 % (HT+RT) vs 28 % (RT) [4].
Avansert primær eller recidiv av brystkreft	· Komplet respons 59 % (HT+RT) vs 41 % (RT) [5]. · Størst effekt i tidligere bestrålt område.
Diverse overflatiske svulster (H&N og melanom)	· Komplet respons 66 % (HT+RT) vs 42 % (RT) totalt, · Komplet respons 68 % (HT+RT) vs 24 % (RT) i tidligere bestrålt område [6].
Lokalavansert livmorhalskreft	· Totaloverlevelse 51 % (HT+RT) vs 27 % (RT) [7]. · I Nederland er HT+RT likeverdig med CT+RT.
Blærekreft	· Stadie Ta-T1: Tillegg av HT til intravesical CT etter TURB øker recidivfri overlevelse fra 43% til 83% [8]. · Stadie ≥ T2: I Erlangen viser TUR + CT + RT + HT like god overlevelse som cystectomi med pelvis lymfadenectomi (fase II studie) [9]. · Brukes som blærekonserverende behandling.
Lokalavansert bløtvevsarkom	· 76 % i live ved 2 år (HT + CT + RT) vs 61% (CT + RT). · Endelige resultat av studien publiseres snart.
Lokalavansert rectum cancer	· Høy komplett respons rate ved HT + RT. Økt overlevelse ved 2 år [10].
Peritoneal carcinomatose ved colorectal cancer	· HIPEC gir økt sykdomsfri overlevelse. · HIPEC og komplett reseksjon: 45% 5 års overlevelse [11].

#### Non-randomiserte studier med gode kontroller som har ført til rutine bruk:

Brystvegg invasjon av malignt mesoteliom	· HT + RT gir bedret respons. Red. gjenvekstrate og mindre smerter.
Recidiv av germinalcellesvulster hos barn	· HT + CT gir høyere sykdomsfri- og total overlevelse.
<b>Kliniske erfaring som har ført til rutine bruk:</b>	
Intransit malignt melanom, non-resektabelt sarkom	· HILP benyttes rutinemessig. HT regnet som standard i 40 år.
Locoregionalt recidiv av cervix cancer etter RT	· 50 % respons (HT+CT) vs 15% (CT). 12% langtids sykdomsfri overlevelse.

#### Referanser

- Horsman, M.R. and J. Overgaard, Clin Oncol (R Coll Radiol), 2007. 19(6): p. 418-26.
- Van der Zee, J., et al., Int J Hyperthermia, 2008. 24(2): p. 111-22.
- Valdagni, R. and M. Amichetti, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994. 28(1): p. 163-9.
- Overgaard, J., et al., Lancet, 1995. 345(8949): p. 540-3.
- Vernon, C.C., et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996. 35(4): p. 731-44.
- Jones, E.L., et al., J Clin Oncol, 2005. 23(13): p. 3079-85.
- van der Zee, J., et al., Lancet, 2000. 355(9210): p. 1119-25.
- Colombo, R., et al., J Clin Oncol, 2003. 21(23): p. 4270-6.
- Ott, O.J., et al., Clin Oncol (R Coll Radiol), 2009. 21(7): p. 557-65.
- De Haas-Kock, D.F., et al., Cochrane Database Syst Rev, 2009(3): p. CD006269.
- Verwaal, V.J., et al., Ann Surg Oncol, 2008. 15(9): p. 2426-32.
- Borkamo ED, et al., Int J Hyperthermia, 2008. 24(5): p. 425-441.
- Borkamo ED, et al., Radiother Oncol 2008. 86: p. 435-442.

## Ung mann med nedsatt allmenntilstand

Dette er en beretning om en fersk assistentleges første helgevakt på medisinsk avdeling – en vakt som bød på en rekke faglige utfordringer, det første møtet med uventet dødsfall og håndtering av pårørende, og følelse av maktesløshet og vaklende mestringsevne.

Heidi Nygaard Bakken\*, Bjarte Hitland, Lars Ola Thorud, Medisinsk avdeling / Rune Waalen, Avdeling for patologi  
Sykehuset Innlandet Lillehammer  
\*nåværende arbeidssted: Medisinsk avdeling, Diakonhjemmet sykehus



Heidi Nygaard  
Bakken

### EN VÅRQVELD 2009

Akuttmottaket på Lillehammer får meldt pasient via AMK; 'ung mann med nedsatt allmenntilstand' - som befinner seg på interkommunal legevakt en time unna.

Ansvarlig sykepleier i akuttmottaket slår øyeblikkelig alarm når pasienten ankommer, da hun synes han er påfallende dårlig. Assistentlegen kommer minutter senere.

### BAKGRUNN

Pasienten er en 36 år gammel mann. Han har nylig fått påvist hypotyreose og har hatt kompliserte residiverende iridocyclitter. I noen måneder har han hatt intermitterende smerter rektalt/scrotalt; UL testis og rektoskopi viste normale funn. Pasientens mor hadde nylig fått påvist 'immunsystem'-sykdom som han ikke kan si noe nærmere om. Ellers ingen kjente sykdommer i familien. Han jobber med kontorarbeid og har ikke vært på reise siste tid. Det foreligger ingen mistanke om rus-/alkoholmisbruk.

### SYKEHISTORIE/ANAMNESE

Ved rutinekontroll for hypotyreose dagen før innleggelse hadde pasienten følt seg akutt syk med tungpust, brystsmerter, kvalme og tyntflytende oppkast. Siste døgnet hadde han nesten ikke hatt urinproduksjon. Fastlegen tok en rekke blodprøver og sendte pasienten hjem. Dagen etter oppsøker han igjen legekantoret grunnet forverring. Blodprøvene fra dagen før viste akutt nyresvikt, kreatinin 209 µmol/l, og pasienten ble dermed innlagt akutt for videre utredning. Ved inngående

spørsmål fortalte han at han i fire uker hadde hatt spontane hudblødninger, og blødning ved tannpuss. Han hadde merket gulffarge i huden siste døgnet.

### FUNN VED INNKOMST

I akuttmottaket er pasienten sengeliggende og medtatt, men er våken, klar og orientert. Han har uttalt hyperventilering, og det sees hudforandringer i form av petekkier, ekkymoser og ikterus.

Den initiale kliniske undersøkelsen indikerer ingen klar diagnose. Pasienten er hypotensiv og tachycard (sys. BT 115, puls 113), respirasjonsfrekvens 23 og høyfebril (~ 40°C). I fauces sees ingen rødhet eller forstørrede tonsiller. Det er normale funn ved auskultasjon av hjerte og lunger, spesielt ingen bilyd. Abdomen er utpilt med normale tarmlyder. Normale testis. Ingen palpable glandler. Ingen nakkestivhet. Blodgassanalyse viser blandet metabolsk acidose og respiratorisk alkalose, med uttalt hyperventilering og høy laktat (6,5). EKG viser diffuse ST-elevasjoner i hele fremvegg.

Pasienten ansees så kritisk dårlig at han flyttes direkte opp til medisinsk overvåkning. Tilstanden tolkes som septisk sjokk/DIC med ukjent fokus. Samtidig har medisinsk bakvakt kommet til sykehuset for å bistå. Det ble startet væskeresusitering, 3. generasjons cefalosporin (ceftriaxon) i meningittdosering, samt metronidazol med tanke på eventuelt intraabdominalt fokus. Standard sepsisregime med penicillin og gentamicin kunne ikke benyttes

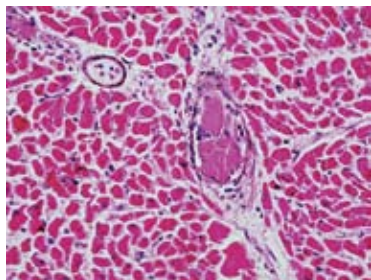
grunnet pasientens nyresvikt. Anestesilege er til stede og det gjøres gjentatte forsøk på å få perifere venøse tilganger uten å lykkes; både på grunn av uttalt klam hud og perifer karkonstriksjon. Omsider lykkes man med å etablere venøs tilgang på halsvene slik at adekvat behandling kunne gis. Det noteres at pasienten blør fra alle stikksteder og via munnen.

### SUPPLERENDE UNDERSØKELSER

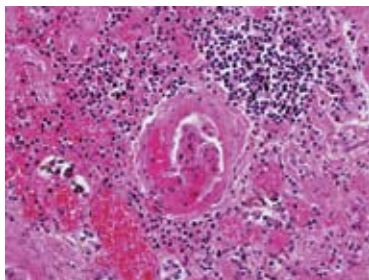
Røntgen thorax viste ingen patologi. Vi avsto fra spinalpunksjon grunnet trombocytopeni og fordi pasienten ble ansett som for ustabil, til tross for at positive funn i spinalvæske kunne fått konsekvens for videre behandling. Laboratorieprøvene viste beskjedne infeksjonsprøver uten leukocytose og CRP 9 mg/l, samt kreatinin 265 µmol/l, bilirubin 82 mmol/l, Hb 10.1 g/dl, trombocytter 9 x 10<sup>9</sup>, D-dimer 10.2 mg/l, normal INR, høy LD og Troponin-T 1.08 mg/l. Allerede på dette tidspunktet vurderte vi flere mulige differensialdiagnoser, hvorav trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) var en av dem. Flere blodprøver ble etterbestilt, men dessverre ble det ikke nok blod til å fremstille blodutstryk.

### VIDERE FORLØP

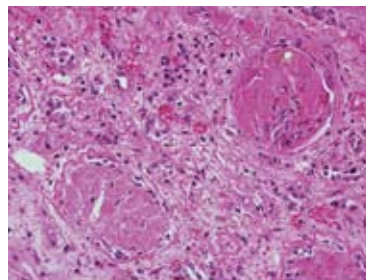
Pasientens tilstand oppfattes som multiorgansvikt og planlegges overflyttet intensivavdelingen. Radiolog er tilstede på huset grunnet to nylig innkomne traumer i akuttmottaket, og vedkommende kalles inn for å gjøre ultralyd abdomen. Tilstanden forverres dog raskt under undersøkelsen; pasienten blir urolig og svært konfus.



Figur 1: Myokard. Platte trombe i kapillær



Figur 2: Nyre. Trombosering av glomerulus



Figur 3: Nyre. Sklerose av glomeruli. Trombosering over tid?

Ultralydundersøkelsen måtte dermed avbrytes, men det ble ikke sett noe sikkert patologisk.

I løpet av få minutter utvikler pasienten store respiratoriske problemer, blir somnolent og det startes med maskeventilasjon mens pasienten bringes til intensivavdelingen. På vei dit får pasienten respirasjonsstans og intuberes umiddelbart. Det påvises asystoli, og AHLR igangsettes. Totalt gjennomføres 25 sløyfer i AHLR-logaritmen. Scopet viser asystoli/PEA under hele resusciteringen. Allikevel gjøres ett forsøk med defibrillering på mistanke om svært finkalibrert ventrikkelflimmer. Pasienten erklæres død 3,5 timer etter ankomst akuttmottaket og politiet varsles rutinemessig om plutselig og uventet dødsfall.

Pasienten bodde alene og ingen av hans nærmeste visste at han var innlagt. Det understreket det akutte og vanskelige i situasjonen, og medførte en ubehagelig telefonsamtale man helst ikke vil repetere for ofte. I en slik situasjon føler man seg utilstrekkelig på flere måter, og man kan sjelden forberede seg på sin egen reaksjon og handlemåte. De resterende timene denne natta ble svært krevende for vaktteamet; kanskje aller mest på det personlige plan, men det er en historie som hører hjemme i et annet forum.

#### POST MORTEM UNDERSØKELSE

Det ble under obduksjonen påvist organer med forandringer forenlig med multiorgansvikt. Lungene var tunge og væskefylte, nyrene ødematøse med blødninger, og

hjertet hadde petekkiale blødninger. Leverforandringer forenlig med steatose. Hjernen var makroskopisk svært ødematøst forandret.

Mikroskopisk så man tromboserte små kar i hjertet og nyrer, samt blødning og begynnende nekrose. I benmarg forelå erytroid hyperplasi og forøket antall megakaryocytter. Hjernen ble undersøkt ved nevropatologisk avdeling Ullevål og viste avfattede gyri og sammenpressede sulci. I de cerebellare tonsiller fantes forandringer forenlig med herniering. Mikroskopisk var det spredte platetromber i små kar i cerebrum.

#### DISKUSJON

Pasienten døde altså i et bilde av multiorgansvikt, med flere mulige dødsårsaker. Det kliniske bilde var noe uklart; men hadde også en rekke spesifikke funn i form av trombocytopeni, hemolytisk anemi og fravær av påviste infektiose agens eller mistenkt malign sykdom. De morfologiske funnene som ble gjort under obduksjonen sammenholdt med det kliniske bildet var dermed mest forenlig med trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP, Moschcowitz syndrom).

TTP er et livstruende syndrom med mikroangiopatisk hemolytisk anemi (neg. Coomb's test, schistocytter\* i blodutstryk, normal INR, lav haptoglobin), samt trombocytopeni. I tillegg kommer alle grader av akutt nyresvikt, neurologiske symptomer og feber. Kun hemolytisk anemi og trombocytopeni er nødvendig for diagnose, forutsatt utelukkert andre

årsaker. Hos voksne er TTP oftest utsløst av medikamenter, graviditet, SLE eller maligne sykdommer (inkludert cytostatika og stråling mot større kar); men også medfødt eller ervervet mangel på ADAMTS-13; en protease som spalter von Willebrand faktor. Mangel på denne vil gi unormalt store vWF-multimerer; plateaggregasjoner og tromber i perifere vev. I tidlig fase kan man tilby behandling i form av plasmaferese med plasmasubstitusjon, men ubehandlet har syndromet svært høy mortalitet. Det er viktig at man vurderer muligheten for TTP ved uklare kliniske problemstillinger, og hvor man i tidlig fase oftest kan stille diagnosen ved blodutstryk slik at behandling kan igangsettes.

Vår pasient kom dessverre for sent til at vi kunne tilby livreddende behandling. Man kan også identifisere andre faktorer som medvirker; både patient's og doctor's delay. Ville utfallet blitt annerledes om pasienten hadde oppsøkt lege tidligere, dersom han ble innlagt dagen i forveien, eller dersom AMK hadde varslet ønske om lege tilstede ved ankomst? Ville det hjulpet med høyere legekompentanse i akuttmottak og medisinsk bakvakt på huset, eller hvis overflytning til intensiv tidligere med mer anestesipersonell tilgjengelig? Det er dessverre spørsmål som forblir ubesvart

\*schistocytter: morfologiske forandringer av erytrocytter, som forekommer når de blir utsatt for økt stress, som ved eks. trombocyttagregasjon ●

## Postprandial hypoglykemi etter fedmekirurgi

Fedmekirurgi er økende i Norge. Behandling og oppfølging av pasienter med sykelig fedme krever et tverrfaglig samarbeid. Indremedisinere bør kjenne til de viktigste kirurgiske metoder og deres komplikasjoner. Her presenteres en 42 år gammel kvinne som utviklet leversvikt og postprandial hypoglykemi etter fedmekirurgi.

Svein-Oskar Frigstad, Avdeling for Fordøyelsessykdommer, Medisinsk klinikk, Oslo Universitetssykehus Aker



Svein-Oskar Frigstad

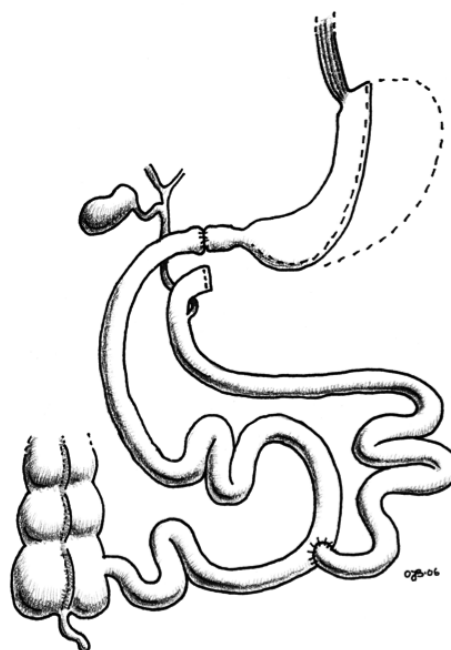
### FEDMEKIRURGI OG VEKTREDUKSJON

De to vanligste fedmeoperasjonene i Norge er gastrisk bypass og biliopankreatisk avledning med duodenal omkopling (duodenal switch). Hovedprinsipper i den kirurgiske behandlingen er restriksjon av ventrikkelvolum kombinert med tarmshunt som medfører malabsorpsjon. Det vanligste vekt-reducerende inngrepet i Norge er gastrisk bypass. Apetittregulering og begrensning av næringsinntaket er de viktigste mekanismer for vektreduksjon. Etter duodenal switch er det mer uttalt malabsorpsjon. Duodenal switch er således mer omfattende og benyttes oftest ved svært høy kroppsmasseindeks (BMI).

### HELSEEFFEKTER OG SENKOMPLIKASJONER

Type 2 diabetes, steatohepatitt og leverfibrose vil ofte bedres etter vektreduserende kirurgi. Tilfeller av leversvikt er imidlertid beskrevet etter duodenal switch, og ernæringsforstyrrelser er hyppigere enn etter gastrisk bypass. Gastrisk dumping er en betegnelse på gastrointestinale og vasomotoriske symptomer som kan oppstå etter kirurgi på magesekken. Tidlig dumping som kommer 15-30 minutter etter matinntak, skyldes at hyperosmolart ventrikkellinnhold raskt tømmes til tynntarmen slik at væske trekkes inn i tarmlumen. Symptomer følger av tarmdistensjon kombinert med redusert plasmavolum, og kan være fordelaktige ved å medvirke til appetittreguleringen. En senfase av dumping relatert til hypoglykemi

Figur 1. Duodenal Switch vs Gastrisk bypass  
Biliopankreatisk avledning med duodenal omkopling er en partiell ventrikkelreseksjon og intestinal bypass med et alimentært løp, et biliopankreatisk løp og et kort fellesløp. Både redusert størrelse på magesekk og malabsorpsjon bidrar til vekttauet. Illustrasjon ved Ole-Jacob Berge hentet fra Tidsskrift for den norske lægeförening Nr 1-2007 (127).

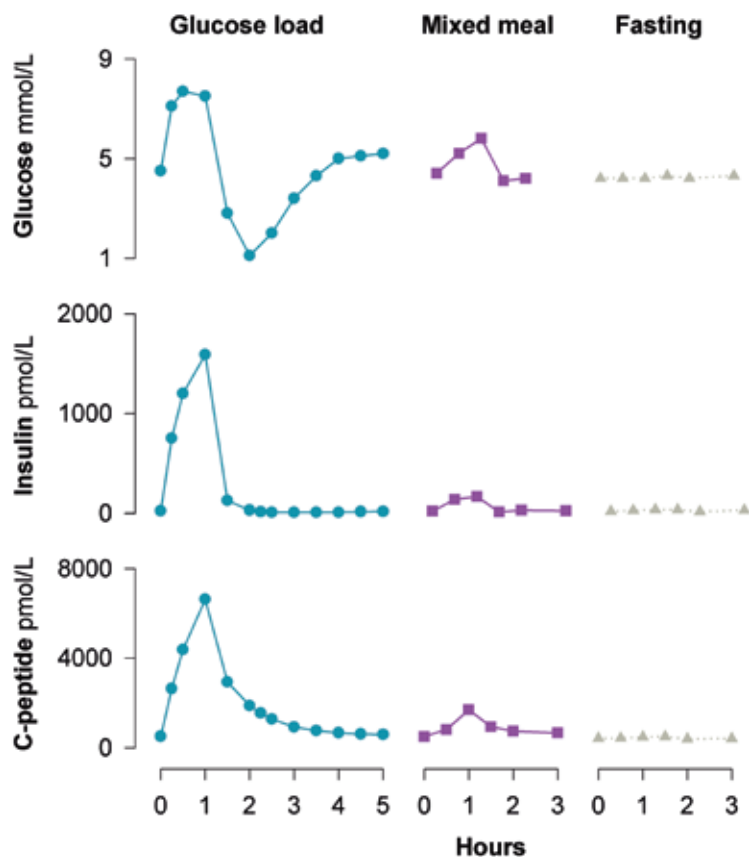


grunnet en patologisk forhøyet insulinfrigjøring, kan inntreffe 60-180 minutter etter matinntak. I litteraturen er postprandial hypoglykemi beskrevet etter gastrisk bypass, men ikke tidligere rapportert etter duodenal switch.

### LEVERSVIKT ETTER DUODENAL SWITCH

Vår pasient ble innlagt etter en akutt episode med tremor, hjertebank og nedsatt bevissthet som inntraff etter frokost. Blodsukker på 1.7 mmol/L ble målt før innleggelse. To år tidligere hadde pasienten blitt operert med duodenal switch

grunnet sykelig overvekt. Pasientens kroppsmasseindeks (BMI) ble redusert fra 57 til 26 kg/m<sup>2</sup> det første året etter fedmekirurgi. På dette tidspunkt utviklet hun akutt leversvikt etter en ellers ukomplisert cholecystektomi. Det andre året etter kirurgi utviklet hun på ny leversvikt (encefalopati, ascites, bilirubin 32 µmol/L, INR 1.7, albumin 20 g/L) etter en periode med uttalt malabsorpsjon, og tilstanden ble først stabilisert etter fire uker med total parenteral ernæring. Leverbiopsi bekreftet levercirrhose. Hun hadde aldri hatt diabetes eller brukt anti-diabetika, og blodglukose



Figur 2. Hyperinsulinemisk hypoglykemi etter fedmekirurgi. En standard oral glukosebelastning viste en patologisk insulinrespons med etterfølgende hypoglykemi. Under faste og etter inntak av et karbohydratfattig måltid (mixed meal) ble det ikke observert noe fall i serum glukose. Figuren er hentet fra publikasjonen i *Surgery of Obesity and Related Diseases*, 2009.

var normal under hele perioden med ernæringsstilførsel. Hennes vekt var nå stabil og leversvikten velkompensert med et vedvarende høyt energiinntak og vitamintilskudd.

#### POSTPRANDIAL HYPOGLYKEMI

Vi registrerte flere episoder med symptomgivende hypoglykemi 1-2 timer etter måltider. Standard oral glukosebelastningstest (82.5 g glukose) viste en rask og betydelig insulinstigning med maksimalt nivå etter 60 minutter og påfølgende symptomgivende hypoglykemi med laveste målte verdi på 1.1 mmol/L etter 120 minutter. Under faste og etter inntak av et karbohydratfattig måltid (26 % av kaloriinnholdet fra

karbohydrater), ble det ikke observert noe fall i serum glukose. Måltidet (mixed meal) bestod av 55 g rugbrød, 30 g kokt skinke, 5 g margarin og to kokte egg med tilsvarende kaloriinnhold som ble gitt ved glukosebelastningen (347 kcal).

#### DIETT SOM BEHANDLINGALTERNATIV

Vi anbefalte pasienten en spesialtilpasset diett med lavt innhold av raskt absorberbare karbohydrater for å normalisere den postprandiale insulinresponsen. Etter oppstart av dietten har hun ikke hatt symptomgivende hypoglykemi. Ett år senere rapporterte hun at hennes diett bestod av seks måltider daglig med grovt brød, egg, skinke, kjøtt, fisk,

kylling og grønnsaker. Hun spiste lite frukt og verken pasta, sauser, ost, syltetøy, kaker eller søtsaker.

#### KONKLUSJONER

Postprandial hyperinsulinemisk hypoglykemi er en senkomplikasjon som kan ses etter fedmekirurgi. Årsaken til patologisk økt insulinrespons og hypoglykemi hos enkelte pasienter etter fedmekirurgi er bare delvis kjent, men har sammenheng med en patologisk insulinrespons relatert til gastrisk dumping. Foreslåtte mekanismer er økt inkretinrespons fra tarm, hypertrofi av de insulinproduserende cellene i pancreas (nesidioblastose) og bedret insulinsensitivitet etter vekttapet. Hos vår pasient kan redusert glukoneogenese og patologisk insulinomsetning i lever grunnet leversvikt tenkes å bidra. En diett med lavt innhold av raskt absorberbare karbohydrater kan normalisere den postprandiale insulinresponsen og bedre tilstanden ●

Aasheim ET, Frigstad SO, Søvik TT, Birkeland KI, Haukeland JW. Hyperinsulinemic hypoglycemia and liver cirrhosis presenting after duodenal switch: a case report. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. Doi:10.1016/j.soard.2009.11.007. In press. For full referanseliste vises til originalartikkel.

## c Januvia «MSD»

Antidiabetikum.

ATC-nr.: A10B H01

**T TABLETTER, filmdrasjerte 100 mg:** Hver tablett inneholder: Sitagliptinofosfatmonohydrat 100 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Gult og rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).

**Indikasjoner:** Behandling av diabetes mellitus type 2 for å bedre glykemisk kontroll. Som *monoterapi* hos pasienter som ikke er adekvat kontrollert med diett og fysisk aktivitet alene og metformin er uhensiktsmessig pga. kontraindikasjoner eller intoleranse. Som *oral kombinasjonsbehandling:* Med metformin når diett og fysisk aktivitet sammen med metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. Med sulfonylurea når diett og fysisk aktivitet sammen med høyeste tolererte dose av sulfonylurea alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og når metformin er uhensiktsmessig pga. kontraindikasjoner eller intoleranse. Med PPAR $\gamma$ -agonist (f.eks. tiazolidindion) når bruk av PPAR $\gamma$ -agonist er hensiktsmessig og når diett og fysisk aktivitet sammen med en PPAR $\gamma$ -agonist alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. Som *oral trippelbehandling:* I kombinasjon med sulfonylurea og metformin når diett og fysisk aktivitet sammen med begge disse preparatene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. I kombinasjon med PPAR $\gamma$ -agonist og metformin når bruk av PPAR $\gamma$ -agonist er hensiktsmessig og når diett og fysisk aktivitet sammen med begge disse preparatene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. Januvia er også indisert i tillegg til insulin (med eller uten metformin) når diett og fysisk aktivitet sammen med stabil dose insulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

**Dosering:** 100 mg 1 gang daglig. Når sitagliptin brukes i kombinasjon med metformin og/eller en PPAR $\gamma$ -agonist, bør dosen av metformin og/eller PPAR $\gamma$ -agonist opprettholdes, og sitagliptin bør tas samtidig. I kombinasjon med sulfonylurea, kan en lavere dose av sulfonylurea vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. Kan tas med eller uten mat. **Nyresvikt:** Ingen dosejustering er påkrevd ved mild nyresvikt (kreatininclearance (CICR)  $\geq$ 50 ml/minutt). Sitagliptin anbefales ikke ved moderat eller alvorlig nyresvikt. **Levervikt:** Ingen dosejustering er påkrevd ved mild eller moderat leversvikt. Sitagliptin er ikke undersøkt ved alvorlig leversvikt. **Eldre:** Ingen dosejustering er påkrevd. Det foreligger begrensede sikkerhetsdata hos pasienter  $\geq$ 75 år, og forsiktighet må utvises. **Barn og ungdom:** Anbefales ikke til barn  $<$ 18 år, da effekt og sikkerhet ikke er klarlagt.

**Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.

**Forsiktighetsregler:** Bør ikke brukes ved diabetes mellitus type 1 eller ved behandling av diabetisk ketoacidose. Ved bruk av sitagliptin i kombinasjon med legemidler som er kjent for å forårsake hypoglykemi, som f.eks. sulfonylureapreparater, bør en lavere dose av sulfonylureapreparatet overveies for å redusere risikoen for hypoglykemi. Bruk av sitagliptin i kombinasjon med insulin er ikke tilstrekkelig undersøkt. Bør ikke brukes ved moderat eller alvorlig nyresvikt pga. begrenset erfaring. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner er rapportert, inkl. anafylaksi, angioødem, grov avskalling av huden inkl. Stevens-Johnsons syndrom. Disse reaksjonene har inntruffet i løpet av de 3 første månedene etter behandlingsstart og i noen tilfeller etter første dose. Ved mistanke om en overfølsomhetsreaksjon, avsluttes behandlingen, andre potensielle årsaker for hendelsen vurderes og alternativ behandling initieres. Pasienter som opplever svimmelhet eller søvnighet, bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

**Interaksjoner:** Effekt av andre legemidler på sitagliptin: Liten risiko for klinisk relevante interaksjoner. Klinisk relevante interaksjoner med p-glykoproteinhemmere (som f.eks. ciklosporin) forventes ikke. Risiko for klinisk relevante interaksjoner med OAT3-hemmere anses å være liten in vitro. Det er mulig at potente CYP 3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromycin) kan endre farmakokinetikken til sitagliptin ved alvorlig nyresvikt eller «end-stage renal disease». Effekt av sitagliptin på andre legemidler: Gir ikke relevante endringer i farmakokinetikken til metformin, glibenklamid, simvastatin, rosiglitazon, warfarin eller perorale antikonseptiva, noe som viser liten tilbøyelighet til å forårsake interaksjoner med substrater av CYP 3A4, CYP 2C8, CYP 2C9 og organisk kationtransportør (OCT). Gir en liten økning i plasmakonsentrasjonen for digoksin. Ingen dosejustering av digoksin

anbefales, men pasienter med risiko for digoksinforgiftning bør monitoreres ved samtidig bruk.

**Graviditet/Amming:** *Overgang i placenta:* Ikke tilstrekkelige data ved bruk hos gravide. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye doser. Bør ikke brukes under graviditet. *Overgang i morsmelk:* Ukjent. Går over i morsmelk hos dyr. Bør ikke brukes av ammende.

**Bivirkninger:** I kombinasjon med metformin: *Vanlige ( $\geq$ 1/100 til  $<$ 1/10):* Gastrointestinale: Kvalme. *Mindre vanlige ( $\geq$ 1/1000 til  $<$ 1/100):* Gastrointestinale: Smerte i øvre abdomen, diaré. Nevrologiske: Somnolens. Øvrige: Reduksjon i blodglukose. I kombinasjon med sulfonylurea: *Vanlige ( $\geq$ 1/100 til  $<$ 1/10):* Metabolske: Hypoglykemi. I kombinasjon med metformin og sulfonylurea: *Vanlige ( $\geq$ 1/100 til  $<$ 1/10):* Gastrointestinale: Forstoppelse. Metabolske: Hypoglykemi. I kombinasjon med pioglitazon: *Vanlige ( $\geq$ 1/100 til  $<$ 1/10):* Gastrointestinale: Flatulens. Metabolske: Hypoglykemi. Øvrige: Perifert ødem. I kombinasjon med metformin og rosiglitazon: *Vanlige ( $\geq$ 1/100 til  $<$ 1/10):* Gastrointestinale: Diaré, oppkast. Nevrologiske: Hodepine. Metabolske: Hypoglykemi. Øvrige: Perifert ødem. Etter markedsføring: Ukjent frekvens: Overfølsomhetsreaksjoner inkl. anafylaksi, angioødem, utslett, urticaria, kutan vaskulitt, grov avskalling av huden inkl. Stevens-Johnsons syndrom, pankreatitt.

**Overdosering/Forgiftning:** Enkelt doser på opptil 800 mg er vanligvis godt tolerert. Ingen erfaring med doser  $>$ 800 mg. Ved doser opptil 600 mg pr. dag i perioder opptil 10 dager og 400 mg pr. dag i perioder opptil 28 dager, er ingen doserelaterte bivirkninger observert. *Behandling:* Vanlige støttetiltak, f.eks. fjerning av uabsorbert materiale fra fordøyelseskanalen, klinisk monitorering (inkl. elektrokardiogram) og ev. iverksettning av støttebehandling hvis nødvendig. Dialyseres bare i liten grad. Forlenget hemodialyse kan vurderes hvis dette anses klinisk egnet. Se Giftinformasjonens anbefalinger A10B H01 side d.

**Egenskaper:** *Klassifisering:* Antihyperglykemisk middel i klassen dipeptidylpeptid-dase-4 (DPP-4)-hemmere. *Virkningsmekanisme:* Hindrer hydrolysering av inkretinhormoner via enzymet DPP-4 og øker derved plasmakonsentrasjonene av de aktive formene av inkretinhormonene, glukagonlignende peptid-1 (GLP 1) og glukoseavhengig insulinotrop peptid (GIP). Inkretinhormoner frigjøres fra tarmen og øker som respons på et måltid. Ved normale og forhøyede blodsukkernivåer øker GLP 1 og GIP-biosyntesen, og frigjøringen av insulin. I tillegg senker GLP 1 glukagonsekresjonen. Normal glukagonrespons på hypoglykemi svekkes ikke. Hos type 2-diabetikere med hyperglykemi gir dette lavere HbA1C og lavere fastende og postprandiale glukosekonsentrasjoner. *Absorpsjon:* Raskt. Maks. plasmakonsentrasjon etter 1-4 timer. Absorpsjonen påvirkes ikke av mat. Absolutt biotilgjengelighet 87%. *Proteinbinding:* 38%. *Fordeling:* Distribusjonsvolum ca. 198 liter. *Halveringstid:* Ca. 12,4 timer. *Metabolisme:* Begrenset. Hovedsakelig via CYP 3A4 med bidrag fra CYP 2C8. *Utskillelse:* 79% uendret i urinen.

**Pakninger og priser:** 28 stk. (blister) kr 460,50. 98 stk. (blister) kr 1524,30.

*Refusjonsberettiget bruk:* Behandling av type 2 diabetes mellitus.

Refusjonskode: ICPC: T90, Diabetes ikke-insulinavhengig (170, 172). ICD: E11 Diabetes mellitus type II (170, 172). Vilkår: 170 i) Refunderes kun som kombinasjonsbehandling med metformin eller sulfonylurea til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll med metformin og sulfonylurea, eller som av tungtveiende medisinske grunner ikke kan bruke metformin eller sulfonylurea, og ii) kun til pasienter som ikke bør bruke insulin på det nåværende tidspunkt. 172 Oppstart av behandling skal kun skje i samråd med spesialist i indremedisin, eller sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet

**Sist endret:** 27.11.2009

FOR PASIENTER MED TYPE 2-DIABETES\*

**NYHET!**

**NÅ PÅ BLÅ  
RESEPT! \*\***

FOLKETRYGDEN  
Rekvisisjon – viktige legemidler,  
næringsmidler og medisinsk  
forbruksmaterieil

Navn, fødselsnummer (11 siffer), kjønn og adresse

For legen

Preparat/produkt, virkestoff, styrke, mengde, bruksområde, dosering.

Resept fra sykehus

Januvia 100 mg 98 tbl.  
mot diabetes 2, 1 tablett daglig

For apoteket/b  
Følgende interve  
for at utlevering k  
blå resept:

**\*\*Refusjonsberettiget bruk:**

Behandling av type 2 diabetes mellitus.

Refusjonskode: ICPC: T90, diabetes ikke-insulinavhengig, 170, 172. ICD: E11, diabetes mellitus type 2, 170, 172.  
Vilkår: 170 i) Refunderes kun som kombinasjonsbehandling med metformin eller sulfonylurea til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll med metformin og sulfonylurea, eller som av tungtveiende medisinske grunner ikke kan bruke metformin eller sulfonylurea, og ii) kun til pasienter som ikke bør bruke insulin på det nåværende tidspunkt. 172 Oppstart av behandling skal kun skje i samråd med spesialist i indremedisin, eller sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet.

Søknad om individuell refusjon er sendt NAV Helsestjenesteforvaltning, dato: \_\_\_\_\_  
For legen

**Jeg attesterer at pasienten har behov for langvarig behandling. Sykdom og preparat oppfylder vilkår for refusjon etter:**

§ 2

§ 3a

§ 3b

§ 4

§ 5 punkt \_\_\_\_\_

§ 6 punkt \_\_\_\_\_

Refusjonskode (skal fylles ut når § 2 benyttes):

(ICD) \_\_\_\_\_ / (ICPC) **T90**

\*§§ 3a, 3b og 6 krever gyldig vedtak fra NAV  
Navn, ID-nummer, yrke/spesialitet og adresse

Dato, signatur og stempel

Sev AS 3.000.000 02-2008

### Før forskrivning, vennligst se fullstendig preparatomtale.

\* JANUVIA er indisert for behandling av diabetes mellitus type 2 for å bedre glykemisk kontroll. *Som monoterapi* hos pasienter som ikke er adekvat kontrollert med diett og fysisk aktivitet alene og metformin er uhensiktsmessig pga. kontraindikasjoner eller intoleranse. *Som oral kombinasjonsbehandling:* Med metformin når diett og fysisk aktivitet sammen med metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. Med sulfonylurea når diett og fysisk aktivitet sammen med høyeste tolererte dose av sulfonylurea alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og når metformin er uhensiktsmessig pga. kontraindikasjoner eller intoleranse. Med PPAR $\gamma$ -agonist (f.eks. tiazolidindion) når bruk av PPAR $\gamma$ -agonist er hensiktsmessig og når diett og fysisk aktivitet sammen med en PPAR $\gamma$ -agonist alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. *Som oral trippelbehandling:* I kombinasjon med sulfonylurea og metformin når diett og fysisk aktivitet sammen med begge disse preparatene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. I kombinasjon med PPAR $\gamma$ -agonist og metformin når bruk av PPAR $\gamma$ -agonist er hensiktsmessig og når diett og fysisk aktivitet sammen med begge disse preparatene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. JANUVIA er også indisert i tillegg til insulin (med eller uten metformin) når diett og fysisk aktivitet sammen med stabil dose insulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

JANUVIA er kontraindisert hos pasienter med overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

JANUVIA bør ikke brukes ved graviditet og amming samt av barn <18 år.

Når JANUVIA brukes i kombinasjon med sulfonylurea, kan en lavere dose av sulfonylurea vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi.

Pasienter med moderat til alvorlig nyresvikt bør ikke behandles med JANUVIA på grunn av begrenset erfaring.

Se preparatomtale for oversikt over rapporterte bivirkninger.

Én gang daglig   
**Januvia**<sup>®</sup>  
(sitagliptin, MSD)

**Øker inkretinnivået.  
Bedrer fysiologisk kontroll.**



MSD (Norge) AS, Postboks 458 Brakerøya, 3002 Drammen, telefon 32207300, telefaks 32207310.  
JANUVIA er et registrert varemerke tilhørende Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.  
Copyright © 2007 Merck & Co., Inc. All rights reserved. 03-2010-JAN-2009-SCAN(NO)-4664-RI

# En oppfordring og en beklagelse!

Hanne Thürmer



Mange av dere har fanget opp at spesialitetskomitéen i generell indremedisin skal oppnevnes for en ny periode. De av dere som har lagt inn riktig e-postadresse på "min side" eller

i e-post til [register@dnlf.no](mailto:register@dnlf.no) har fått gjentatte oppfordringer om å foreslå gode indremedisinere til disse viktige vervene. Nå har vi endelig nesten fått på plass en villig og dyktig komité, men jeg vil likevel beklage at vi ikke har klart å rekruttere bredere geografisk og å få med flere kvinner. I neste nummer kommer navnene på medlemmene i den endelige komiteen.

Legeforeningen har mange oppgaver på vegne av fellesskapet, og det å sikre utdanningen av nye dyktige indremedisinere er viktig for oss alle. Komitéen består av 5

faste og 3 vara-representanter, hvorav Ylf velger en fast og en vara.

Ja – jeg vet at du har mye å gjøre, og at de som viser engasjement for lengst har fått verv og oppgaver lokalt og i spesialforeningene. Men nye indremedisinere må "lages" og de må "lages godt". En dyktig komité er legeforeningens rådgiver i forhold til utdanning. Komitéen avgir innstilling før kursprogram, avdelinger og kandidater godkjennes. Legeforeningens sekretariat stiller med støtte, og heldigvis fortsetter dyktige og ryddige indremedisinere fra forrige komité videre. De som har vært med en stund sier det er hyggelig og nyttig å besøke ulike sykehus og treffe kandidater under utdanning. Møtene gir også faglig innsikt – så her er det mange gode grunner til å melde seg ved neste møtene, via e-post, så det er ikke unødvendig bruk av tid på møter heller.

Vi har heldigvis i denne omgang svært gode kandidater på plass.

For å øke interessen vil både de med lederoppgaver og den som tar sekretær oppgaver kunne påregne godtgjøring fra foreningen. Hvis noen av dere kunne tenke framover mot neste runde er det lov å signalisere eller foreslå medlemmer. Både Helse Nord og Midt utfordres spesielt ved senere anledninger. Hermed er frøet sådd, og så håper jeg det blir litt lettere å finne folk også til de mange andre komitéer, arbeidsgrupper, høringer og faglige aktiviteter som Norsk indremedisinsk forening blir invitert til. Her er det stort sett bare å melde sin interesse når e-poster sendes ut i nettverket. Jeg tror det er viktig at norske indremedisinere engasjerer seg og bidrar med sin brede faglige innsikt og sine nettverk. Da kan vi være med å skape et bedre helsevesen ●

Spennende internasjonalt kurs i generell indremedisin.  
Norske indremedisinere kan delta med støtte fra NIF.

Meld interesse  
før 15. april  
2010!

## EUROPEAN SCHOOL OF INTERNAL MEDICINE

Venue: University of Sussex,  
Brighton, England

Dates: Sunday 4th July to  
Saturday 10th July 2010

<http://www.esim2010.org/>

Supported by the  
Royal College of  
Physicians London  
[www.rcplondon.ac.uk](http://www.rcplondon.ac.uk)



Fire norske deltakere kan delta på "the European School of Internal Medicine", med støtte til fra Norsk Indremedisinsk forening. Frist for å vise interesse er **15 april**, så rekker vi å melde på til fristen **30th April 2010**.

Meld interesse til **hanne.thurmer@live.no** – og spre nyheten til andre som kan være aktuelle!!

Se også hjemmesiden til ESIM. Additional information will be added to the website in the near future. Please contact Janet if you have any questions.



# European School of Internal Medicine 2009

European School of Internal Medicine arrangerer årlig kurs for europeiske leger innen utdanning i indremedisin. Kurset ble i 2009 holdt i Greenwich, London og omtales her av 2 av de norske deltakerne.

Karen Roksund Hov og Beate Sørslett



Det årlige ukeskurset til European School of Internal Medicine (ESIM, [www.esim.org](http://www.esim.org)) ble startet i Alicante, Spania, i 1997 av Professor Jaime Merino, daværende president

i European Federation for Internal Medicine (EFIM, [www.efim.org](http://www.efim.org)) – den europeiske sammenslutningen for indremedisin. Målet med ESIM var tosidig: Å sørge for et spennende faglig program fokusert på fremskritt innen indremedisinen, og å skape et møtepunkt for unge indremedisinere i spesialisering over hele Europa.

Skolen var vellykket og ble gjennomført årlig i Spania til og med 2005, etterfulgt av tre år i Portugal. I år ble ESIM for første gang holdt i London. Det ble en uforglemmelig uke fylt med engasjerende faglig innhold og et hyggelig, variert sosialt program.

## GREENWICH

Vi var 73 indremedisinspirer fra 29 land (Europa, New Zealand, Canada, Marokko, Armenia og Israel) som møttes i Greenwich, sørøst i London. Med støtte fra Norsk indremedisinsk forening var vi to deltagere fra Norge (ESIM er helt legemiddelindustrifritt!). Selve skolen foregikk i de historiske omgivelsene til Sir Christopher Wren's Naval College i Greenwich. Den vakre campusen ligger like ved Themsen (på sørbredden), i hjertet av historiske Greenwich. Greenwich ligger der øst møter vest i "the Meridian Line", og har en sjarmerende atmosfære. Innlosjeringen var på studenthjemmet Cutty Sark Residence i gangavstand fra campus. Vi ble tatt vel

imot og fikk utrolig god oppfølging hva alle praktiske formål gjelder.

## GODT FAGLIG PROGRAM

Kurset strakk seg over en uke i begynnelsen av september – med 6 kursdager og 2 reisedager. Det faglige programmet var variert og spennende. Forelesninger ble holdt om alt fra "Professional issues in Internal Medicine" og "Teaching Skills", til "Managing Sepsis Effectively" og "What is the meaning of Positive ANA".

Det var Clinico-Pathological Conferences hvor vi fikk diskutere utredning, diagnostisk tankegang og behandling av visse kliniske problemstillinger – med fokus på likheter og ulikheter mellom landene. Hvilke rutiner har man for håndtering av akutt hjerteinfarkt? Akutt hjerneslag? Hvordan er tilgangen på diagnostisk verktøy (MR etc)?

Alle landene måtte presentere et "Clinical Case". Dette ga også gode muligheter for å diskutere ulik håndtering, ulike forekomst av (sjeldne) sykdommer og hvor bredt man arbeider diagnostisk.

I tillegg hadde vi gode Workshops og debatter hvor diskusjonene gikk heftig omkring tema som arbeidstid (blir man en dårligere lege av å ha regulert arbeidstid til max 48 timer per uke i gjennomsnitt? Bli man et dårligere menneske? Hvordan påvirker dette pasientsikkerheten?), lege-rollen (kan man gå ut/inn av legerollen etter endt arbeidstid? Hva slags atferd er akseptabel/ikke akseptabel for leger mtp. rusbruk, mediaprofilering og som rollemodell?). Denne type diskusjoner ga friske innspill i forhold til samme problem-

stillinger hjemme – og kanskje en følelse av at vi i grunnen er ganske heldige som får arbeide i det "beryktede" norske helsevesen?

## LITT AV LONDON

Etter diskusjonene og foredragene var det god tid til sosial omgang med de andre deltagerne. Det var BBQ, pubtreff, fritid i sentrale London, inkludert shopping. Onsdag var "fridag" og vi dro alle på guidet båttur på Themsen.

Fredag var det felles utflukt til Royal College of Physicians (en tradisjonsrik fagmedisinsk legeförening). Det var en spennende dag hvor vi fikk møte flere britiske unge indremedisinere, hadde gode forelesninger (for eksempel obstetrisk medisin for indremedisinere) og diskusjoner. Og der stemningen ellers under ESIM var nokså uformell (nesten overraskende til å være i England), så fikk vi klar beskjed om ikke å kle oss "casual" her. Likevel ble kvelden avrundet med en svært livlig festmiddag, som vi ikke glemmer med det første.

Innen kursets siste dag var det mange som syntes de sosiale aspektene ved uken var vel så verdifulle som de faglige – og det ble nok passende avsluttet med en kjempeflott fest på Trafalgar Pub, en klassisk pub i Greenwich. Mange av deltagerne vil holde kontakten og det ble blant annet opprettet en Facebookgruppe for å gjøre dette enklere.

## NOE FOR DEG?

ESIM vil bli holdt igjen neste år – og undertegnede vil helt klart anbefale de som har mulighet til å søke- for dette er verdifullt! ●



## Presentasjon av styret i Norsk indremedisinsk forening

### Hanne L. Thürmer



Hanne Thürmer er indremedisiner, epidemiolog og kardiolog. Jeg jobber som overlege på en generell indremedisinsk avdeling, ved Sykehuset Telemark, Notodden sykehus. Jeg ble cand. med. i 1987 og dr.med. i 1993. Veien til spesialitetene gikk gjennom Notodden sykehus, Buskerud Sentralsykehus, Rikshospitalet og St. Olavs Hospital. Medlem i NIF styret 2008, og valgt som leder fra 2010.

Som overlege på en "udelt" avdeling på et lokalsykehus er jeg med i et team av leger med supplerende kunnskap. Dyktige LIS leger er de "bredeste" av oss, og hjelper hele tiden til å holde oss generelt oppdatert, bl.a. ved hjelp av sine grunnkurs. NIF bør våkent følge

med på utdanning av generelle indremedisinere slik at vi utdanner dyktige generalister. Grunnkursene og krav til rotasjon mellom ulike avdelinger er et viktig "lim" som holder generell indremedisin sammen som fag. Selv om jeg bruker mest tid på kardiologi, må hele bredden i faget indremedisin stadig brukes for å hjelpe pasienten. Eldre pasienter har sjelden bare en sykdom fra et organsystem!

NIF som forening for både forholdsvis ferske LIS-leger i rotasjon og drevne grenspesialister har unike muligheter. Den faglige bredden som komplementær til en stadig økende spesialisering synes jeg er en viktig innfallsvinkel. Spesialisering er viktig, men har en iboende fragmentering som ulempe. Generell kunnskap er samlende, men kan bli overflattisk. I dette spenningsfeltet håper jeg NIF kan bidra til refleksjon og dynamikk. Pasienter og fastleger har behov for både grenspesialister og generelle integrerende spesialister.

### Knut E.A. Lundin



#### PERSONLIG

Født 1958. Vokst opp i Oslo, bor på Korsvoll i Oslo. Gift med Ellen Paulsen, økonom og adm. dir. i et underkonsern i A-pressen. Vi har to jenter på henholdsvis 15 og 18 år.

#### FAGLIG

Studerte i Oslo etter å ha samlet poeng i tre år. Utdannet 1980-1986. Stipendiat på Rikshospitalet 1986-1989, disputerte for doktorgraden 1990. Har fortsatt å forske og har mer enn 100 publikasjoner, de fleste om immunologi ved cøliaki. Begynte med indremedisin i 1993, først på Rikshospitalet, deretter Ullevål SH fra 1995 til 1999. Spesialist i indremedisin i 2000 og i fordøyelsessykdommer i 2001. Fra 1999

ansatt på Rikshospitalet og arbeider nå på Gastro undersøkelse, Klinikk for spesialisert medisin og kirurgi, Oslo Universitetssykehus. Fellow i American College of Physicians og Honorary Fellow i European Federation of Internal Medicine.

#### LEGEFORENINGSVERV OG -VISJON

Alltid vært engasjert i Legeforeningen. Ylf tillitsvalgt og Landsrådsrepresentant i tiden på Ullevål. I styret i Oslo Legeforening i flere år. I styret for Norsk Indremedisinsk forening, som leder fra til 2003-2009. I en årrekke med i Legeforeningens Landsstyre. Har alltid ment at indremedisinen er det bærende faget i sykehusene og at fagets og våre pasienters interesser burde være mer i fokus innen utviklingen av helsevesenet. Og ment at de medisinske fag burde samlet seg i et sterkt og tydelig Norsk indremedisinsk forening.

### Cathrine M. Lofthus



Jeg ble cand.med. i 2000 og har arbeidet innenfor fagområdet indremedisin/endokrinologi som lege i spesialisering og stipendiat, sist ved Oslo universitetssykehus, Aker. I 2008 disputerte jeg for den medisinske doktorgrad innenfor fagområdet osteoporose, og er fortsatt aktiv innenfor dette forskningsfeltet.

Gjennom mitt arbeid med endokrinologi og osteoporose i særdeleshet har jeg tydelig sett behovet for indremedisinen som et sterkt og helhetlig fag. Da jeg ble spurt om å sitte i styret i Norsk indremedisinsk forening

i 2006 takket jeg derfor ja til dette. Norsk indremedisinsk forening har en viktig oppgave med å styrke indremedisinen innenfor dagens sykehusstruktur.

For tiden arbeider jeg som prosjektansvarlig for "Dag 2" ved Oslo universitetssykehus. "Dag 2" er betegnelsen for det tidspunkt hvor alle enhetene som nå utgjør Oslo universitetssykehus skal begynne å fungere som ett integrert sykehus, og hvor man kan påbegynne flytting av funksjoner, faggrupper og pasienttilbud. I denne betydelige omstrukturering av Oslo-sykehusene er det viktig at pasienten med de vanlige indremedisinske sykdommer ivaretas. Jeg ser derfor frem til videre arbeid for faget indremedisin i det nye styret i Norsk indremedisinsk forening.

## Steinar Madsen



Steinar Madsen ble utdannet lege i 1981. Siden 2000 har han vært avdelings- overlege ved Statens legemiddelverk og privatpraktiserende spesialist i indremedisin og hjertesykdommer. Han har tidligere arbeidet ved Universitetet i Oslo, Sykehuset Asker og Bærum og Rikshospitalet.

Han har lang fartstid i NIF som leder av Høstukekomiteen fra 1992 og senere som styremedlem og leder i en periode.

-Jeg er særlig opptatt av forholdet mellom generell indremedisin og spesialisert indremedisin. Utviklingen går i retning at alle indremedisinere blir mer spesialiserte. Faren ved dette er at en ikke har blikk for helheten i indremedisinen.

-En stor utfordring blir også eldrebølgen vi nå ser begynnelsen på. Selv om Eldres helsetilstand blir stadig bedre, vil de fleste etter

hvert få alvorlige sykdommer. Det betyr et større behov for generell indremedisin og et større behov for indremedisinske sykehussenger. Endringene i sykehusstrukturen vil fort medføre press på indremedisinske avdelinger. Antallet beboere i alders- og sykehjem vil øke. Her bør generell indremedisin kjenne sin besøkelsestid og bidra til fullverdig helsetjeneste for disse pasientene.

-Ellers vil jeg slå et slag for privat indremedisinpraksis som et verdifullt tilskudd til sykehusmedisinen. Jeg var spent på hvordan det ville være å forlate sykehuset til fordel for privat praksis. Det har for meg vært en positiv opplevelse. Det er tilfredsstillende å følge opp pasientene over lang tid og bli godt kjent med dem. Det gir trygghet for pasientene og samtidig effektiv praksis.

-NIF har en viktig oppgave når det gjelder å arbeide for at alle indremedisinere i Norge har det generelle kunnskapsgrunnlag som trengs for å være en god indremedisiner – uansett hva man arbeider med innen dette omfattende faget.

## Ole Kristian Haug Furulund



Ole Kristian Haug Furulund, er lege i spesialisering, som snart er ferdig med indremedisin og geriatri. For tiden jobber jeg i B-grens vikariat i nyremedisin på Oslo Universitetssykehus, Ullevål. Forut for dette har jeg jobbet ved gastromedisin og lungemedisin ved Sykehuset Østfold Fredrikstad, hjertemedisin ved Sykehuset Buskerud HF og på hjerte, geriatri og Dialysen på Aker Universitets-sykehus. Har sideutdanning i patologi fra Aker.

Jeg har vært styremedlem i Norsk Indremedisinsk Forening siden 2003 og vært web-redaktør gjennom flere år. Ellers har jeg

vært hovedtiltsvalgt for Yngre Legers Forening på Aker i 4 år, Landsstyredelegat i fjor mv.

Faglig sett er jeg interessert i "den brede indremedisinen". De alvorlig syke pasientene med mange samtidige sykdommer og høy alder kan være medisinsk utfordrende. Det er viktig å finne gode løsninger og terapiopplegget må individualiseres..

Etterhvert som tiden har gått, og jeg har lært mer, har jeg fått øynene opp for nyremedisin, som jeg oppfatter som det mest spennende og sammensatte faget i indremedisin. Jeg er derfor glad for å ha fått begynne på nyreavdelingen på Ullevål.

## Anette Løken Eilertsen



Anette Løken Eilertsen, er lege i spesialisering og har vært styremedlem i Norsk Indremedisinsk Forening siden 2007. Jeg er for tiden ansatt i B-grenstilling ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål, og er tilknyttet avdeling for blodsykdommer. Jeg har nylig forsvart min doktorgrad som handler om risiko for blodpropp ved bruk av østrogener.

Jeg har i flere år undervist legestudenter i Oslo i generell indremedisin og har erfart at de fleste pasientene, selv på universitetsklinikker, har problemstillinger som krever solide kunnskaper i generell indremedisin. Jeg synes at alle leger, uansett fag, bør ha gode kunnskaper i indremedisin og at faget bør fortsette å være et meget sentralt i utdanningen av fremtidens leger.

Noen sier man "må grave bredt for å komme dypt" - og det tror jeg spesielt gjelder for det indremedisinske fagfeltet. Jeg jobber nå på avdeling for blodsykdommer og erfarer der hvor viktig det er for grenspesialistene å ha bred indremedisinsk forankring. Hematologiske pasienter krever kunnskaper i og tett samarbeid med alle de andre indremedisinske fagfeltene, kanskje spesielt infeksjons-, nyre-, og gastromedisin.

Jeg synes indremedisinen er utfordrende siden den krever utholdenhet og kløkt i kompliserte utredninger - og at indremedisinen er spennende med akuttmedisinske situasjoner som krever høy grad av besluttsomhetsdyktighet. Det er en viktig oppgave for NIF å bidra til at leger i indremedisinsk vaktjeneste har gode oppdaterte forskningsbaserte kunnskaper i akuttmedisin, og at vi føler oss kompetente til å håndtere akuttmedisinske situasjoner.

## Presentasjon av styret i Norsk indremedisinsk forening

### Bjørn Jørgensen



Bjørn Jørgensen er indremedisiner og kardiolog. Overlege på akuttmedisinsk seksjon, Bærum sykehus. Cand.med i 1989 og dr.med. i 2000. Har tidligere jobbet på Med.avd. Ullevål sykehus, Diakonhjemmet, og Buskerud Sentral-sykehus og Rikshospitalet hjertemed.avd. Har sittet i NIF styret som varamedlem fra 2008 og fra i år som styremedlem.

Indremedisin er interessant og det eneste spesiale som krever kunnskap om "alle sykdommer". Det gir en

fantastisk bredde. Den faglige utviklingen har vært enorm og det er spennende og henge på i den grad man kan. Det er helt avgjørende med en samlende forening som kan bistå med det.

Viktig for meg er at Indremedisin er en felles plattform for alle grenspesialister og at de fleste pasienter i dag har flere sykdommer og tilstander som kreves faglig bredde. Norske sykehus er små med begrensede ressurser især i vaksammenheng som først og fremst krever indremedisinsk kompetanse. Den faglige bredden er spennende og må pleies for at man ikke skal bli for "snever" grenspesialist. Det er det som NIF må arbeide for samt å sørge for at vi har en indremedisinsk integritet.

### Rune Isene



Jeg er stipendiat ved Gastromedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus – Aker, hvor jeg arbeider med inflammatorisk tarmsykdoms epidemiologi i Europa. Jeg har permisjon fra en grenutdanningsstilling i gastroenterologi samme sted, og har jobbet i indremedisin siden 2001. Jeg har sittet i Høstmøtekomitéen siden 2007, og er leder av komiteen fra i år. Fra i år sitter jeg også i foreningens styre.

En bred kompetanse innen indremedisin er betydningsfullt for alle medisinere uansett grenspesialitet. Det er grunnlaget for god differensialdiagnostisk tenkning, og for adekvat ivaretagelse av de mange pasientene med mer enn én lidelse. Jo mer spesialiserte

grenretningene blir, jo større behov er det for et miljø hvor den generelle indremedisinen, og den brede medisinske tenkningen, ivaretas og formidles til grenmiljøene. Berettigelsen for Norsk indremedisinsk forening blir derfor etter mitt syn ikke mindre med tiden.

Det er mitt ønske for Høstmøtet at det skal fortsette å være en sentral og viktig arena for foreningens arbeid som formidlere. Vi skal kombinere nytte og aktualitet med en høy vitenskapelig og kunnskapsbasert standard. Jeg vil også ønske at vi i større grad skal favne og være av interesse for leger i spesialisering i indremedisin, som jo er de medisinske avdelingens typiske generalister – både i kraft av sin rotasjon mellom de ulike avdelinger, og ved å være i sykehusets akuttmedisinske førstelinje.

### Stephen Hewitt



Stephen Hewitt er ved å søke indremedisinsk spesialitet. Utdannet UiO 1994, og har etter turnus, arbeidet i almenpraksis og ved medisinske avdelinger på Lipidklinikken, Ahus Stensby, Lovisenberg Diakonale sykehus, Sykehuset Østfold Fredrikstad og Oslo Universitetssykehus Aker, og hatt noen engasjementer i samarbeid med Folkehelseinstituttet. Har tidligere vært YLF HTV og YLF

landsrådsdeltaker, og ass. redaktør i Indremedisineren siden oppstarten.

Indremedisin er et stort og krevende fag i seg selv. Utviklingen der faget blir mer og mer grenspesialisert er utfordrende for

hovedspesialiteten. De fleste vil i sine møter med pasientene uansett måtte ta stilling til problemstillinger også utenfor sin grenspesialitet. Det blir derfor viktig også å verne om hovedspesialitetens utvikling.

Representasjonen i styret følger funksjonen som medredaktør i Indremedisineren, og rollen er derfor først og fremst å følge sakene i styret. Tidsskriftet er foreningens talerør og skal tjene norske indremedisinere. Vårt primærmål er å være et fagtidsskrift med bidrag fra alle grenspesialiteter samt tilliggende spesialiteter. Det er også et mål å presentere andre nyheter og innslag som måtte være av interesse for miljøet. Tidsskriftet er ikke minst avhengig av bistand fra miljøene i det ganske land for å fange opp faglige temaer og andre nyheter.

Flere års forarbeide har nå resultert i et eget kurs i akuttmedisin for norske indremedisinere. Arrangørene skal ha honnør. Her følger rapport fra det første kurset som ble avholdt.”

Anette Løken Eilertsen



Akuttmedisin for indremedisinere er tema for et nytt kurs som er rettet mot leger i spesialisering og ferdige spesialister i indremedisin. Både Norsk Indremedisinsk Forening og

Spesialistkomiteen i Indremedisin har i flere år sett behov for et kurs i akuttmedisin - og det var klart for premiere i januar i år. Spesialistkomiteens leder Hans Olav Fadnes hadde kontaktet det akuttmedisinske miljøet ved Oslo universitetssykehus, Ullevål ved Professor Dag Jacobsen og Professor Kjetil Sunde. De hadde sammen tatt oppgaven med å sette sammen et faglig ambisiøst, engasjerende og praktisk nyttig program.

I løpet av to dager ble behandlingen av de vanligste akutte indremedisinske tilstander forelest og diskutert. Første dag var i hovedsak viet hjertestans og kardiologiske problemstillinger. Differensialdiagnostiske overveielser ved hjertestans ble drøftet og leddene i ”blålys-kjeden” ved STEMI ble presentert. Vi ble minnet om at indremedisinere bør beherske EKG - og at beta-blokkere har status som førstevalg ved frekvensreduksjon av atrieflimmer. Vi fikk høre om viktigheten av redistribusjon av væske ved hjelp av CPAP i behandling av lungeødem og at revaskularisering (PCI) og aortaballongpumpe (IABP) er sentralt i behandlingen av kardiogent sjokk. Effekten av væskebehandling ved ulike sjokk ble drøftet. Ved hjelp av kasuistikker diskuterte



vi diagnostiske utfordringer ved akutte medisinske pasienter; koma, sepsis og intoksikasjoner. Vi finner kun det vi leter etter.

Andre dag startet med et sepsissymposium hvor ulike fasetter ved sepsis ble drøftet; grunnleggende patofysiologi, bruk av SIRS kriteriene ved diagnose, hvordan de ulike mikroben presenterer seg klinisk og hvilke antibiotika som er ditt beste våpen. Videre fikk vi råd om diagnose og behandling ved andre alvorlige infeksjoner; målet er å ta diagnostiske prøver og starte behandling innen 20 minutter ved mistanke om meningitt.

Årsaker og behandling av akutt nyresvikt ble diskutert og vi ble minnet om det ”dødelige

triangel”; NSAIDS, ACE-hemmer/ATII-blokker og røntgenkontrast. Behandling av akutte GI- blødninger ble drøftet. Videre ble vi vist hvordan vurdering av anion-gap og osmolalt gap kunne være nyttig ved diagnostiske overveielser ved metabolsk acidose, koma, nyresvikt og intoksikasjoner. Kursets andre dag ble avsluttet med akuttmedisinske kasuistikker hvor vurdering av syre/base og elektrolytter var utfordringen.

Alle leger som jobber i indremedisinske avdelinger kommer i situasjoner hvor en får behov for å beherske behandling av akutt medisinske problemstillinger. Hva gjør du ved akutt respirasjonssvikt, koma eller mistanke om sepsis? ●


## Hvorfor melde seg inn i Norsk indremedisinsk forening?

**1. FOR Å HOLDE KONTAKT MED ANDRE LEGER**, både leger i spesialisering eller overleger innen det faglige miljø, møte andre som jobber innen samme fagfelt, etablere kontakter mv innen det faglige miljø.

**2. FOR Å HOLDE SEG FAGLIG OPPDATERT** ved å bli invitert med på nasjonale faglige kongresser. Norsk Indremedisinsk Forening (NIF) arrangerer f.eks. Høstmøtet en gang årlig hvor ulike relevante tema innen spesialiteten taes opp og gjennomgås av flinke fagfolk innen spesialiteten. Som medlem i NIF, får du invitasjon og gratis adgang til å delta på konferansen. Bladet Indremedisineren tilsendes fire ganger i året.

**3. FOR Å FÅ MULIGHET TIL Å REISE PÅ INTERNASJONALE FAGLIGE KONFERANSER** innen spesialiteten indremedisin. Medlemmer av NIF kan f.eks. søke om å få reise på European Summer School of Internal Medicine som arrangeres en gang årlig et sted i Europa, og medlemmer kan få dekket reise og opphold. Det gir også en god anledning til å stifte internasjonale bekjentskaper.

**4. VÆRE MED Å PÅVIRKE.** NIF er bransjens talerør mot offentlige myndigheter og politikere. Sakene som tas opp har betydning for egen arbeidssituasjon. At flest mulig medlemmer står bak, har selvfølgelig stor betydning for at vi skal få tilfredstilt våre ønsker og krav.



Intervju med  
May-Lisbeth  
Ohnstad

# Med hjertet på rette stedet

May-Lisbeth Ohnstad har i 20 år gjort en imponerende innsats som instruktør og trener for hjertepasienter ved Krokeidesenteret i Fana, Bergen. Hun har vært en utrettelig pådriver for at disse pasientene skal få bedret både sin fysiske og mentale styrke. Indremedisineren tok kontakt med May-Lisbeth for å høre nærmere om arbeidet hennes.

Svein Ødegaard, Redaksjonen

*Du har arbeidet i 20 år med pasienter med hjertelidelser, de fleste med utført hjerteoperasjon eller stentbehandling.*

*Hva fikk en ung kvinne på 34 år den gang til å ta et slik valg?*

-Jeg begynte som lærer i kroppsøving, norsk og engelsk tidlig på 80-tallet ved det som den gang het Krokeide yrkesskole. Så ble det hjerterehabiliteringskurs fordi en av fysioterapeutene sluttet i 1990, en avgjørelse jeg aldri har angret på.

*Hvilken bakgrunn har du utdanningsmessig?*

-Jeg gikk et år på idrettslinjen på Voss folkehøgskole, senere ble det Norges idretts-høgskole og deretter utdanning til allmennlærer ved Lærershøgskolen i Bergen.

*Hvordan ser ukeprogrammet ditt ut?*

-I min 100% stilling ved Krokeidesenteret, brukes 60% til trening ved hjerterehabiliteringskursene og 40% til arbeid med elever som deltar i et skoleopplegg med tanke på omskolering. I tillegg arbeider jeg 3,5 kvelder i uken frem til kl. 21 med opptrening av hjertepasienter i LHL's regi.

*Pasientene er ganske ulike. Hvordan tilpasser du treningen?*

-Alle må gjennomgå et fireukers rehabiliteringskurs før de begynner å trene på kveldskursene. Mange fortsetter i årevis på disse kursene, noen har gått der i 20 år! Det er fantasisk å se hvilken innsatsvilje og disiplin mange viser. De kommer hver uke, år etter år.

*Mange er ganske usikre når de møter deg for første gang, de har jo "møtt veggen" og har ofte hatt betydelige helsemessige, sosiale, økonomiske og yrkesmessige påkjenninger. Jeg har hørt at du har en spesiell evne til å styrke enkeltindividets tro på seg selv. Hvordan er oppskriften på dette?*

-Jeg har lett for å få kontakt med mennesker. Jeg legger stor vekt på å oppmuntre, gi tilbakemeldinger og å gi ros. Det ser ut til å virke positivt både på gruppene som helhet, og på den enkelte deltager.

*Du arbeider altså fra tidlig om morgenen til langt ut på kvelden. Har du familie og privatliv?*

-Jeg har to flotte voksne sønner, og jeg er nylig blitt bestemor til verdens fineste gutt! Jeg har også et godt nettverk og mange venner.

*Har du i disse tyve årene opplevd noen alvorlige hendelser? Mange av pasientene er eldre. De løper, danser, tar armhevinger osv. uten pause i opptil 1,5 timer. Tåler de "kjøret ditt"?*

-Som sagt så har noen vært med meg helt fra begynnelsen, og disse er naturligvis etter hvert kommet opp i årene. Den eldste er 84 år. Jeg har opplevd to alvorlige hendelser på tyve år, d.v.s. to pasienter som har fått hjertestans. Begge ble reddet av munn til munn-metoden og hjertestarteren som jeg alltid har innen rekkevidde. Den ene, en mann, beklaget etterpå at han ikke kunne huske noe av hendelsen, han tenkte særlig på det førstnevnte! Humor er en viktig del av treningsopplegget og sveiser deltagerne sammen.



*Mange i Norge hevder at det satses lite på rehabilitering både økonomisk og faglig. Mange som har vært med i dine grupper i LHL's hjertetreningssopplegg på Krokeide bekrefter at dette opplegget har vært avgjørende for at de har fått styrket sin fysikk og troen på seg selv etter hjertesykdom. Kan dere tilby alle som ønsker det plass på rehabiliterings- og treningsprogrammene?*

-Så langt har vi plass på rehabiliteringskurset, men ikke på kveldstrening. Jeg klarer "bare" syv kveldskurs i uken.

*Du har god grunn til å være fornøyd med tilbakemeldingene du får fra dine klienter. Spesielt din evne til å se enkeltindividet. Alle føler at du tilhører spesielt dem, det er ingen dårlig attest. Hvordan fanger du opp og håndterer faresignaler hos den enkelte?*

-Jeg følger godt med hver enkelt. Man lærer seg visse signaler som man må være spesielt oppmerksom på, særlig hudfarge, blick, kroppsholdning og aktivitetsnivå. Det hender at jeg må bremse noen, men de fleste er flinke til å passe seg selv.

*Dersom du kunne få oppfylt et stort ønske for å optimalisere hjerterehabiliteringsprogrammet på din institusjon, hva ville du da ønske deg?*

-Jeg er godt fornøyd med dagens situasjon, vi er et godt team bestående av fysioterapeuter, psykolog, lege, sykepleiere, atfføringskonsulent, ergoterapeut m.m. Det tverrfaglige teamet fungerer meget godt, og vi utfyller hverandre. Stressmestring er en viktig utfordring, og jeg føler at vi alle fungerer meget godt sammen med kursdeltagerne. Mitt største ønske er at vi skal få et nytt og større rehabiliteringssenter her på Krokeide slik at alle som trenger det, kan få et tilbud.

*Du har planlagt et stort møte den 19.juni i år i anledning dine 20 år i dette arbeidet. Hva skal foregå der, og hvem passer møtet for?*

-Dette blir en slags "festforestilling" hvor kursdeltagerne både på rehabiliterings- og oppfølgingskursene vil gi uttrykk for sin takk til alle som har hjulpet dem gjennom en vanskelig sykdom. Vi ønsker derfor at både leger, sykepleiere, fysioterapeuter, trenere og alle som på en eller annen måte arbeider med hjertepasienter skal få se hva man kan klare. Det blir oppvisning, korte foredrag og taler. Forstillingen finner sted på Lie, på Sotra den 19.juni i år fra kl. 16-18. Vi har også vår sommeravslutning på denne tiden hvor svært mange av kursdeltagerne går den, i Bergen kjente, Stoltzekleiven opp. Alle klarer denne utfordringen når de tar tiden til hjelp.

*Har du tid til andre ting enn å arbeide?*

-Jeg leser mye og om vinteren pleier jeg min lidenskap som "alpinist". Jeg spiller også mye musikk, og dette kombinerer jeg med å velge ut og sette sammen musikken som jeg bruker i treningsopplegget. Musikk er helt avgjørende for å få til et godt treningsprogram.

**Indremedisineren takker så mye for samtalen. Redaktøren takker samtidig for snart ti år som kursdeltager og ønsker lykke til videre ●**

**Fragmin**  
dalteparin sodium

**FOREBYGG  
TROMBOEMBOLISKE  
HENDELSER HOS DINE  
MEDISINSKE  
PASIENTER....**

[www.pfizer.no/fragmin](http://www.pfizer.no/fragmin)

- **60,5% av inneliggende medisinske pasienter og 41,5% av kirurgiske pasienter får ikke adekvat tromboseprofylakse<sup>1</sup>**
- **Hos akutt syke medisinske pasienter vil Fragmin redusere risiko for VTE med 45% sammenlignet med placebo<sup>2</sup>**

**Pfizer**

Partner for bedre helse™

Referanse: 1) Cohen AT, et al., Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting, Endorse study: a multinational cross-sectional study, Lancet 2008; 371:387-94.

2) Leizorovic A., et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Circulation 2004; 110:874-79. E2009-0933

## Fragmin Pfizer

**Lavmolekylært heparin. Fysiologisk antikoagulans. ATC-nr.: B01A B04**

**INJEKSJONSVÆSKE**, oppløsning 12 500 IE anti-Xa/ml og 25 000 IE anti-Xa/ml: 1 ml inneholdt: Dalteparin, natr. 12 500 IE et 25 000 IE (anti-faktor Xa), natr. klorid, q.s., aqua ad iniectionem ad 1 ml. Uten konserveringsmiddel.

**INJEKSJONSVÆSKE**, oppløsning 10 000 IE anti-Xa/ml: 1 ml inneholdt: Dalteparin, natr. 10 000 IE (anti-faktor Xa), alcohol benzylicus, aqua ad iniectionem ad 1 ml. Med konserveringsmiddel.

**Indikasjoner:** Tromboseprofylakse ved kirurgi. Langtidsprofylakse ved hoftekirurgi. Behandling av akutt dyp venetrombose og lungeemboli når trombolytisk behandling eller kirurgi ikke er indisert.

Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon. Tilleggsbehandling av ustabil angina og myokardinfarkt uten Q-takk. Profylakse hos pasienter med kraftig økt risiko for venøs tromboembolisme (VTE) og som er immobilisert pga. akutte medisinske tilstander, som f.eks. ved hjertesvikt, respirasjonssvikt og alvorlige infeksjoner. Behandling av symptombevindende VTE med etterfølgende utvidet profylakse mot VTE-residiv hos kreftpasienter.

**Dosering:** 1. Tromboseprofylakse ved kirurgi. Ved generell kirurgi med risiko for tromboemboliske komplikasjoner: 2500 IE s.c. 1-2 timer før operasjonen og deretter 2500 IE s.c. hver morgen. Behandlingen fortsetter til pasienten er mobilisert, vanligvis 5-7 døgner eller lenger. Ved kirurgi med høy risiko for tromboemboliske komplikasjoner: 5000 IE s.c. kvelden før operasjon og deretter 5000 IE s.c. hver kveld. Behandlingen fortsetter til pasienten er mobilisert, vanligvis i 5-7 døgner eller lenger. Alternativt gis 2500 IE s.c. 1-2 timer før operasjonen og 2500 IE s.c. 8-12 timer senere. De påfølgende dager 5000 IE s.c. hver morgen. 2. Langtidsprofylakse ved hoftekirurgi: 5000 IE s.c. kvelden før operasjonen og deretter 5000 IE s.c. hver kveld. Behandlingen fortsetter i 5 uker. Alternativt gis 2500 IE s.c. 1-2 timer før operasjonen og 2500 IE s.c. 8-12 timer senere. De påfølgende dager 5000 IE s.c. hver morgen i 5 uker. 3. Behandling av akutt dyp venetrombose: Doseringen er individuell. Kan administreres s.c. enten som en daglig injeksjon, eller som 2 daglige injeksjoner. Administrering 1 gang daglig: Følgende initiale doseringer anbefales: 200 IE/kg kroppsvikt gis s.c. 1 gang daglig. Maks. s.c. dose (maks. engangsdose) bør ikke overstige 18000 IE. Monitorering av antikoagulant effekt er ikke nødvendig.

### Tabell 1. Følgende vektintervall anbefales:

Dose (IE)	Vekt (kg)
10 000 (Rød sprøyte)	46-56
12 500 (Orange sprøyte)	57-68
15 000 (Lilla sprøyte)	69-82
18 000 (Grå sprøyte)	>83

Administrering 2 ganger daglig: For pasienter med komplisert trombose sykdom eller økt blødningsrisiko, kan doseringen 100 IE/kg 2 ganger daglig s.c. gis. Monitorering av behandlingen er vanligvis ikke nødvendig, men ved behov kan aktiviteten følges med funksjonelle metoder for anti-Xa. Etter s.c. administrering nås maks. plasmakonsentrasjon etter 3-4 timer. Da bør første måling av plasmanivå gjøres. Plasmanivået etter dosering 2 ganger daglig bør ligge mellom 0,5-1 IE anti-Xa/ml. Ev. behandling med vitamin K-antagonister startes samtidig som en starter behandling med Fragmin. Behandling med Fragmin bør fortsette i minst 5 døgner, eller inntil nivåene av protrombin kompleksets faktorer (F II, F VII, F IX, F X) har sunket til terapeutisk nivå. Det er liten klinisk erfaring med behandling av alvorlige, proksimale tromboser. 4. Behandling av lungeemboli: Fragmin administreres subkuttant 1 eller 2 ganger daglig som angitt for behandling av dyp venetrombose. Ved dosering 2 ganger daglig gis 100-120 IE/kg kroppsvikt hver 12. time. Ved valg av dose og administreringsmåte tas det hensyn til tilstandens alvorlighetsgrad og eventuelle risikofaktorer for blødning. Monitorering av behandlingen er vanligvis ikke nødvendig, se for øvrig behandling av akutt venetrombose. 5. Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon. Ved kronisk nyresvikt, pasienter uten kjent blødningsrisiko: Hemodialyse og hemofiltrasjon i inntil 4 timer: I.v. bolusinjeksjon av 5000 IE, eller tilsvarende dosering som ved varighet over 4 timer. Hemodialyse og hemofiltrasjon i mer enn 4 timer: I.v. bolusinjeksjon av 30-40 IE/kg kroppsvikt, deretter 10-15 IE/kg/time som i.v. infusjon. Plasmanivået bør ligge i intervallet 0,5-1 IE anti-Xa/ml. Ved akutt nyresvikt, pasienter med stor blødningsrisiko: I.v. bolusinjeksjon av 5-10 IE/kg kroppsvikt, deretter 4-5 IE/kg/time som i.v. infusjon. Plasmanivået må ligge i intervallet 0,2-0,4 IE anti-Xa/ml. 6. Tilleggsbehandling av ustabil angina og myokardinfarkt uten Q-takk: 120 IE/kg kroppsvikt gis s.c. 2 ganger i døgnet (maks. 10 000 IE 2 ganger i døgnet) til pasienter som oppfyller følgende kriterier: Ustabil angina pectoris eller vedvarende brystmerter ledsaget av EKG-forandringer i form av forbigående eller vedvarende ST-senkninger (0,1 mV eller mer) og T-takkinversjon (0,1 mV eller mer) i minst 2 tilgrensende avledninger uten at det foreligger patologiske Q-takk i de samme avledningene. Vanlig behandlingstid er 6 dager. Lengre behandlingsperiode må vurderes individuelt. For pasienter som har hatt stigning av troponin T eller I og som venter på revaskularisering, kan Fragmin gis frem til dagen for det invasive inngrepet (PTCA eller CABG), men ikke utover 45 dager. Etter en initial stabilisering på 5-7 dager, med dosen 120 IE/kg 2 ganger daglig, gis en fast dose på 5000 IE (kvinner ≤80 kg og menn ≤70 kg) eller 7500 IE (kvinner ≥80 kg og menn ≥70 kg) 2 ganger daglig. Fragmin bør gis i tillegg til standardbehandling av ustabil angina pectoris (f.eks. lavdose acetylsalisylsyre, betablokkere og nitrater). 7. Tromboseprofylakse til pasienter som er immobilisert på grunn av akutt sykdom: 5000 IE gis s.c. 1 gang daglig inntil pasienten er oppstående, maks. 14 dager. 8. Behandling av symptombevindende VTE med etterfølgende utvidet profylakse mot VTE-residiv hos kreftpasienter: 1. måned: 200 IE/kg kroppsvikt gis s.c. 1 gang daglig de første 30 dagene. Den totale dosen bør ikke overstige 18 000 IE (se tabell 1). 2.-6. måned: 150 IE/kg bør gis s.c. 1 gang daglig ved bruk av forhåndsfylte engangssprøyter (se tabell 2).

Dosereduksjon ved kjemoterapiindusert trombocytopeni: Ved blodplatetall <50 000/µl, bør behandlingen avbrytes inntil blodplatetallet er >50 000/µl. Ved blodplatetall 50 000-100 000/µl, reduseres dosen med 17-33% avhengig av pasientens vekt (se tabell 2). Ved blodplatetall ≥100 000/µl, bør full dosering gjenopptas.

### Tabell 2. Dosereduksjon ved trombocytopeni (50 000-100 000/µl)

Vekt (kg)	Dose (IE)	Redusert dose (IE)	Gjennomsnittlig dosereduksjon (%)
≤56	7500	5000	33
57-68	10 000	7500	25
69-82	12 500	10 000	20
83-98	15 000	12 500	17
≥99	18 000	15 000	17

Nyresvikt: Ved kreatininnivå >3 ganger øvre normalområde, bør dosen tilpasses for å opprettholde et terapeutisk nivå av anti-Xa på 1 IE/ml (0,5-1,5 IE/ml) målt 4-6 timer etter injeksjon. Dersom anti-Xa-nivået er utenfor det terapeutiske området bør dosen justeres til nærmeste engangssprøyte og anti-Xa-målinger bør gjentas etter 3-4 nye doser. Dosejusteringen gjentas til det terapeutiske nivået av anti-Xa nås.

**Kontraindikasjoner:** Hypersensitivitet for Fragmin eller andre lavmolekylære hepariner og/eller heparin, f.eks. tidligere bekreftet eller mistanke om immunologisk mediert heparinindusert trombocytopeni. Akutt gastroduodenal ulcus og hjemebldning. Alvorlige koagulasjonsforstyrrelser. Septisk endokarditt. Skader og operasjoner i sentralnervesystemet øyet og øret. Ved behandling av akutt dyp venetrombose og ustabil koronararteriesykdom, der pasienten får høye doser Fragmin, er spinal- og epiduralanestesi kontraindisert pga. økt fare for blødning. **Forsiktighetsregler:** Ved bruk av spinal-/epiduralanestesi eller spinalpunksjon er det risiko for at pasienter som er antikoagulert eller som planlegges antikoagulert med lavmolekylære hepariner eller heparin for å forhindre tromboemboliske komplikasjoner kan utvikle spinalt eller epiduralt hematoma. Tilstanden kan føre til langtids- eller permanent paralyse. Risikoen øker ved bruk av inneliggende epiduralkateter for administrering av analgetika eller ved samtidig inntak av legemidler som påvirker hemostasen, som f.eks. ikke steroider antinflammatoriske legemidler (NSAIDs), platehemmere eller andre antikoagulantia. Risikoen ser også ut til å øke ved traumatisk eller gjentatt epidural eller spinalpunksjon. Pasienter bør monitoreres jevnlig for symptomer på neurologisk skade. Hvis det observeres tegn på neurologisk svekkelse, er rask behandling nødvendig. Legen bør vurdere den potensielle nytte mot risiko for spinal/epiduralanestesi gis til pasienter som er antikoagulert for tromboseprofylakse. Forsiktighet anbefales i forbindelse med trombocytopeni og trombocytfunksjonsforstyrrelser, lever- og nyreinsuffisians, ukontrollert hypertensjon, hypertensiv og diabetes retinopati. Forsiktighet bør også utvises ved høydosebehandling av nyopererte pasienter. Klinisk erfaring med Fragmin ved lungeemboli med allmenn sirkulasjonsforstyrrelse, lavt blodtrykk og sjokk mangler. Risiko for antistoffmediert heparinindusert trombocytopeni er tilstede. Slik trombocytopeni oppstår vanligvis mellom 5. og 21. dag etter behandlingsstart. Det anbefales derfor å bestemme antall trombocytter før og jevnlig under behandlingen. I løpet av behandlingstiden bør det utvises forsiktighet ved rask utvikling av trombocytopeni og alvorlig trombocytopeni (<100 000/µl). Koagulasjonstiden, f.eks. APTT, og hemningen av trombin påvirkes bare i liten grad. For monitorering av effekt anbefales derfor anti-Xa-metoden. Pasienter som foretar kronisk hemodialyse med Fragmin trenger normalt bare noen få dosejusteringer og dermed noen få undersøkelser av anti-Xa-nivåene. Pasienter som foretar akutt hemodialyse har et smalere terapeutisk doseringsområde og bør få omfattende monitorering av anti-Xa-nivåene. Hvis et transmuralt myokardinfarkt oppstår hos pasienter med ustabil koronararteriesykdom, kan trombolytisk behandling være nødvendig. Fragmin må ikke seponeres, men fortsatt bruk kan øke faren for blødninger. Det er begrenset erfaring med hensyn på sikkerhet og effekt hos barn. Må ikke administreres intramuskulært.

**Interaksjoner:** Samtidig behandling med preparater som har effekt på hemostase, som f.eks. acetylsalisylsyre, NSAIDs, vitamin K-antagonister, og dekstran kan øke den antikoagulerende effekten av Fragmin. Fragmin kan allikevel kombineres med lavdose acetylsalisylsyre (75-160 mg) hos pasienter med ustabil koronararteriesykdom. **Graviditet/Amning:** Overgang i placenta: Klinisk erfaring indikerer liten risiko for skadelige effekter på svangerskapsforløpet, fosteret eller det nyfødte barnet. Overgang i morsmelk: Risiko ved bruk under amming er ikke klarlagt. **Bivirkninger:** Ca. 3% av profylaksebehandlede pasienter risikerer å få bivirkninger. Hyppige (>1/100): Blod: Blødninger, mild trombocytopeni (type I) som vanligvis er reversibel i løpet av behandlingperioden. Hud: Subkutant hematoma ved injeksjonsstedet. Lever: Forbigående, mild til moderat økning av levertransaminaser (ASAT, ALAT). Sjeldne (<1/1000): Hud: Hudnekros. Øvrige: Allergiske reaksjoner. Et fåtall anafylaktoid reaksjoner er rapportert samt et fåtall tilfeller av alvorlig immunologisk mediert trombocytopeni (type II) assosiert med arteriell og/eller venøs trombose eller tromboembolisme. Blødningsrisiko øker ved høy dosering. Overdosering/Forgiftning: Den antikoagulerende effekten indusert av dalteparinnatrium kan nøytraliseres av protamin. Den induserte forlengelse av koagulasjonstiden blir helt nøytralisert, mens anti-Xa-aktiviteten vil bli nøytralisert til 25-50%. 1 mg protamin nøytraliserer effekten av 100 anti-Xa-enheter (100 IE) av Fragmin. Protamin har i seg selv en inhiberende effekt på den primære hemostasen og bør bare brukes i nødstilfeller. Se Giftinformasjonens anbefalinger B01A B04.

**Oppbevaring og holdbarhet:** Fragmin injeksjonsvæske oppbevares i værelsestemperatur. Etter fortykning høyst 12 timer.

Andre opplysninger: Fragmin injeksjonsvæske er blandbar med isoton natriumklorid og isoton glukose. Blandbarhet med andre oppløsninger er ikke undersøkt. Engangssprøyter inneholder ikke konserveringsmiddel. Pakninger og priser: 12 500 IE anti-Xa/ml: Engangssprøyter: (0,2 ml = 2500 IE): 10 × 0,2 ml kr 233,30. 25 × 0,2 ml kr 535,00. 25 000 IE anti-Xa/ml: Engangssprøyter: (0,2 ml = 5000 IE): 10 × 0,2 ml kr 364,40. 25 × 0,2 ml kr 858,60. (0,3 ml = 7500 IE): 10 × 0,3 ml kr 581,30. (0,4 ml = 10 000 IE): 5 × 0,4 ml kr 373,10. (0,5 ml = 12 500 IE): 5 × 0,5 ml kr 445,00. (0,6 ml = 15 000 IE): 5 × 0,6 ml kr 517,30. (0,7 ml = 18 000 IE): 5 × 0,7 ml kr 602,30. 10 000 IE anti-Xa/ml: Hettegl. (med konserveringsmiddel): 10 ml kr 654,80.

Refusjon: Se Refusjonslisten, B01A B04.

Sist endret: 12.05.2008

(priser oppdateres hver 14. dag, ev. refusjon hver måned)

### Refusjonsberettiget bruk:

Tromboseprofylakse ved kirurgi. Langtidsprofylakse ved hoftekirurgi. Profylakse hos pasienter med kraftig øket risiko for venøs tromboembolisme og som er immobilisert pga akutte medisinske tilstander som for eksempel hjertesvikt, respirasjonssvikt eller alvorlige infeksjoner. Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon. Akutt dyp venetrombose og lungeemboli, når trombolytisk behandling eller kirurgi ikke er indisert. Tilleggsbehandling av ustabil angina og myokardinfarkt uten Q-takk.

Refusjonskode

Koder	ICPC	ICD	Vilkår
-20	Tromboseprofylakse ved kirurgi	-20	Tromboseprofylakse ved kirurgi
B83	Koagulasjonsdefekt INA	D68.8	Andre spesifiserte koagulasjonsdefekter
K74	Angina pectoris ustabil	D68.9	Uspesifisert koagulasjonsdefekt
K75	Akutt hjerteinfarkt	I20.0	Ustabil angina
K93	Lungeemboli	I21	Akutt hjerteinfarkt, 1. gang
K94	Dyp venetrombose	I22	Akutt hjerteinfarkt, 2. gang eller senere
U28	Redusert funksjonsevne nyredialyse	I26	Lungeemboli
		I80	Flebitt og tromboflebitt
		I82	Annen emboli og trombose i vener
		Z99.2	Avhengighet av nyredialyse

Vilkår: 136 Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder.



# Nasjonalforeningens Hjertepris 2010 til Otto Smiseth

Smiseth fikk prisen for sin betydelige forskning innen kardiovaskulære mekanismer. Hans forskningsbidrag innen diagnostikk og kartlegging av årsaks mekanismer ved hjerteinfarkt og hjertesvikt ble spesielt vektlagt.



Foto: Joachim Henriksen/Nasjonalforeningen for folkehelsen

Smiseth og hans gruppe er i front internasjonalt hva gjelder ekkokardiografisk diagnostikk av hjerteinfarkt og hjertesvikt. Gruppen har utviklet nye metoder som på et tidlig tidspunkt gjør det mulig å påvise områder i hjertemuskelen som fremdeles kan reddes etter et infarkt slik at systolisk hjertesvikt kan forhindres. Smiseths hovedinteresse har likevel vært diastolisk hjertesvikt hvor pasientene har hjertesvikt selv om den systoliske funksjonen målt ved EF er bevart. En viktig årsak er at hjertemuskelen er blitt for stiv slik at venstre ventrikkel ikke fyller seg godt nok.

Diastolisk hjertesvikt var nærmest ukjent da Smiseth for snart 20 år siden tok initiativet til det første internasjonale møtet om temaet. I fjor utga han den første internasjonale læreboken om diastolisk hjertesvikt. Selv om tilstanden forekommer hyppig, gjenstår det fortsatt mye forskning før pasientene kan tilbys dokumentert behandling.

## UTGANGSPUNKTET VAR EKSPERIMENTELLE STUDIER

Smiseth publiserte sitt første vitenskapelige arbeid i 1981. I de påfølgende 25 årene har han publisert nær 150 arbeider med hovedvekt på eksperimentelle studier. Han så tidlig at denne type studier gir en unik mulighet til å kartlegge fysiologiske og patofysiologiske mekanismer og muliggjør systematisk testing av hypoteser.

Initialt fokuserte Smiseths forskning på hjertets mekaniske funksjon og interaksjon med omliggende strukturer. I 1987 innledet han et samarbeid med det ekkokardiografiske miljøet ved Rikshospitalet ved at han foreslo at hypoteser generert ved kliniske ekkoDoppler-studier ble etterprøvet i modeller hvor trykk-volum-relasjoner kunne varieres systematisk.

## UTBREDT SAMARBEID

Samarbeidet med ekkomiljøet var meget vellykket og resulterte i flere artikler hvor kliniske funn ble sammenholdt med

eksperimentelle data som støttet hypotesene. Samarbeidet ble senere videreført med fokus på nye ekkokardiografiske teknikker, enkelte arbeider også i samarbeid med NTNU.

Otto Smiseth har over tid levert et betydelig bidrag til norsk kardiologisk forskning. Hans største styrke er kopling av ulike metoder og kopling av ulike, men beslektede forskningsmiljøer. Han har ved samarbeidet med det ekkokardiografiske miljøet også bidratt vesentlig i videreutviklingen av andre forskeres modeller.

Smiseth har hatt et stort antall egne stipendiater og bidratt i tenkeprosessen til andres stipendiater. Hans ufravelige krav om solid validering av all ny metodikk som introduseres og hans stadige påminnelse om nødvendigheten av basal hemodynamisk forståelse har influert mange yngre forskere.

## BAKGRUNN

Smiseth er utdannet ved Universitetet i Oslo og tok sin doktorgrad ved Universitetet i Tromsø i 1983 med tidligere hjerteprisvinner Ole D. Mjøs som veileder. Smiseth har arbeidet i Canada og USA og har etablert et samarbeid med fremstående forskningsinstitusjoner som mange norske post-doc-stipendiater har hatt glede av. Fra 1993 har han arbeidet ved Rikshospitalet hvor han er professor og leder for Hjerter-, lunge- og karklinikken. Smiseth har også i mange år hatt en sentral posisjon i europeisk kardiologi. Han sitter fortsatt i styret i European Society of Cardiology, nå som leder av utdanningsprogrammet.

## OM HJERTEPRISEN

Nasjonalforeningen for folkehensens hjertepris består av et beløp på 100 000 kroner, diplom og et eget kunstverk ●

Tekst: Cecilie Risøe, medlem av arbeidsutvalget i Hjerter- og karrådet, Nasjonalforeningen for folkehelsen

## Gla' Egget 2009 til Turid og Leiv Ose

Turid og Leiv Ose mottok ernæringsprisen Gla' egget 2009 for arbeidet med kostholdsopplysning de har drevet siste 30 år. En stor del av den gunstige utviklingen vi har sett innen hjerte- og karsykdommer kan tilskrives utviklingen av kolesterol, som særlig påvirkes av kostholds-eksponeringen helt fra unge år.



### Hva er historien bak et molekyl som har resultert i en rekke Nobelpriser, sist gang 1986? Et molekyl som:

- delvis er ansvarlig for halvparten av alle dødsfall i den vestlige verden?
- i sin tid var like fryktet som AIDS-virus?
- har skapt hetslignende tilstander innen medisinen?
- bestemmer hva vi spiser og drikker?
- er en av de ti største oppdagelser innen medisinen?

I fire - fem tusen år gamle mumier fra Egypt ble det funnet åreforkalkning. Det er denne prosessen som blokkerer arterier til hjertet, til hjernen og til bena. Det var Leonardo Vinci (1452-1519) som først så de mikroskopiske forandringene som vi i dag kjenner som åreforkalkning. Han mente at åreveggen var fortykket på grunn av for mye ernæring fra blodet.

Med disse ordene startet Leiv Ose sin tale i aulaen på Universitetet i Oslo i forbindelse med åpningen av Nasjonalforeningen sin Hjerreaksjon 2005.

### LIPIDKLINIKKEN

Fra tidlig på 70-tallet hadde han studert lipidstoffsifte. HDL-kolesterol var tema i doktoravhandlingen og familær hyperkolesterolemi (FH) som den gang var best kjent som Müller-Harbitz sykdom ble fort hjertebarnt. På denne tiden var behandlingsmulighetene begrenset og prognosen ikke alt for god. Som barnelege fikk han på begynnelsen av 80-tallet ansvaret for barna med FH på Rikshospitalet. I Stortingsproposisjon nr 1, 1988-89 ble Rikshospitalet pålagt å gi et behandlingstilbud til "familier med særlig høyt kolesterol". Barnas foreldre ville selvsagt også behandles og Barneklubben ble etter hvert en unaturlig lokalisering. Slik ble Lipidklubben en del av Medisinsk avdeling i 1989. Kliniske ernæringsfysiologer sentral del av teamet i hele Lipidklubbens historie, kanskje fordi 50% av "Team Ose" tilhører denne faggruppen?

### KAMPEN OM KOLESTEROL

På slutten av 1980-tallet mente noen at Lipidhypotesen var i ferd med å bli

bevist. Interessen for kolesterol var stor. Nasjonalforeningen ga klarsignal til kampanjen "Sjekk ditt kolesterol – og gjør noe med det", ledet av Ose. Folk ville kjenne sitt kolesterol. Kampanjen ble en av Nasjonalforeningens mest vellykkede. Hele Akersgaten måtte stenges på grunn av køer av personer som ville sjekke seg da Aftenposten gjennomførte gratis sjekk i 1987.

På denne tiden ble lovastatin og senere simvastatin tilgjengelig. For første gang var det nå mulig å redusere LDL-kolesterolet effektivt uten betydelige bivirkninger, men statiner var nye og skumle, og selv om de senket kolesterol effektivt fantes det intet bevis for at de virket på harde endepunkter. Mye forskning var påkrevet og Lipidklubben ble etter hvert den største leverandøren av kliniske legemiddelstudier på Rikshospitalet.

Alle med interesse for kolesterol var interessante samarbeidspartnere. Med teft for politiske beslutninger skaffet Leiv støtte til "kolesterol SAKA". Det var en tøff kamp gjennom mange år. Både janteloven og kolesterolskepsis var ingredienser, og med teft for effektive virkemidler var han ikke redd for også å alliere seg med farmasøytisk industri. Det var ikke ufarlig å risikere sitt gode navn og rykte på denne

måten, men i ettertid er det neppe tvil om at Lipidklubbens pasienter fikk riktig behandling, de vitenskapelige bevisene for dette er kommet jevnt og trutt siden 4S studien ble publisert i november 1994.

Ofte har jeg undret hvor motivasjonen og kreftene til kampen kom fra. "SAKA". Leiv trives i krigen, men han er ingen ensom kriger. Et bevis for det fremkommer i fem vitenskapelige artikler i perioden 1979-1981 der Turid Ose er forfatter i tillegg til Leiv (1-5).

### TEAM OSE

Som kjemiingeniør og klinisk ernæringsfysiolog har Turid utgjort minst 50% av "Team Ose". Helt fra gymnastiden hadde de et godt øye til hverandre. Begge hadde glede av opphold ved Johns Hopkins Hospital og senere Columbia University, New York hvor Turid tok sin Master of Science. Turid ble senere opptatt av kreftpasienter og boken hennes "Mat ved kreft" er fra tiden på Radiumhospitalet. Etter et par år som forsker i Statens legemiddelkontroll gikk Turids ferd til Statens næringsmiddeltilsyn, senere Mattilsynet som seniorrådgiver. Turid kunstneriske kakebok om søte fristelser hadde sin motvekt i kokeboka "Godt for ganen godt for hjertet" av Leiv og Caroline, men bestselgeren ved Lipidklubben er heftet

"Kostbehandling ved høye blodlipider hos voksne" som hittil har gått i et opplag på nær 200.000 eksemplarer. Typisk er ikke barna er glemt, Leiv la like mye arbeid i "Kolesterol boka – for barn og ungdom". Et annet viktig hefte, "Familjær hyperkolesterolemi" er nylig oversatt til en rekke språk.

#### NORGE I FRONT

Kampen om "kolesterol SAKA" er vel i hovedtrekk avgjort, men nyanser gjenstår og nye uventede utfordringer dukker stadig opp. Da Turid og Leiv ble tildelt matprisen "Gla' Egget 2009" for å ha gitt både syke og friske nordmenn gode råd om kosthold i over 30 år, aner man "SAKAS" kompleksitet (6). Kolesteroldiskusjonen vil nok aldri helt forstumme - for man pirker ikke på folks kostvaner ustraffet. At dødelighetsratene av hjerte-karsykdommer er mer enn halvert for 40–69 åringer i Norge fra tidlig på 1970 tallet (7) betyr åpenbart lite for alle dem som hevder at vi snarest må kutte ut poteten og spise mer fett.

Det er ingen tvil om at Norge har en stolt historie innen lipidforskning. Müller og Harbitz beskrev FH klinisk første gang, Kåre Berg fant Lp(a). Norske befolkningsstudier og kostintervensjonsstudier som Oslostudiene har gitt enestående bidrag, og Terje Pedersen fremla den norskledede 4S studien som punkterte kolesteroldiskursen i et globalt perspektiv. På hele 90-tallet og frem til nå har Norge ligget i front i behandling av hyperkolesterolemi, først i det siste er våre naboland kommet på vårt nivå. Hva som er det "riktige" antallet personer som bør behandles er det ingen som kan si sikkert, men visjonen om at Lipidklinikken skal ligge i front for forskning og behandling av hyperlipidemi har antakelig vært av stor betydning for mange mennesker.

Det er svært hyggelig å gratulere Turid og Leiv med prisen, men jobben er ennå ikke gjort. Det er ingen fornuftig grunn til at 40% flere menn døde av koronarsykdom i Norge enn i Frankrike i 2008 (8). Fortsatt kan

mye død og sykdom unngås ved offensiv forebygging ●

Tekst: Kjetil Retterstøl, Statens legemiddelverk og Lipidklinikken, medisinsk avdeling, Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet

#### Referanser

1. Intracellular degradation of 125I-labelled asialo-glycoproteins in rat hepatocytes: effect of leupeptin on subcellular distribution of asialo-fetuin. Berg T, Ose T, Ose L, Tolleshaug H. Int J Biochem. 1981;13(3):253-9.
2. Catabolism of (125-I)low density lipoproteins in isolated rat liver cells. Ose T, Berg T, Norum KR, Ose L. Biochem Biophys Res Commun. 1980 Nov 17;97(1):192-9.
3. The intracellular distribution of high density lipoproteins taken up by isolated rat hepatocytes. Ose L, Ose T, Norum KR, Berg T. Biochim Biophys Acta. 1980 Oct 6;620(1):120-32.
4. Fluid endocytosis in isolated rat parenchymal and non-parenchymal liver cells. Ose L, Ose T, Reinertsen R, Berg T. Exp Cell Res. 1980 Mar;126(1):109-19.
5. Uptake and degradation of 125I-labelled high density lipoproteins in rat liver cells in vivo and in vitro. Ose L, Ose T, Norum KR, Berg T. Biochim Biophys Acta. 1979 Sep 28;574(3):521-36.
6. Nytt om navn - Tidsskrift for Den norske legeforening. [http://tidsskriftet.no/?seks\\_id=1930547](http://tidsskriftet.no/?seks_id=1930547) (10. febr. 2010)
7. Pedersen JI, Tverdal A, Kirkhus B. Kostendringer og dødelighetsutvikling av hjerte- og karsykdommer i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 124: 1532-6.
8. [www.euroheart2009.eu](http://www.euroheart2009.eu) (10. sept 2009)

## Eystein Husebye æresdoktor ved Uppsala Universitet

Overlege og professor Eystein S. Husebye jr. 1. oktober 2009 utnevnt til æresdoktor ved Uppsala Universitet i Sverige. Selve promosjonen fant sted 22. januar i år.



Husebye, som i dag er overlege ved Medisinsk avdeling på Haukeland universitetssykehus og professor ved Institutt for indremedisin ved UiB, er en av verdens fremste forskere på primær binyrebarksvikt (Addisons sykdom). Ved denne autoimmune sykdommen mangler pasientene de livsviktige hormonene kortisol og aldosteron som normalt produseres i binyrebarken.

Eystein Husebye har fra 1996 bygd opp Register for Organ-spesifikke Autoimmune Sykdommer (ROAS), som de siste årene har utviklet seg til et nasjonalt register for Addisons sykdom. ROAS har vært grunnlaget for hans forskning på immunologi og genetik, samt epidemiologi og behandling. Hovedinteressen gjennom disse årene har vært den autoimmune prosessen mot binyrebarken, der studier av den sjeldne monogenetiske formen for Addisons sykdom ved Autoimmunt polyendokrint syndrom type 1 (APS1) har stått sentralt.

Husebye har etablert et omfattende internasjonalt samarbeid, blant annet gjennom deltakelse i tidligere EU-prosjekt om APS1 (EURAPS). Dette la grunnlag for EU-prosjektet EURADRENAL, der Husebye er koordinator for 12 Europeiske forskningsgrupper, der målsetningen er

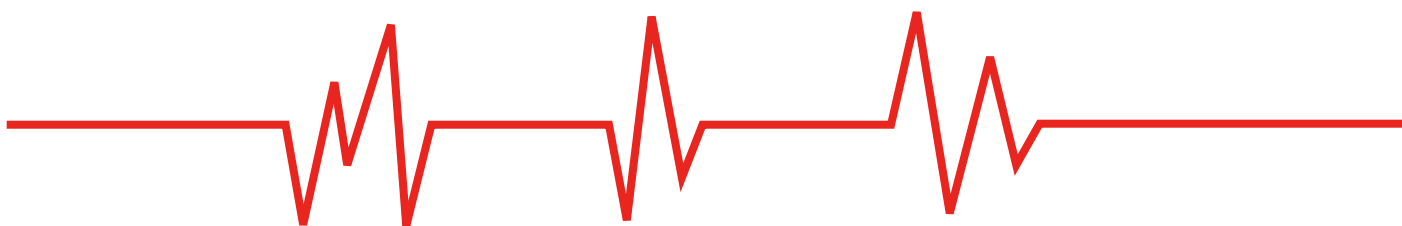
å kartlegge årsaksforhold og forbedre behandlingen av Addisons sykdom.

Husebye (f. 1961) tok sin medisinske utdanning ved Universitetet i Bergen i 1985 der han også tok sin medisinske doktorgrad i 1990. Sin kliniske spesialisering i indremedisin og endokrinologi fikk han i Linkøping og Uppsala, der også forskningsinteressen for immunologi oppstod. Etter at han vendte tilbake til Bergen i 1996 har han beholdt et tett samarbeid med forskningsmiljøet i Uppsala. Utholdende forskningsinnsats og banebrytende resultater er nå kronet med et prestisjetungt æresdoktorat ved en av de fremste akademiske institusjoner i Norden ●

#### "Indremedisineren" gratulérer!

Tekst: Kristian Løvås, medisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus

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



## Nyhet i Norge. Et produkt og en metode som sikrer korrekt måling av blodtrykk.

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

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

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

### Når gjennomsnittet er det som teller.

Bp TRU-apparatet er en automatisk, non-invasiv blodtrykksmåler som er portabel og kompakt i størrelse.

Den unike metoden baseres på etablering av en adekvat gjennomsnittsverdi for diastolisk og systolisk trykk, gjennom 6 målinger i sekvens,

der første måling alltid strykes fra gjennomsnittsmålingen.

Med apparatet kan blodtrykket måles automatisk (3) og uten lege tilstede under målingen, slik at den såkalte "white coat"-effekten reduseres. (4) (5)

Apparatet kommer med 3 ulike mansjettstørrelser.

Alle data blir presentert direkte på en kompakt dataskjerm, og denne har USB-port for elektronisk overføring av data til pasientfiler.

Apparatet er tatt i bruk av norske medisinske poliklinikker, spesialistpraksiser og allmennleger.

Ta kontakt for referanser og informasjon om utstyret.

**Apparatet kan bestilles kostnadsfritt for prøve i 14 dager.**



**Pris komplett:**  
**8.500,-** eks.mva

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