Indremedisineren

Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 2 • 2010

www.legeforeningen.no/indremedisin

Stent innlagt i venstre hovedbronkus
s. 8

Brystsmerter og øsofagus
s. 22

Intervju med Agata Gatz
s. 40

©2009 Abbott Norge as • Postboks 1 • 1330 Fornebu • Tlf: 815 59 920 • September 2009

Abbott
A Promise for Life

HCD2009AUG04

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

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. 3 2010	6/9	25/9
Nr. 4 2010	19/11	15/12
Nr. 1 2011	10/2	10/3
Nr. 2 2011	20/5	20/6

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% rabatt.

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

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

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

Faste spalter

Redaktørens spalte 4
Leder 5

Fagartikler

Innledning 6
Tumorrettet behandling via bronkoskop 8
Utredning av arvelig trombofili anno 2010 12
Første felles retningslinjer for hiv-behandling av voksne 15
Kronisk nyresykdom 18
Brystsmerter og øsofagus 22
Truende tverrsnittslesjon 25

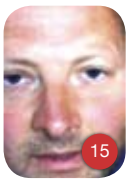
Foreningsnytt

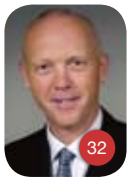
Norsk geriatrisk forening – en presentasjon 30
EFIM - Administrative council møte, Leangkollen 32
Indremedisinsk høstmøte 2010 35
European Young Internists Subgroup of European Federation of Internal Medicine 36
Norsk Elektronisk Legehåndbok (NEL) 38
Intervju med Agata Gatz: En fagbok blir til 40

Priser

Hans Petter Aarseth, ydmyk og glad ridder 42
Kvalitetspris til lungelege 42

Bidragsytere i Indremedisineren nr. 2:





Løft blikket, nyt utsikten...

Med disse ordene ville min overordnede oppmuntre sine medarbeidere i vårt lokale helseblad. Deretter ble det bygget en ny blokk foran mitt kontorvindu, og utsikten over Bergen by og dagslyset på mitt kontor var borte for alltid.

VINTER I VEST

Uventede hendelser må man tilpasse seg. Denne vinteren og våren har hatt flere overraskelser å by på. I Bergen har vi hatt uvant mye snø, og mange skiftet ut bilen med ski når de skulle på jobb. Et sjeldent syn her vest. At postbudet ikke dukket opp på en uke i vår gate var også uvant.

ASKEFAST

”Lost in aske” ble det neste. Vi ble forvirret da flyene ikke kunne fly, hva skulle vi gjøre med alle møtene, kursene og andre viktige ting? Vi måtte endre vår tenkemåte og logistikk for å få tingene til. Utenlandske foredragsholdere som skulle sette spiss på våre fagmøter kunne ikke komme, hva skulle vi gjøre? Så viste det seg at lokale initiativ og kreativitet kunne hjelpe oss, vi hadde jo gode egne folk som kunne ta oppgavene.

FINANSKRISE

Europa i vanskeligheter, samarbeidet landene i mellom vakler, stater trues av konkurs, finanskrise mm. Hvordan vil dette influere på samarbeidet innad i Europa, vårt felles arbeidsmarked, anstrengelsene ved å samordne utdannelse og undervisning, fordeling av forskningsmidler (som jo i stor grad fordeles i Euro på fallende kurs) osv.?

Når større endringer inntreffer så tror jeg det er viktig å holde fast ved gode rutiner i det daglige, men det er også viktig å følge nøye med endringer som kan få betydning for vårt arbeide som leger og for pasientene.

HYGG DEG MED BLADET!

Vedlagt sommerutgaven av i vårt blad. Vi gleder oss fortsatt over at tilbakemeldingene vi har fått om bladet har vært positive. Redaksjonen, DRD (som trykker bladet) og Styret i Norsk indremedisinsk forening (Nif) arbeider godt sammen for at bladet skal bli så bra som mulig. Vi kan også glede oss over, og samtidig takke de mange kolleger og andre bidragsytere til bladet, for stor innsats og velvilje. Vi trenger fortsatt hjelp fra alle indremedisinere slik at innholdet i de neste utgavene av bladet kan bli så indremedisinsk ”tverrfaglig” som mulig. Send oss nyheter, informasjon om nye behandlingsformer, diagnostikk, forskningsresultater, o.s.v. Industrien oppfordres til å annonsere i bladet, som har den fordel at det når både den generelle indremedisiner og indremedisinske grenspesialister.

Jeg ønsker dere alle en god og solfylt sommer!

Med vennlig hilsen

Svein Ødegaard
Redaktør

Sommerhilsen fra Telemark!

Nå er Norge er på sitt vakreste. Vi glemmer mørketiden og gleder oss over lange lyse dager. Som de optimister vi må være, tror vi igjen på en sommer med varme dager, passe mye regn, hyggelige feriedager og flotte opplevelser!

TURNUS FOR FALL?

Står hele turnustjenesten med sin loddtrekning og fordeling til avdeling og distrikt for fall? Bortfall av obligatorisk turnustjeneste vil gi store endringer, også innen indremedisin. Mange leger husker fortsatt turnustjenesten som en viktig start av sin utdanning og tjeneste. Sammen med 3-6 andre ferske leger startet vi på en medisinsk eller kirurgisk avdeling før det bar ut i distrikts¬tjeneste. Volumtrening og travle vakter la for de fleste et godt grunnlag for godt klinisk skjønn, vurderingsevne og organisering av egen arbeidstid. Selv om man ikke skulle bli kirurg eller allmennlege, tror jeg de fleste indremedisinere hadde nytte av hele turnustjenesten. Jeg er glad jeg var student i en tid hvor alle fikk turnustjeneste innen rimelig tid, og hvor språkproblemer og EU/EØS-regler ikke var tema. Kanskje må man i framtida konkurrere om tidsbegrensete to-årige ”nybegynnerstillinger”. Sannsynligvis vil flere starte rett på spesialistløp i indremedisin uten å få med seg erfaringer fra kirurgi og vise versa? Mange små sykehus baserer mye av forvaktarbeidet på turnuslegene. Kommunetjenesten utvides til et helt år, inkludert sykehjemstjeneste. Her vil diskusjonene gå ivrig både på sykehus og i allmenntjenesten framover!

ANSETTELSESFORHOLD

Et annet tema som er under debatt for tiden er utvilsomt arbeidsforhold for yngre leger, særlig behovet for faste stillinger. Hvilke andre yrkesgrupper må gå i vikariater til de er 40-50 år gamle? Med midlertidige ansettelser følger usikkerhet ved svangerskaps – og foreldrepermisjoner og usikkerhet ved sykdom. Siden det i lengre tid har vært knapphet på leger har det ”ordnet seg” for de fleste, selv om usikkerheten i perioder har vært stor. Ylf har kjempet fram endringer i dette, og hele legeforeningen har støttet opp om retten til fast ansettelse, sosial sikkerhet og andre goder de fleste tar som en selvfølge. Det synes jeg er rett og riktig!

Men – det krever store endringer innen de fleste spesialistutdanninger! Hele gruppeføringen av gruppe I og II kan bortfalle, det kan bli ”umulig” å slippe til ved regionsykehusene hvis man kommer utenfra, og kapasiteten i spesialistutdanningen kan reduseres. Behovet for komplette utdanningsløp innen hvert RHF/HF kan presse seg fram, inkludert krav om at slike løp skal dekke opp ”mindre populære” tjenestesteder. I neste omgang kan mange LIS-hjemler blokkeres av ferdige spesialister som venter på en overlegestilling, mens nye LIS-leger fortsatt går i vikariater for de legene som nå endelig har fått rett til svangerskapspermisjon, langvarige sykemeldinger og permisjon for videreutdanning på regionsykehus. Strømlinjeforming kan også bety at foretakene vil det skal gå kortest mulig tid for å bli raskest mulig ferdig spesialist, det er ikke sikkert det gir kvalitet?

Våren er tid for endringer, sommeren for de mange blomster på marken. Hvilke planter som overlever neste vinter blir spennende å se – men norsk indremedisinere inviteres til å engasjere seg i disse debattene! Yngre legers start på yrkesliv og på sin spesialisering legger grunnlaget for framtidas dyktige indremedisinere!

Hanne Thürmer
Leder Norsk indremedisinsk forening

Fagartikler med spennvidde

I dette nummer har vi fått inn fagartikler også fra grenforeningene for lungemedisin, hematologi, infeksjonsmedisin og nefrologi. I tillegg presenteres et sammendrag fra et interessant doktorgradsarbeid og et relevant innlegg fra onkologien.

Arve Sundset og Sverre Lehmann redegjør for bronkoskopiske behandlingstilbud ved lungekreft. Med bronkoskopet kan man nå frem med laserbehandling, elektrokoagulasjon, argon-plasmakoagulasjon, kryoterapi og stenting. Slike inngrep angis særlig aktuelt ved ikke-småcellet lungekreft og endobronkiale metastaser som affiserer sentrale luftveier. Denne type behandling er i de fleste tilfeller palliativ behandling, og verdt å huske på som et mulig behandlingstilbud.

Per Morten Sandset tar for seg arvelig trombofili (trombosetendens) og hvordan en skal forholde seg til påviste endringer i trombofiliprøvene. Av koagulasjonshemmerne omtales arvelig antitrombinmangel og arvelige protein C- og protein S defekter, og av koagulasjonsfaktorene Faktor V Leiden-mutasjon og protrombinmutasjon. Patologiske tromboseprøver er ikke nødvendigvis i seg selv indikasjon for marevanbehandling. Vurdering av den enkeltes risiko er ofte avgjørende.

Hiv og aids har vært en av de største infeksjonsmedisinske utfordringer de siste tiårene. Alexander Leiva presenterer de første retningslinjene for hiv-behandling av voksne. Målet for antiviral behandling er å minimere hiv-RNA. Og med dagens behandlingstilbud har sykdommen skiftet karakter fra å være dødelig til å bli en kronisk sykdom, der økt fokus nå legges på den langsiktige håndteringen.

Stein Hallan og Cecilia Øien går i sin artikkel gjennom stadieinndelingen av kronisk nyresykdom. Mye fokus har vært rettet mot alvorlig nyresykdom og vurderinger omkring dialyse. De tar her til orde for å senke GFR-grensen fra 60 til 45 i nyresvikt-inndelingen, og heller foreta en samlet vurdering av både GFR og graden av albuminuri, som ser ut til å gi pasientene en bedre risikovurdering.

Dag Arne Lihaug Hoff redegjør i sin artikkel for noen av resultatene fra sitt doktorgradsarbeid med øsofagusdistensjon. Over halvparten av alle våre brystsmertepasienter synes å ha ikke-kardiale brystsmerter, og det er en differensialdiagnostisk utfordring å avklare plagene hos disse pasientene. Forfatteren trekker også frem mulige mekanismer bak øsofageale brystsmerter.

Truende tverrsnittslesjon er en diagnostisk utfordring og en alvorlig øyeblikkelig hjelp situasjon. Onkolog Line Fronth tar for seg temaet, og særlig hos kreftpasienter trenger vi en årvåkenhet. Differensialdiagnostisk anføres osteomyelitt som vanligste årsak. Smerter fra rygg, inklusiv 'hele' columna, kommer gjerne før nevrologiske symptomer. Pareser med mer enn 24 timers varighet har liten sjanse for bedring.

Vi takker bidragsyterne for varierte og interessante artikler ●

Med vennlig hilsen
Stephen Hewitt,
ass. redaktør

DPP-4 hemmer og metformin i en tablett

Eucreas
vildagliptin/metformin

Når metformin ikke er nok

Eucreas «Novartis»
Antidiabetikum
ATC-nr.: A10B D08

TABLETTER, filmdrasjerte 50 mg/850 mg og 50 mg/1000 mg: Hver tablett inneh.: Vildagliptin 50 mg, resp. 50 mg, metforminhydroklorid 850 mg (tilsv. metformin 660 mg), resp. 1000 mg (tilsv. metformin 780 mg), hjelpestoffer. Fargestoffer: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).

Indikasjoner: Behandling av diabetes mellitus type 2 hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for maks. tolererbar peroral dose av metformin monoterapi, eller til pasienter som allerede får kombinasjonsbehandling med vildagliptin og metformin som separate tabletter.

Dosering: Voksne: Basert på gjeldende metformindose innledes behandlingen med 1 tablett 50 mg/850 mg 2 ganger daglig eller 1 tablett 50 mg/1000 mg 2 ganger daglig, tatt morgen og kveld. Anbefalt daglig dose er vildagliptin 100 mg + metforminhydroklorid 2000 mg. Pasienter som får vildagliptin og metformin som separate tabletter kan bytte til Eucreas med tilsvarende dose av hver komponent. Doser >100 mg vildagliptin anbefales ikke. Gastrointestinale symptomer assosiert med metformin kan reduseres ved å ta tablettene sammen med eller umiddelbart etter mat. Eldre ≥65 år: Nyrefunksjonen bør kontrolleres regelmessig. Preparatet anbefales ikke til pasienter ≥75 år pga. begrenset erfaring. Barn <18 år: Sikkerhet og effekt er ikke dokumentert. Nedsatt nyrefunksjon: Se Kontraindikasjoner. Nedsatt leverfunksjon: Bør ikke brukes av pasienter med nedsatt leverfunksjon, inkl. de med ALAT eller ASAT >3 × øvre normalgrense ved behandlingsstart.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Diabetisk ketoacidose eller diabetisk prekoma. Nyresvikt eller nedsatt nyrefunksjon, definert som CICR <60 ml/minutt. Akutte tilstander som potensielt kan endre nyrefunksjonen, slik som dehydrering, alvorlig infeksjon, sjokk, i.v. bruk av jodholdige kontrastmidler. Akutt eller kronisk sykdom som kan forårsake hypoksi i vev, slik som hjerte- eller respirasjonssvikt, nylig gjennomgått hjerteinfarkt og sjokk. Nedsatt leverfunksjon. Akutt alkoholforgiftning, alkoholisme. Amming.

Forsiktighetsregler: Bør ikke brukes ved diabetes type 1. Laktacidose kan forekomme i svært sjeldne tilfeller pga. metforminakkumulering og oppstår primært ved signifikant nyresvikt. Forekomst av laktacidose kan og bør reduseres ved å samtidig vurdere andre risikofaktorer (f.eks. dårlig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste, overdrevet alkoholinntak, nedsatt leverfunksjon og enhver tilstand assosiert med hypoksi). Serumkreatinin bør monitoreres regelmessig: Minst 1 gang pr. år ved normal nyrefunksjon, og minst 2-4 ganger pr. år ved serumkreatininnivå i øvre del av normalområdet og hos eldre. Særlig forsiktighet i situasjoner der nyrefunksjonen kan reduseres, f.eks. ved oppstart av behandling med antihypertensiva, diuretika eller NSAIDs. Sjeldne tilfeller av leverdysfunksjon (inkl. hepatitt) er rapportert. I disse tilfellene er pasientene vanligvis asymptomatiske og uten klinisk sekvele, og leververdiene normaliseres etter seponering. Leverfunksjonstester bør utføres før behandlingsstart, hver 3. måned i løpet av 1. behandlingsår og deretter periodisk. Ved utvikling av forhøyet transaminasenivå bør en ny bekreftende leverfunksjonstest uføres, deretter bør pasienten følges opp med hyppige tester til verdiene er normale igjen. Dersom det observeres en vedvarende økning av ASAT og ALAT på >3 × øvre normalgrense, bør behandlingen seponeres. Ved gulsott eller andre tegn på leverskade bør behandlingen avbrytes. Behandlingen bør ikke gjenopptas når leverfunksjonstestene er normale. Diabetespasientene bør undersøkes med tanke på hudlesjoner i forbindelse med rutinemessig oppfølging. Behandling bør seponeres 48 timer før elektiv kirurgi med generell anestesi, og bør ikke gjenopptas før tidligst 48 timer etter inngrepet. Pasienter som opplever svimmelhet bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

Interaksjoner: Vildagliptin er verken et substrat for CYP 450 eller en hemmer/induser av disse og har derfor lavt interaksjonspotensiale. Den hypoglykemiske effekten kan reduseres av visse legemidler, inkl. tiazider, kortikosteroider, thyreoideapreparater og sympatomimetika. Inntak av alkohol og legemidler som inneholder alkohol bør unngås med tanke på laktacidose. Ved samtidig bruk av kationiske legemidler som elimineres ved renal, tubulær sekresjon (f.eks. cimetidin) bør glykemisk kontroll monitoreres nøye. Dosejustering innen anbefalt doseringsområde og endringer i diabetesbehandling bør overveies. Eucreas bør seponeres før eller ved i.v. injeksjon av jodholdige kontrastmidler. Behandling bør ikke gjenopptas før 48 timer etter, og kun etter at nyrefunksjonen er undersøkt på nytt og funnet normal. Ved samtidig bruk av legemidler med hyperglykemisk effekt (glukokortikoider, beta2-agonister og diuretika) bør blodsukker måles oftere, spesielt ved oppstart. Dosejustering av Eucreas kan være nødvendig ved samtidig behandling og ved seponering. ACE-hemmere kan redusere blodsukkeret og dosejustering kan være nødvendig.

Graviditet/Amming: Overgang i placenta: Ikke tilstrekkelige data fra gravide. Dyrestudier med vildagliptin har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye doser. Skal ikke brukes under graviditet. Overgang i morsmelk: Utskilles i melk hos dyr. Skal ikke brukes under amming.

Bivirkninger: Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Kvalme. Nevrologiske: Tremor, hodepine, svimmelhet. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Nevrologiske: Tretthet. Ytterligere bivirkninger som er observert med de enkelte virkestoffene: Vildagliptin: Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Gastrointestinale: Forstoppelse. Hjerte/kar: Perifert ødem. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi. Svært sjeldne (<1/10 000): Infeksiøse: Øvre luftveisinfeksjon, nasofaryngitt. Metformin: Svært vanlige (≥1/10): Gastrointestinale: Oppkast, diaré, magesmerter, nedsatt appetitt. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Nevrologiske: Metallsmak. Svært sjeldne (<1/10 000): Hud: Hudreaksjoner som erytem, pruritus, urticaria. Lever/galle: Unormale leverfunksjonstester eller hepatitt. Stoffskifte/ernæring: Redusert opptak av vitamin B12, laktacidose.

Overdosering/Forgiftning: En stor overdose metformin (eller samtidige risikofaktorer for laktacidose) kan medføre laktacidose, som må behandles på sykehus. Hemodialyse er den mest effektive metoden for fjerning av metformin. Vildagliptin kan ikke fjernes ved hemodialyse, men hovedmetabolitten som dannes ved hydrolyse kan fjernes. Støttende tiltak anbefales. Se Giftinformasjonens anbefalinger for metformin A10B A02 og vildagliptin A10B H02.

Egenskaper: Klassifisering: Vildagliptin er en dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmer. Metformin er et biguanid. Virkningsmekanisme: Vildagliptin gir hurtig og total hemming av DPP-4-aktiviteten, som medfører økning i fastende og postprandialt endogent nivå av inkretinhormonene GLP-1 og GIP. Ved å øke endogent nivå av disse, økes betacellenes glukosesensitivitet, med forbedring av glukoseavhengig insulinsekresjon. Økt endogent GLP-1-nivå øker alfacellenes glukosesensitivitet og gir mer hensiktsmessig glukoseavhengig glukagonsekresjon. Forsterket økning i insulin-/glukagon-ratio ved hyperglykemi pga. økt inkretinnivå gir redusert fastende og postprandial hepatisk glukoseproduksjon, som igjen gir redusert glykemi. Metformin reduserer hepatisk glukoseproduksjon via hemming av glukoneogenesen og glykogenolysen, øker insulinsensitiviteten i muskler, som forbedrer perifert glukoseopptak og utnyttelse, samt ved å forsinke glukoseabsorpsjonen fra tarmen. Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese og har gunstig effekt på lipidmetabolisme. Kombinasjon av 2 antihyperglykemiske legemidler med komplementære virkningsmekanismer forbedrer den glykemiske kontrollen hos pasienter med diabetes type 2. Absorpsjon: Vildagliptin: Hurtig. Maks. plasmakonsentrasjon etter 1,7 timer. Absolutt biotilgjengelighet 85%. Metformin: Maks. plasmakonsentrasjon etter ca. 2,5 timer. Absolutt biotilgjengelighet 50-60%. Proteinbinding: Vildagliptin: 9,3%. Metformin: Ubetydelig. Fordeling: Distribusjonsvolum: Vildagliptin: 71 liter. Metformin: 63-273 liter. Fordeles i erytrocytter. Halveringstid: Vildagliptin: Ca. 3 timer. Metformin: Ca. 6,5 timer. Metabolisme: Vildagliptin: Hydrolysering til inaktiv metabolitt. Metaboliseres ikke i målbar grad av CYP 450-enzymer. Utskillelse: Vildagliptin: 85% via urin og 15% i feces. Metformin utskilles uendret via urin.

Pakninger og priser: 50 mg/850 mg : 60 stk. (blister) kr 479,40. 3 × 60 stk. (blister) kr 1368,10. 50 mg/1000 mg: 60 stk. (blister) kr 501,80. 3 × 60 stk. (blister) kr 1435,30.

Refusjon: A10B D08 Metformin og vildagliptin

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus.

Refusjonskoder: ICPC T90 Diabetes ikke-insulinavhengig **Vilkår nr** 171, 172 - **ICD** E11 Diabetes mellitus type II **Vilkår nr** 171, 172

Vilkår:

171 i) Refunderes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll med metformin og sylfonylurea, eller som av tungtveiende medisinske grunner ikke kan bruke 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: 02.07.2009

Referanser:

1. Bosi E, et al. Effects of Vildagliptin on Glucose Control Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin. Diabetes Care 2007;30(4):890-895.
2. SPC Eucreas

Id-kode: 5261/05.2009

NOVARTIS **Novartis Norge AS** • Postboks 237 Økern • 0510 Oslo • Tlf.: 23 05 20 00 • Faks: 23 05 20 69 • www.novartis.no • Id-kode: 5261/05.2009

Eucreas®

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%)[1]**
- **Mer effekt – Ingen vektøkning[2]**
- **Mer effekt – Lav forekomst av hypoglykemi (1%)[2]**
- **Mer effekt – Samme antall tabletter for pasienten[2]**

Id-kode: 5261/05.2009

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av diabetes mellitus type 2
Refusjonskoder: **ICPC** T90 Diabetes ikke-insulinavhengig - **ICD** E11 Diabetes mellitus type II
Vilkår:
i) Refunderes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll med metformin og sylfonylurea, eller som av medisinske grunner ikke kan bruke sylfonylurea og,
ii) kun til pasienter som ikke bør bruke insulin på nåværende tidspunkt.
iii) Oppstart av behandling skal kun skje i samråd med spesialist i indremedisin, eller sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet.

Tumorrettet behandling via bronkoskop (intervensjonsbronkoskopi)

Pasienter med inoperabel malign sentral luftveisobstruksjon bør evalueres med tanke på endoskopisk intervensjon. CT thorax og bronkoskopi bør alltid inngå i evalueringen av pasientene med tanke på anatomiske forhold som lengde og utseende av lesjonen, mottagerforhold i distale luftveier, og intakt pulmonalsirkulasjon. Tumorrettet behandling via bronkoskop har praktisk talt umiddelbar effekt, hvilket er viktig hos pasienter med relativt kort forventet levetid..

Arve Sundset[1], Sverre Lehmann[2].
[1]Lungeavdelingen og Intervensjonssenteret, Rikshospitalet, Oslo Universitetssykehus, [2]Lungeavdelingen, Haukeland Universitetssykehus, Bergen.

Arve Sundset

Fig. 1 a. Endobronkialt carcinoid i overgangen høyre hovedbronkus / bronkus intermedius. Ned til høyre skimtes inngangen til høyre overlappsbronkus.

Fig. 1 b. 12 måneder etter YAG-laserbehandling av endobronkialt carcinoid, åpenstående hovedbronkus og bronkus intermedius, overlappsbronkus skimtes til høyre, carina og venstre hovedbronkus til venstre i bildet. Kun beskjedne arrforandringer etter laserbehandling der tumor satt (ned i bildet og til høyre). Børstecytologi og biopsier herfra viser normal bronkialslimhinne.

Fig. 2. Metallgitterstent innlagt i venstre hovedbronkus på grunn av ekstern tumorkompresjon.

INNLEDNING

Tumorrettet behandling via bronkoskop er en terapiform som har utviklet seg til en viktig del av palliasjon ved lungekreft. Slike endoskopiske metoder gir raskere lindring av dyspné og hemoptyser enn konvensjonell stråling og cytostatika. Dessuten ble økt overlevelse ved bruk av slike metoder antydet i subgrupper av pasienter tiltrengende øyeblikkelig hjelp (1) (Evidens C).

Svulster i de sentrale luftveier kan nås med bronkoskopet, og intraluminale masser kan raskt og effektivt reduseres med neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd-YAG) laser (fig. 1a og b), elektrokoagulasjon, argon plasma koagulasjon (APC), eller kryoterapi (2). Ved ekstern kompresjon av trakea eller hovedbronkier, kan det gjøres endobronkial stenting (fig. 2).

Ved tumorvekst i bronkialveggen er endobronkial brakyterapi en effektiv behandling som kan anvendes selv om pasienten tidligere har fått ekstern strålebehandling i området. Prospektive, randomiserte studier tyder på at tilleggsbehandling med brakyterapi bedrer effekten av ekstern stråling (3) og av behandling med Nd-YAG laser (4) (Evidens A).

Alle intervensjonsbronkoskopiske metoder kan kombineres, og de kan komplettere andre palliative tiltak som ekstern radioterapi og cytostatika.

NÅR SKAL PASIENTER HENVISES?

Pasienter med inoperabel lungekreft bør vurderes for endoskopisk intervensjon ved affeksjon av sentrale luftveier, det vil si trakea, hovedbronkier eller stammebronkus (5). Pasienter med endoskopisk synlige cancerforandringer i overlappene bør også følges nøye. Svulster i overlappen kan vokse raskt endobronkialt ut i hovedbronkus hvor det kan oppstå totalatelektase. Disse pasientene bør kontrolleres med bronkoskopi, for å starte behandling før totalatelektase er utviklet. Pasientene bør henvises til intervensjon før mer enn 50% av lumen av hovedbronkus er obstruert (fig. 3). Når atelektase først har oppstått, er det teknisk vanskeligere å gjenåpne luftveiene.

HVILKE PASIENTER SKAL HENVISES?

Pasienter med ikke småcellet lungekreft, og endobronkiale metastaser fra for eksempel nyre-, hypofarynx- eller coloncarcinomer eller fra malignt melanom kan være kandidater for intervensjonsbronkoskopi (5).

> Pasienter med inoperabel lungekreft bør vurderes for endoskopisk intervensjon ved affeksjon av sentrale luftveier

Fig. 3. Polypøs lungecancer som rager ut av høyre overlappsbronkus (kan ikke ses, men er til høyre i bildet) og okkluderer høyre hovedbronkus. Midt i bildet carina, ventre hovedbronkus til venstre.

Intervensjonsbehandling er imidlertid sjelden indisert ved småcellet lungecarcinom, på grunn av den raske og gode responsen på cytostatika primært, og på grunn av svært kort forventet levetid ved residiv. Dersom cancer-veksten er langsom, vil endoskopisk intervensjon også være aktuelt hos denne pasientgruppen.

Endobronkiale carcinoider er i en særstilling, fordi behandlingen av disse kan ha et kurativt siktemål (fig.1a-b). Dette forutsetter at det ikke er tumorvekst utenfor bronkus (6). Langtidsprognosen er god.

Adenoid cystisk carcinom er likeledes i en særstilling, ettersom disse pasientene har lang forventet levetid, ofte 10-20 år, og har god nytte av endoskopiske intervensjoner. Disse pasientene trenger ofte flere prosedyrer.

BEHANDLINGSRESULTATER

Effekten av endoskopisk intervensjon er avhengig av tumors lokalisasjon og graden av obstruksjon. Sentral luftveisobstruksjon er vanskelig å diagnostisere, og pasientene kommer ofte til utredning og behandling når det allerede foreligger en kritisk sentral luftveisobstruksjon (7). Effekten av endoskopisk intervensjon kan da være god idet pasienter kan gå fra å være sengeliggende og surstofftrengende til å være oppegående innen få timer. Effekten av endoskopisk intervensjon inntreffer nærmest umiddelbart etter prosedyren, mens stråleterapi og cytostatika som regel først har effekt etter noen uker. Særlig har dette betydning for pasienter med inoperabel lungekreft, som ofte har kort forventet levetid. Symptomlindrende behandling bør derfor tilbys tidlig, slik at ikke pustebesvær og residiverende lungeinfeksjoner reduserer livskvaliteten unødig. Det er viktig å følge opp endoskopisk intervensjon med ekstratorakal stråleterapi mot en sentralt sittende lungetumor, for å forlenge behandlingseffekten.

Endobronkial behandling gis før ekstratorakal stråling pga. fare for endobronkialt ødem og inflammasjon (8).

FORBEREDELSE FØR BRONKOSKOPISK INTERVENSJON

Forut for bronkoskopisk intervensjon bør pasienten bronkoskoperes og en fersk CT thorax bør foreligge. Ved bronkoskopi kan man kartlegge tumors endobronkiale utbredelse som for eksempel lengden av en sentralt sittende tumor, om det er cancer-gjennomvekst, ekstern kompresjon, eller en kombinasjon, og om det er intakt bronkialtre distalt for tumor. CT thorax bør gjøres med kontrast for å vurdere pulmonalsirkulasjonen.

INDIKASJONER

Intervensjonsbronkoskopi er i de fleste tilfeller en palliativ behandling, og pasientene bør derfor ha en viss forventet levetid etter en eventuell prosedyre. Effekten av behandlingen er sannsynligvis best når tumoren er nyoppdaget, og man fortsatt har andre behandlingsmuligheter (stråle- og kjemoterapi).

<u>Intraluminalt voksende tumor</u>

Eksofytisk voksende svulster ble tidligere fjernet rent mekanisk med tuppen av stivt bronkoskop eller med tang, med fare for betydelig blødning fra rikt vaskularisert tumorvev. Nd-YAG laser har skjærende og koagulerende egenskaper velegnet for fjerning av svulstvev i trakea, hovedbronki, samt bronkial-ostier på lobus-nivå, og representerer "gull-standard"-metoden ved denne indikasjonsstillingen. APC, elektrokoagulasjon samt kryoterapi brukes også for fjerning av intraluminale svulster, men sistnevnte

> Effekten av endoskopisk intervensjon er avhengig av tumors lokalisasjon og graden av obstruksjon

Fig. 4. Silkonstent av type Hood, innlagt i venstre hovedbronkus.

har ikke umiddelbar vevsreduserende effekt. Ved store tumormasser er mekanisk debulking med stivt bronkoskop etter forutgående laserkoagulasjon for å redusere blødningsfaren effektivt, og forkorter operasjonstiden (8).

Tumorvekst i luftrørsveggen

Brakyterapi (9) kan brukes ved tumorvekst i luftrørsveggen. Behandlingen gjennomføres ved bronkoskopisk nedføring av et tunnellert kateter forbi det aktuelle tumorområdet. En radioaktiv kilde (Iridium 192) føres deretter ned i kateteret og beveges trinnvis forbi svulsten over et på forhånd oppmålt område. Hemostatisk og palliativ dose er typisk 10-15 Gy gitt over 2 eller 3 sesjoner, mens stråling med kurativ intensjon gis som 15-25 Gy over minst 3 sesjoner.

Ytre kompresjon

Kritisk luftveiskompresjon pga. ekstern tumor eller lymfeknutemasser (> 50 % obstruksjon) krever nedlegging av stent. Innleggelse av metallgitterstenter er en relativt enkel prosedyre, som vanligvis gjøres med fleksibelt bronskoskop under gjennomlysning (fig. 2). Innleggelse av silikonstenter krever instrumentering med stivt bronkoskop (7) (fig. 4). Metallgitter- eller nitinol-stenter har den fordel at de sitter godt, såfremt dimensjonen er stor nok. Stentene er fleksible og tilpasser seg en slynget eller konisk formet luftvei, og er derfor mest brukt ved maligne lidelser.

Udekkede metallgitterstenter blir etter hvert dekket av slimhinne, og er vanskelige å fjerne når de har sittet noen måneder, mens dekkede (coated) metallgitterstenter eller hybridstenter, kan fjernes selv etter mange måneder.

Silikonstenter er billige, men er mer utsatt for dislokasjon, og pasientene må inhalere saltvann og evt. beta-2-agonister eller mucolytika på forstøver et par ganger daglig, fordi de ellers lett går tett av inntørket sekret, siden det ikke skjer noen fukting av luft eller sekret inne i stenten (8).

Stenting kan også være aktuelt ved destruksjon av luftrørsveggen eller fistler til pleura eller spiserør. Ved trakeoøsofagale fistler stentes øsofagus vanligvis først, deretter eventuelt også trakea, dersom fistelen ikke kan tettes fra øsofagus. Ved stenting av øsofagus kan tumor og stent komprimere luftveiene, noe som kan nødvendiggjøre nedleggelse av stent i luftveiene.

Hemoptyse

Rundt 30 % av pasienter med lungekreft får hemoptyser i sykdomsforløpet (5). Nd-YAG laser er en etablert metode for koagulasjon av tumorkar og penetrerer 5- 10 millimeter ned i svulsten. Dette kan gi langvarig kontroll av blødning. APC virker kun i tumoroverflaten, men kan brukes når blødningskilden er vanskelig å identifisere. Effekten er god og metoden sikker i forhold til å unngå perforasjon av bronkialveggen.

Brakyterapi er en annen hurtigvirkende og effektiv metode (6) som kan gjøres på våken, lett sedert pasient uten intubasjon eller rigid bronkoskop. En til to behandlinger (5 Gy pr. behandling) er vanligvis tilstrekkelig. Ved betydelig perifer blødning kan man plassere en bronkus-blokkerende ballong (7) gjennom bronkoskopets arbeidskanal, som kan ligge nede mens blødningen håndteres på annen måte (bronkialarterieembolisering, kirurgi, strålebehandling) ●

Litteratur

1) Desai SJ, Mehta AC, VanderBrug Medendorp S, Golish JA, Ahmad M. Survival experience following Nd:YAG laser photoresection for primary bronchogenic carcinoma. Chest. 1988 94(5):939-44.

2) Bolliger, CT., Sutedja, TG, Strausz, J, Freitag, L. Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents. Eur Respir J 2006 27:1258-1271

3) Huber RM, Fischer R, Hautmann H, et al. Does additional brachyterapy improve the effect of external irradiation? A prospective, randomized study in central tumours. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997 38:533-540

4) Chella A, Ambrogi MC, Ribechini A, et al. Combined Nd-YAG laser/ HDR brachytherapy versus Nd-YAG laser only in malignant central airway involvement: a prospective randimized study. Lung Cancer 2000 27:169-175.

5) S Cavaliere, F Venuta, P Foccoli, C Toninelli, B La Face. Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2008 patients. Chest 1996; 110:1536-42.

6) HA Brokx, EK Risse; MA Paul, K Grunberg, RP Golding, PW Kunst, JP Eerenberg, JC van Mouric, PE Postmus, WJ Mooi, TG Sutedja. Initial bronchoscopic treatment for patients with intraluminal bronchial carinoids. J Thorac Cardiovasc Surg 2007;133(4):973-978.

7) A Ernst, D Feller-Kopman, HD Becker, AC Mehta. Central airway obstruction. Am J Respir Crit Care Med, 2004;169:1278-1297.

8) MM Wahidi, FJF Herth, A Ernst. State of the art. Interventional pulmonology. Chest 2007;131:261-274.

9) J-M. Vergnon, R. M. Huber, and K. Moghissi. Place of cryotherapy, brachytherapy and photodynamic therapy in therapeutic bronchoscopy of lung cancers. Eur. Respir. J., Jul 2006 28: 200 - 218.

10) Kraut M, Wozniak A. Clinical presentation. In: Pass HI, Mitchell JB, Turrisi AT, Minna JD (Editors), Lung Cancer. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Williams; 2000;7:109-117.

11) Speiser BL, Spratling L. Remote afterloading brachytherapy for the local control of endobronchial carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;25:579-587.

12) Freitag L, Tekolf E, Stamatis G, et al. Three years experience with a new balloon catheter for the management of haemoptysis. Europ Resp J 1994;7:2033-2037.
pulmonology. Chest 2007;131:261-274.

EMSELEX®

- EFFEKTIV[1] OG M_3 SELEKTIV

Emselex® (darifenacin) DEPOTTABLETT 7,5mg og 15mg

Effektiv[1] og M_3 selektiv

L M N O

1 2 3 4 5

- 84% reduksjon av antall episoder med urgeinkontinens[1]
- Godt tolerert[1]
- En dose - 7,5 mg eller 15 mg daglig[2]

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 unødvendig. Nedsatt leverfunksjon: Økt eksponering kan forekomme ved mildt nedsatt leverfunksjon («Child-Pugh» grad A), men dosejustering er unødvendig. 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 ulcerøs 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 konstipasjon 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, gastroøsofageal 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 søvnighet 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, tioridazin, 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 antimuskarine 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: Munntørrhet, 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. Infeksiøse: Urinveisinfeksjon. Kjønnsorganer/bryst: Impotens, vaginitt. Luftveier: Rhinitt, hoste, dyspné. Nevrologiske: Svimmelhet, smaksforstyrrelser, somnolens. Nyre/urinveier: Urinretensjon, urinveisforstyrrelser, blæresmerte. 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 munntørrhet, konstipasjon, hodepine, dyspepsi og tørrhet i nesen. Behandling: Bør rettes mot å reversere antikolinerge symptomer under nøye medisinsk overvåkning. 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 muskelkontraksjon 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 CYP 3A4 og CYP 2D6 i lever, og via CYP 3A4 i tarmveggen. Utskillelse: Ca. 60% i urin, ca. 40% i fæces. 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.

EFFEKTIVT[1]

Novartis Norge AS • Postboks 237 Økern • 0510 Oslo
Tlf.: 23 05 20 00 • Faks: 23 05 20 01 • www.novartis.no

NOVARTIS

ID-kode: 5653/11.2009

Utredning av arvelig trombofili anno 2010

Arvelig trombofili (trombosetendens) er genfeil knyttet til arveanleggene for koagulasjonshemmere, spesielt antitrombin, protein C og protein S, og koagulasjonsfaktorer, spesielt faktor V og protrombin. Det utføres omfattende screening på arvelig trombofili og de viktigste indikasjonene gjennomgås.

Per Morten Sandset, Klinikk for spesialisert medisin og kirurgi, Oslo universitetssykehus, og Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo

Per Morten Sandset

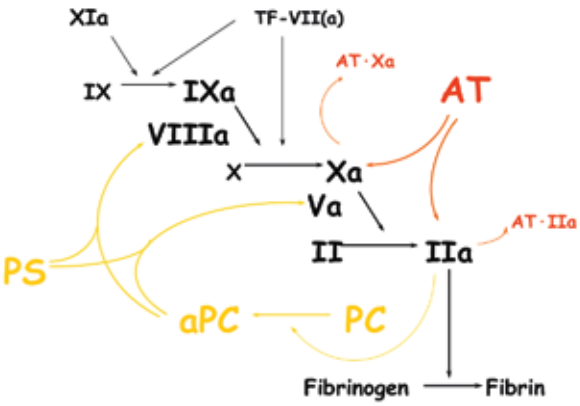
EPIDEMIOLOGI

Hvert år rammes om lag 5000 mennesker av venøs blodpropp i Norge. Om lag 2/3 av disse er blodpropp i dype vener, mens 1/3 er lungeembolier med eller uten dyp venetrombose. Hos ca halvparten av pasientene kan det påvises en eller flere kliniske risikofaktorer som kan "forklare" utvikling av venetrombosen, for eksempel gjennomgått skade eller operasjon, infeksjonsykdom eller kreft, bruk av p-piller eller peri-/postmenopausal hormonbehandling, svangerskap, og annet. Hos resten av pasientene kan det ikke påvises noen underliggende kliniske risikofaktorer og slik blodpropp kalles spontan eller idiopatisk trombose [1-3].

Pasienter med idiopatisk trombose har stor risiko for residivtrombose. Hos ca halvparten av pasientene kan det påvises underliggende koagulasjonsdefekt . Spørsmålet er om koagulasjonsutredning kan selektere ut pasienter som trenger forlenget antikoagulasjonsbehandling, eller identifisere individer, for eksempel familiemedlemmer, med høy tromboserisiko med tanke på å forebygge fremtidig trombose [4].

ARVELIG TROMBOFILI

Trombofili betyr trombosetendens og kan være arvelig eller ervervet. Arvelig trombofili er medfødte defekter i arveanleggene for enten koagulasjonsfaktorer eller koagulasjonshemmere. Hos hvert enkelt individ er det normalt et fint balansert forhold mellom koagulasjonsfaktorene, som er ansvarlig for aktivering av koagulasjonssystemet, og koagulasjonshemmere, som bremser og regulererer aktiviteten i koagulasjonssystemet (Figur 1). Det er nå godt dokumentert



Figur 1. Forenklet oversikt over koagulasjonssystemet og dets regulering. Koagulasjonsfaktorene er angitt med romertall, suffikset a betegner aktivert faktor. AT – antitrombin, PC – protein C; aPC – aktivert protein C; PS – protein S.

at små forandringer i forholdet mellom koagulasjonsaktivatorer og koagulasjonshemmere kan endre aktiviteten i koagulasjonssystemet og derved bidra til økt risiko for blodpropp. Ved akutt fase reaksjoner, som ved skader, kirurgi, infeksjon og kreft, og ved hormonbehandling oppstår slike forandringer i koagulasjonssystemet. Dette er den sannsynlige forklaringen på økt tromboserisiko i forbindelse med skader og kirurgi, infeksjoner og kreft, og i forbindelse med hormonbehandling og svangerskap.

Nivåene av de ulike faktorene er genetisk betinget, og aktiviten i koagulasjonssystemet og risikoen for trombose vil derfor typisk variere fra familie til familie, men også fra individ til individ, uavhengig om det foreligger koagulasjonsdefekter. Det har vist seg at en spontan trombose har stor prediktiv verdi for residiv og for tromboserisiko hos andre familiemedlemmer. Den prediktive verdien av spontan trombose er ofte større enn påvisning av enkeltgendefekter.

Etter man påviste at antitrombindefekt kan være årsak til venøs blodpropp på 1960-tallet [5,6] har enkeltgendefekter fått stort fokus fordi en enkelt blodprøve har kunnet identifisere individer med spesifikke defekter assosiert med tromboserisiko. Det gjelder medfødte mutasjoner eller forandringer i arveanleggene som enten fører til redusert funksjon, som er typisk for defekter i arveanleggene for antitrombin, protein C og protein S, eller økt funksjon, som er typisk for to vanlige punktmutasjoner i arveanleggene for protrombin og for koagulasjonsfaktor V.

Det er nå klart at disse enkeltgendefektene i mindre grad enn tidligere antatt kan forklare tromboserisiko, og at samspillet mellom flere gener og hvordan nivåene av koagulasjonsproteinene er regulert trolig spiller en viktigere rolle.

KOAGULASJONSHEMMERE

I laboratoriet bestemmer vi dels aktiviteten og dels konsentrasjonen (antigenmengden)

TABELL 1 – MATERIALE TIL UTREDNING AV ARVELIG TROMBOFILI*		
	Citratplasma	EDTA-fullblod
Antitrombindefekt	0.5 ml	-
Protein C defekt	0.5 ml	-
Protein S defekt	0.5 ml	-
Aktivert protein C resistens**	0.5 ml	-
Faktor V Leiden mutasjon	-	2-5 ml
Protrombin mutasjon	-	-
* Sendes i vanlig postgang; **Screeningtest på faktor V Leiden mutasjon		

av koagulasjonshemmerne i citratplasma. For prøvemateriale til analyse – se tabell 1. Medfødte defekter fører oftest til nedsatt aktivitet og nedsatt konsentrasjon i blodplasma og kalles type I feil. Mer sjelden vil medfødte defekter føre til nedsatt aktivitet av proteinet til tross for normal konsentrasjon i plasma og kalles type II feil. Slike feil skyldes at den aktive delen av molekylet er endret, men uten at dette påvirker målingen av mengden i plasma. De aller fleste genfeilene er heterozygote, dvs at ett av to arveanlegg er affisert. Homozygote eller dobbelt heterozygote medfører oftest alvorlig tromboserisiko. Det er identifisert et stort antall genfeil i disse arveanleggene. Kostnadene ved påvisning av spesifikke genfeil er store, og den kliniske nytten liten. Derfor blir disse genfeilene normalt bare utredet når de kan ha mer generell interesse, for eksempel i forskning.

Antitrombin er en serin protease inhibitor (=serpin) som produseres i lever (god leverfunksjonstest). Antitrombin binder seg irreversibelt til det aktive setet av koagulasjonsenzymene – se figur I. Evnen til å hemme koagulasjonsproteasene øker 1000-10000 ganger i nærvær av heparin. Dette er i prinsippet virkemekanismen for heparin. In vivo er det antatt at heparan sulfat og andre glykosaminoglykaner i karveggen er ansvarlig for å aksellerere virkningen av antitrombin. Individer med antitrombindefekter har særlig stor risiko for trombose, men risikoen er i noen grad knyttet til hvilke deler av molekylet som er affisert. Forekomst og risiko for trombose fremgår av tabell II. Laboratoriemessig måles aktiviteten av antitrombin som har stor sensitivitet og spesifisitet for antitrombindefekt.

Individer/familier med arvelig antitrombindefekt bør på grunn av stor risiko for venøs trombose få rådgivning av koagulasjonsekspert. Individer som har hatt trombose bør få livslang antikoagulasjonsbehandling, mens individer uten tidligere trombose bør få rådgivning som kan hindre trombose i fremtiden. Spesielle utfordringer er østrogenbehandling og svangerskap.

Protein C og protein S er K-vitamin avhengige proteiner som syntetiseres i lever (protein C og S) og i karendotel (protein S)[7]. Protein C er et proenzym som aktiveres av trombin bundet til trombomodulin på karendotelet. Protein C spaltes da til et aktivt enzym, en protease, som kan spalte/bryte ned aktivert koagulasjonsfaktor V og VIII. Dette fører da til at aktiveringen av koagulasjonssystemet bremses og skrus av. Protein S fungerer som en kofaktor for aktivert protein C. Protein S finnes dels fritt i plasma (biologisk aktivt) og dels bundet til C4B-bindende protein som er en komplementfaktor og akutt fase reaktant. Ved akutt fase reaksjoner øker plasmakonsentrasjonen av C4B-bindende protein kommer det et fall av fritt protein S som kan gi økt tromboserisiko. Påvisning av protein C og protein S defekter er vanskeligere enn for antitrombin. Protein C defekter påvises vanligvis med en aktivitetsmetode, mens protein S ofte bestemmes både med aktivitets- og antigenmetode.

Arvelige protein C og S defekter medfører økt risiko for venøs trombose – se tabell II, men risikoen er mindre enn for antitrombin og varierer mye mellom ulike familier. Antikoagulasjonsbehandling ved protein C og S mangel må derfor individualiseres. Et spesielt problem gjelder antikoagulasjonsbehandlling med warfarin, fordi warfarin også reduserer nivåene av protein C og S. Klinisk erfaring har vist at effekten av warfarinbehandling er størst med hensyn til reduksjon av koagulasjonsfaktorene sammenliknet med reduksjon av protein C og S slik at behandlingen oftest er effektiv. Imidlertid kan det være fare for økt trombose under oppstart fordi protein C faller relativt raskere enn koagulasjonsfaktorene. Det er derfor viktig med langvarig heparinbehandling (7-10 dager) under oppstart inntil steady-state nivåer er oppnådd.

Homozygot protein C mangel er en alvorlig tilstand som oftest ikke er forenlig med liv. De fleste affiserte individer dør i nyfødtperioden av purpura fulminans.

KOAGULASJONSFAKTORER

I 1994 ble det påvist en punktmutasjon i arveanlegget for koagulasjonsfaktor V (posisjon 1691, exon 10). Denne mutasjonen fører til et bytte av aminosyren arginin til glutamin i posisjon 506 (kalles derfor ofte R506G) av det aktiverte faktor V molekylet. Dette er stedet der aktivert protein C først kan spalte aktivert faktor V. Mutasjonen medfører derfor at aktivert protein C ikke kan spalte aktivert faktor V. Dersom en setter aktivert protein C til blodplasma, vil koagulasjonstiden dermed forlenges. Det siste fenomenet har fått navnet aktivert protein C (APC) resistens mens selve mutasjonen kalles faktor V Leiden mutasjonen. Tilstanden kan i dag bestemmes ved screeningtest på APC resistens (citratplasma) eller ved å bestemme mutasjonen (EDTA fullblod) [8,9].

TABELL II

	Antitrombin	Protein C	Protein S	Faktor V Leiden	Protrombin mutasjon
Prevalens i normalbefolkningen	1/5000	1/500	1/300	1/12	1/100
Prevalens 1. venøs trombose	1	2-3	2-3	30	3
Risikoøkning	50	5-10	5-10	4-8	2-6

Faktor V Leiden kan spores til et felles opphav i Midt-Østen for ca 30.000 år siden, og finnes med høy frekvens blant Caucasere, men ikke blant afrikanere. Sannsynligvis har faktor V Leiden beskyttet kvinner mot blødning i forbindelse med fødsel.

I Norge forekommer mutasjonen hos 7-8% av befolkningen, de aller fleste heterozygote. Faktor V Leiden er en svak risikofaktor for venøs blodpropp; i den generelle befolkningen medfører heterozygot tilstand om lag 2-4 dobling av risikoen, men er 5-8 doblet hos individer fra familie med trombosetendens. Til sammenlikning øker risikoen for venøs trombose om lag 50 ganger fra 20 års alder til 70 års alder. Risikoøkningen ved heterozygot faktor V Leiden er så liten at den normalt ikke har konsekvens for antikoagulasjonsbehandling. Grunnlaget for å utrede er først å fremst å kunne identifisere familiemedlemmer med økt risiko som krever rådgivning. For eksempel gjelder det utredning av unge kvinnelige familiemedlemmer der det er aktuelt med p-piller.

Et spesielt problem er synergi ved inntak av østrogener (p-piller og postmenopausal hormonbehandling). Her er risikoøkningen multiplikativ – i motsetning til det en ser i kombinasjon med andre risikosituasjoner, for eksempel i svangerskap. Likevel er det internasjonal konsensus om at kvinner ikke skal utredes på faktor V Leiden før foreskrivning av p-piller med mindre det foreligger venøs trombose hos førstegradsslektninger.

Homozygot faktor V Leiden forekommer trolig hos om lag 0.1% av normalbefolkningen, dvs hos ca 5000 personer i Norge. Disse har en mye større risiko for venøs trombose og har kanskje også økt risiko for arteriell trombose. Slike pasienter skal etter første gangs trombose ha langtids antikoagulasjsonsbehandling.

Protrombingen G20210A mutasjon (kalles protrombinmutasjonen) er en punktmutasjon i den ikke-kodende regionen i arveanlegget for protrombin (= koagulasjonsfaktor II) [10]. Protrombinmutasjonen er assosiert med høyere nivåer av protrombin i plasma og dette er antatt å være forklaringen på en svakt økt risiko for venøs trombose forbundet med denne mutasjonen. Tilstanden kan kun påvises ved å bestemme genfeilen (EDTA-fullblod). I Norge er om lag 1% av den friske befolkningen heterozygote. Generelt er risiko for trombose om lag som for faktor V Leiden.

Betydningen av protrombinmutasjonen er om lag som for faktor V Leiden mutasjonen. Det betyr at en normalt ikke tar hensyn til heterozygot tilstand ved vurdering av antikoagulasjonsbehandling, mens homozygot tilstand har mye større risiko og ofte vil ha indikasjon for langtids antikoagulasjonsbehandling.

Høy faktor VIII og høye nivåer av visse andre koagulasjonsfaktorer har også vist seg å være assosisert med økt risiko for venøs blodpropp [4]. Det er antatt at disse variasjonene i faktornivåene er genetisk bestemt, men det er ikke påvist enkeltgenfeil som forklarer dette. Per 2010 er det kun unntaksvis indikasjon for måling av faktor VIII og andre koagulasjonsfaktorer ved venøs trombose.

INDIKASJONER FOR UTREDNING AV ARVELIG TROMBOFILI ANNO 2010

- Utredning av arvelig trombofili skal normalt starte ved utredning av affiserte familiemedlemmer
- Den viktigste indikasjonen er spontan/idiopatisk trombose ved alder <50 (-60) år.
- Normalt bør en også utrede ved trombose ved bruk av p-piller og relatert til svangerskap.
- Ved påvisning av antitrombin, protein C og protein S defekt er det normalt grunnlag for å tilby utredning av familiemedlemmer (1. grads slektninger) med tanke på å rådgivning og tiltak i forbindelse med risikosituasjoner.
- Ved faktor V Leiden og protrombinmutasjon bør det normalt bare foretas utredning av familiemedlemmer dersom det foreligger spesielle grunner, for eksempel i forkant av bruk av østrogenholdige p-piller der risikoen for venøs blodpropp øker betydelig ●

Referanser

1. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. Thromb Haemost 1999;82:610-9.

2. Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. J Thromb Haemost 2005;3:1611-7.

3. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. Semin Hematol 2007;44:62-9.

4. ROSENDAAL FR, Reitsma PH. Genetics of venous thrombosis. J Thromb Haemost 2009;7 Suppl 1:301-4.

5. Egeberg O. Inhereted antithrombin deficiency causing thrombophilia. Thromb Diath Haemorrh 1965;13:516-30.

6. Abildgaard U. Highly purified antithrombin 3 with heparin cofactor activity prepared by disc electrophoresis. Scand J Clin Lab Invest 1968;21:89-91.

7. Dahlback B. The protein C anticoagulant system: inherited defects as basis for venous thrombosis. Thromb Res 1995;77:1-43.

8. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C [see comments]. Proc Natl Acad Sci U S A 1993;90:1004-8.

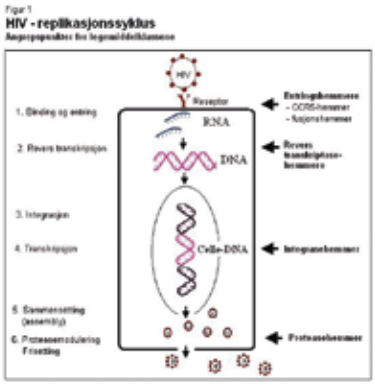
9. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, ROSENDAAL FR, Dirven RJ, de RH, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994;369:64-7.

10. Poort SR, ROSENDAAL FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood 1996;88:3698-703.

Første felles retningslinjer for hiv-behandling av voksne

I løpet av 2009 har en arbeidsgruppe av utvalgte fagpersoner innen hiv-området, på oppdrag fra Norsk forening for infeksjonsmedisin (NFIM), utarbeidet de første felles norske retningslinjene for hiv-behandling av voksne, retningslinjer som våren 2010 har blitt publisert på nettsidene til infeksjonsforeningen (1).

Alexander Leiva, seksjon for infeksjonsmedisin, Haukeland universitetssykehus.



Figur 1 - Angrepspunkter i virussyklus for hiv-legemiddelklasser

De ny retningslinjene representerer en viktig milepæl når det gjelder å forene kreftene i det kliniske hiv-arbeidet i Norge. Det finns et stort antall utenlandske og internasjonale retningslinjer når det gjelder hiv-behandling, og selv om ingen av disse ved dette arbeidet har mistet sin relevans, er det et svært viktig kvalitetssikringsstiltak at de ulike hiv-klinikkene i Norge nå har formulert en felles strategi. Det er planlagt at arbeidsgruppen vil oppdatere retningslinjene med jevne mellomrom. Styret i Norsk forening for infeksjonsmedisin retter en stor takk til arbeidgruppen og dens leder.

Høyaktiv kombinasjonsbehandling med antiretrovirale midler (HAART) ble tilgjengelig fra 1996. Etter dette har hiv fått karakter av å være en kronisk sykdom med betydelig forbedrede leveutsikter. Den langsiktige behandlingen og oppfølgingen av pasientene har derfor blitt stadig viktigere.

Temaer som berøres i de foreliggende retningslinjene er: nødvendig førstegangsscreening av pasienten, den langsiktige oppfølgingen, riktig tidspunkt for start av behandling, førstevalg av medikamenter hos ikke tidligere behandlede, problemer rundt resistensutvikling, medikamentvalg ved terapisvikt, metabolske bivirkninger som kan gjøre seg gjeldende etter årelang behandling, behandling av spesielle grupper som gravide med hiv-infeksjon, og post-eksposisjonell profylakse.

Retningslinjene gir likevel ikke svar på alle problemstillinger som kan dukke opp i det kliniske hiv-arbeidet slik at det for leger som behandler hiv-pasienter er viktig å ha bred kjennskap til internasjonal litteratur, viser her blant annet til de europeiske, amerikanske og svenske retningslinjene (2,3,4).

Det må spesielt nevnes at forebygging og behandling av opportunistiske infeksjoner ikke er omtalt i de kapitlene som foreligger våren 2010.

VURDERINGER OG OPPFØLGENDE KONTROLLER

I tilnærmingen til den enkelte hiv-pasient, er det viktig å kartlegge komorbide og koinfeksiøse tilstander som rusmiddelbruk, psykiatrisk sykdom, tuberkulose, kronisk hepatitt B og C, og seksuelt overførte infeksjoner. Ved manglende beskyttende antistoff mot hepatitt A og B er vaksinasjon obligatorisk. Likeledes er pneumokokkvaksine (hvert 5. – 10. år) og årlig influensavaksinasjon en del av den rutinemessige oppfølgingen.

Pasienten må få god informasjon når det gjelder smittevern. Lov- og regelverket rundt rettigheter og plikter for pasienter med allmennfarlige smittsomme sykdommer kan for noen være vanskelig å forstå, det viktige er likevel den praktiske tilnærmingen hvor det sees betydelig risikoreduksjon for smitte ved bruk av kondom, ved virussuppresjon under antiretroviral behandling, og ved behandling av andre seksuelt overførte infeksjoner.

Legen i dette arbeidet må ikke være "bluferdig", men kunne snakke med pasienter om sensitive tema som analt samleie, oralsex og rusmidler. Mange innvandrere med hiv kommer fra kulturer hvor det er mye større tabu rundt hiv enn i Norge, og bare det å bruke tolk kan være en uoverstigelig barriere for enkelte.

INDIKASJON FOR OPPSTART AV ANTIRETROVIRAL BEHANDLING

Kvantitativ telling av CD4 T-lymfocytter er den viktigste markøren for vurdering av immunsvikt og tidspunkt for behandlingsstart. Ved CD4-tall mellom 300 og 400 celler per mikroliter (eller lavere) i to påfølgende prøver i løpet av 1-2 måneder vil det for de fleste være grunn til å starte behandling. Ved CD4 over 400 vil det være riktig å starte behandling dersom pasienten har kliniske tegn til hiv-

Alexander Leiva

Bente M. Bergersen ved Aker sykehus (OUS Sinsen) har ledet gruppen med representanter fra alle de større infeksjonsklinikkene i Norge, - Vidar Ormaasen og Arild Mæland fra Ullevål (OUS Kirkeveien), Pål Aukrust og Torgun Wæhre fra Rikshospitalet (OUS Gaustad), Nina Langeland og Anne Ma Dyrhol Riise fra Haukeland, Rolf Reiersen ved SUS i Stavanger, Harald Steinum fra St Olav, og Reinhard Flø i Tønsberg.

TABELL 1. ANTATT TRANMISJONSRATE FOR HIV VED EKSPONERING FRA KJENT HIV-POSITIV (5)

Eksponeringstype	Antatt transmisjonsrate (%)
Reseptivt analt samleie	0.1-3.0
Insertivt analt samleie	<0.1
Reseptivt vaginalt samleie	0.1 - 0.2
Insertivt vaginalt samleie	0.03 - 0.09
Reseptiv oralsex (fellatio)	0 - 0.04
Slimhinneeskponering	0.09
Stikkskade	0.3
Deling av sprøyteutstyr	0.67
Blodoverføring	90-100

relatert immunsvikt, dersom pasienten er gravid for å forhindre smitte til barnet, og ved eksponering for hiv innen 72 timer, s.k. postesposisjonell profylakse – PEP.

Det finns tilleggskriterier som er gjengitt i retningslinjene. Motivasjon og forventet etterlevelse av behandlingen må tillegges stor betydning når behandlingsstart vurderes.

HIV-INITIALTERAPI

I løpet av de to siste årene har det blitt tilgjengelig to nye medikamentklasser CCR5 reseptorhemmer med maraviroc (Celsentri), og integrasehemmer med raltegravir (Isentress).

I mange år har proteasehemmer (PI) og revers transkriptasehemmere (nukleosid analoger – NRTI, og non-nukleosid analoger - NNRTI) i kombinasjon i form av enten 2 NRTI + 1 NNRTI eller 2NRTI + PI vært førstevalget ved oppstart hos tidligere ikke-behandlede pasienter. De norske retningslinjene viderefører dette og er således mer konservative enn den nyeste amerikanske (3) hvor integrasehemmer har blitt sidestilt med PI og NNRTI. (Tabell 2, Figur 1).

I alle primærregimer er 2 nukleosidanaloger (NRTI) obligatorisk, og i de foreliggende retningslinjene er tenofovir/emtricitabin (Truvada) og abakavir/lamivudin (Kivexa) sidestilte førstevalg. Merk at den hyppig brukte kombinasjonen zidovudin/lamivudin (Combivir) ikke lengre anbefales som førstevalg. Når det gjelder abakavir er denne assosiert med en alvor hypersensitivitetsreaksjon som særlig opptrer hos personer med HLA B5701-allele. Før oppstart av abakavir bør pasienten screenes for HLA B5701.

Ved bruk av PI skal denne være boostret med ritonavir. Ritonavir-boostret lopinavir (Kaletra), og atazanavir (Reyataz) hvor ritonavir må gis som tilleggstablett, er likestilte førstevalg av proteasehemmere, og kan begge brukes av gravide, selv om Kaletra foretrekkes under graviditet grunnet god dokumentasjon.
Merk at ritonavir metaboliseres av cytokrom P-450 CYP 3A4 og at dette kan gi alvorlige interaksjonsproblemer med mange ulike legemidler.

Av NRTI'ene foretrekkes efavirenz grunnet omfattende kliniske studier, god toleranse, og enkel administrasjon. Denne er i dag tilgjengelig i kombinasjon med to NRTI i form av en enkelt tablett som tas en gang i døgnet (efavirenz, tenofovir/emtricitabin - Atripla). Efavirenz har en ugunstig lav genetisk barriere mot resistens, kan gi plagsomme nevropsykiatriske bivirkninger, og bør unngås hos gravide grunnet teratogent potensiale.

Nevirapin (Viramune) er et NNRTI-alternativ til efavirenz for gravide og pasienter med psykiatrisk sykdom, men grunnet mulighet for alvorlig hepatitt skal denne ikke startes hos kvinner med CD4 > 250 eller menn med CD4 > 400.

POSTEKSPOSISJONELL PROFYLAKSE – PEP

Indikasjonen for PEP er signifikant risiko for HIV-smitte inntil 72 timer etter eksponering. Profylaksebehandling bør imidlertid starte så raskt som mulig etter eksponeringstidspunkt for å gjøre den mest mulig effektiv. Smitterisiko ved ulike typer eksponering bør tas med i vurderingen (Tabell I), kildens viremigrad dersom denne er kjent er viktig, og prevalens av hiv i den aktuelle befolkning dersom kildens hiv-status er ukjent har betydning. Det er særlig helsepersonell med hudpenetrerende stikkskade fra kilde med kjent eller høy risiko for hiv, injiserende narkomane som har delt sprøyteutstyr med misbruker med kjent hiv-infeksjon, og personer med seksuell kontakt (analt/vaginalt samleie) med person med kjent eller høy risiko for hiv-infeksjon som kan ha behov for PEP.

RESISTENSTESTING – INDIKASJONER OG GJENNOMFØRING

Hiv-pasienter med behandlings-indikasjon er så langt man vet i dag avhengige av effektiv virus-suppresjon resten av levetiden, og resistensutvikling er en potensielt livsforkortende hendelse. Som regel vil det være dårlig medikament-etterlevelse som forklarer virologisk svikt under høy-aktiv antiretroviral behandling. Det er svært viktig at behandlende lege har en klar oppfattelse av pasientens motivasjon og etterlevelsesevne før behandlings-start, og klarer å oppdage sviktende gjennomføringsevne under pågående behandling. Genotypisk resistens-testing med påvisning av resistens-mutasjoner hos hiv-viruset må tolkes klinisk. Fenotypisk resistenstesting er ikke rutinemessig tilgjengelig. Epidemiologisk resistenstesting utføres av Folkehelseinstituttet av alle nydiagnostiserte, mens klinisk resistenstesting blir aktuelt ved virologisk behandlingssvikt, hos gravide, av kilden ved mulig videresmitte (stikkskade etc), og ved mistanke om superinfeksjon av resistent hiv-virus.

TERAPISVIKT

Målet for behandling er å få hiv-RNA < 400 kopier/ml etter 12 uker og < 40 kopier/ml etter 24 uker. Det foreligger virologisk svikt dersom hiv-RNA > 40 kopier/ml 24 uker etter start av antiretroviral behandling. Ved virologisk svikt må det gjøres en omfattende kartlegging for å avklare årsaken, ikke minst

må medikamentetterlevelse og -toleranse avklares. Det bør gjøres ny resistenstesting for å kunne velge virksomme midler for nytt regime. Ved vanskelige avveininger kan det være riktig å drøfte videre behandling med erfaren hiv-kliniker.

HIV OG GRAVIDITET

Ved graviditet vil hiv-behandling ha et dobbelt siktemål - å bevare kvinnens helse og redusere risiko for smitte til barnet. Infeksjonsleger må ta hånd om behandlingen av den gravide før fødsel, obstetrikerne har ansvaret for behandling under fødsel og valg av forløsningsmetode, mens barnelegene har ansvaret for behandling og prøvetaking av barnet etter fødselen. Teamarbeid mellom gynekolog, jordmor, fastlege og infeksjonslege er viktig under hele svangerskapet.

Hos ubehandlet kvinne som blir gravid startes antiretroviral behandling mellom uke 12 og 20, eller så snart som mulig etter uke 20. Hos kvinne under behandling når hun blir gravid kontinueres behandlingen dersom virus er fullt supprimert, men med skifte dersom regimet inneholder medikamenter med potensielt uheldige bivirkninger for fosteret (eksempel efavirenz). Kombinasjonsbehandling med boostret PI - lopinavir/ritonavir (Kaletra), og NRTI -zidovudin/ lamivudin (Combivir) er et trygt og anbefalt førstevalg under graviditet hos tidligere ubehandlede.

Målsetting for behandlingen er å oppnå virussuppresjon med hiv-RNA < 40 kopier/ml ved uke 36. Ved hiv-RNA > 40 kopier/ml i uke 36 anbefales forløsning ved sectio og intravenøs infusjon av zidovudin 2 timer før inngrepet. Ved hiv-RNA < 40 kopier/ml kan vaginal forløsning gjennomføres, og iv-zidovudin gir sannsynligvis ingen tilleggsbeskyttelse for barnet.

Etter fødsel fortsetter mor antiretroviral behandling bare dersom vanlige indikasjonskriterier for ikke-gravide foreligger. I områder av verden hvor morsmelkserstatning kan gis trygt til barnet anbefales ikke amming. For håndtering av barnet etter fødsel se retningslinjer på www.barnelegeforeningen.no

TABELL 2 HIV-MEDIKAMENTER REGISTRERT I NORGE

Generisk navn	Preparatnavn	Firma
Proteasehemmere - PI		
lopinavir + ritonavir	Kaletra	Abbott
atazanavir	Reyataz	Bristol-Myers Squibb
sakinavir	Invirase	Roche
indinavir	Crixivan	MSD
fosamprenavir	Telzir	GlaxoSmithKline
tipranavir	Aptivus	Boehringer Ingelheim
darunavir	Prezista	Janssen-Cilag
ritonavir*	Norvir	Abbott
*brukes til boostring av andre PI enn Kaletra		
Nukleosid og nukleotid revers transkriptasehemmere - NRTI		
Generisk navn	Preparatnavn	Firma
zidovudin	Retrovir	GlaxoSmithKline
didanosin	Videx	Bristol-Myers Squibb
stavudin	Zerit	Bristol-Myers Squibb
lamivudin	Epivir	GlaxoSmithKline
abakavir	Ziagen	GlaxoSmithKline
tenofovir	Viread	Gilead
emtricitabin	Emtriva	Gilead
Ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere - NNRTI		
nevirapin	Viramune	Boehringer Ingelheim
efavirenz	Stocrin	MSD, Farmagon*
etravirin	Intelence	Janssen-Cilag
*paralellimportør		
Faste kombinasjoner		
lamivudin/zidovudin	Combivir	GlaxoSmithKline
abakavir/lamivudin	Kivexa	GlaxoSmithKline
emtricitabin/tenofovir	Truvada	Gilead, Orifarm*
abakavir/lamivudin/ zidovudin	Trizivir	GlaxoSmithKline
emtricitabin/tenofovir/ efavirenz	Atripla	Gilead
*paralellimportør		
Integrasehemmere		
raltegravir	Isentress	MSD
CCR5-reseptorhemmer		
maraviroc	Celsentri	Pfizer
Fusjonshemmer		
enfuvirtide	Fuzeon	Roche

Referanser

1. NFIM - Norsk forening for infeksjonsmedisin – www.legeforeningen.no/nfim

2. EACS (European AIDS Clinical Society) – www.eacs.eu

3. DHHS (US Department of Health and Human Services) – http://aidsinfo.nih.gov

4. RAV (Referensgruppen för Antiviral Terapi) – www.rav.nu

5. Fisher et al. UK guidelines for the use of post-exposure prophylaxis. AIDS 2006.

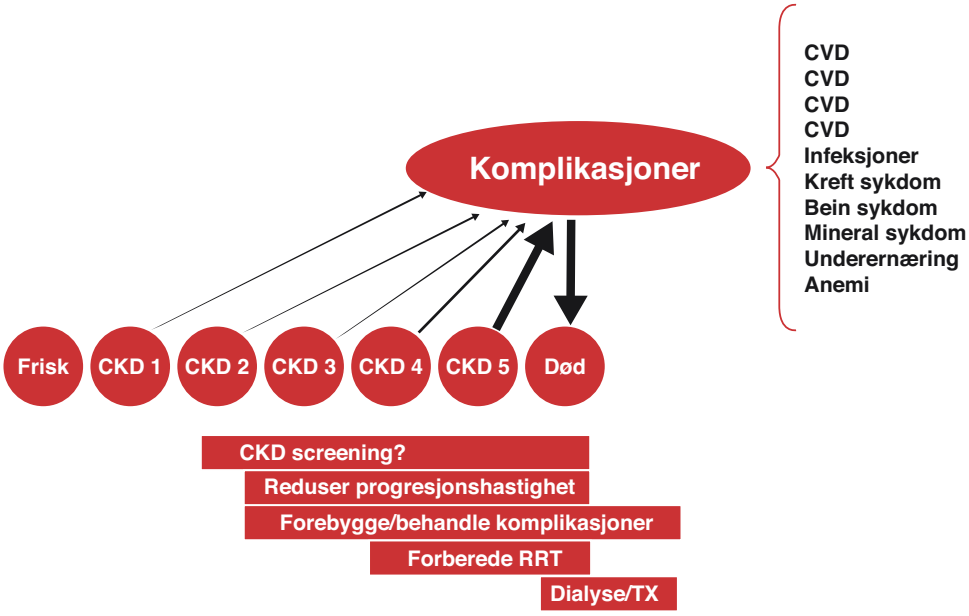
Kronisk nyresykdom – en nyttig og nyskapende definisjon eller et nefrologisk kultbegrep?

Kronisk nyresvikt utvikler seg i typiske tilfeller gjennom en årrekke og kjennetegnes av et irreversibelt tap av både filtrasjonsevne og tubulær aktivitet i nyrene. Det kliniske bildet domineres etter hvert mer av nyresvikten enn den tilgrunnliggende nyresykdommen.

Stein Hallan og Cecilia Øien, Avdeling for Nyresykdommer, St Olav Hospital / Det Medisinske Fakultet, NTNU, Trondheim

Stein Hallan

Lenge var begrepet kronisk nyresvikt dårlig definert og graderingen upresis. Behovet for en konsistent definisjon var stort, og i 2002 kom National Kidney Foundation i USA med en definisjon av kronisk nyresykdom (CKD) som nå er i bruk over hele verden.[1] Basert på den nye definisjonen finner man at forekomsten av CKD blant voksne er meget høy i alle deler av verden (10-13%).[2;3] Når man samtidig vet at antall nye pasienter som starter dialyse tross alt er meget lavt (100 per million per år), er det klart at den nye CKD-definisjonen har skapt stor debatt både blant nefrologer og andre leger. Er dette en god definisjon av en reell sykdom med klinisk relevans eller er det kun et teoretisk begrep skapt av ivrige epidemiologer? Vi vil i denne artikkelen diskutere CKD-definisjonen og argumentere for at det er et nyttig begrep i klinisk medisin generelt og ikke bare ved nyremedisinske poliklinikker.



Figur 1: Konseptet med kronisk nyresykdom

STADIEINNDELING VED KRONISK NYRESYKDOM

Kronisk nyresykdom har fra 2002 vært inndelt i 5 stadier basert på i hvilken grad nyrefunksjonen (GFR) er svekket. I tillegg er det krav om at det ved de tidlige stadier (1-2) skal foreligge tegn til nyreskade som for eksempel proteinuri eller hematuri (Tabell1). Det sterke fokuset på GFR skyldes at dette ansees som det beste enkeltmål på nyrenes funksjon. Nyrene har naturligvis andre funksjoner enn ren filtrasjon, men også svekkelsen av de tubulære og hormonelle nyrefunksjonene avspeiles godt ved fallet i GFR. Det er derfor stor enighet om at GFR avspeiler hvor langtkommet en nyresykdom er, og det avspeiler dermed også risikoen for både metabolske og kliniske komplikasjoner. Konseptet med kronisk nyresykdom favner mye bredere enn den tidligere fokuseringen på terminal dialysekrevende nyresvikt. Man ønsker nå å fokusere mer på de tidlige stadier av sykdommen i håp om å kunne forbygge og i alle fall utsette progresjon til CKD stadium 5 (terminal nyresvikt). Likedan vektlegges nå også andre komplikasjoner enn dialysebehov i mye større grad (Figur 1).[4]

HVORDAN MÅLE NYREFUNKSJONEN?

Hovedproblemet med dagens GFR-fokuserte CKD-klassifisering er at det er vanskelig å måle GFR nøyaktig. Den optimale metode for å måle filtrasjonshastighet i nyrene er å måle hvor raskt et stoff som filtreres fritt over basalmembranen i glomeruli og som verken utskilles eller absorberes

i tubuli fjernes fra kroppen. Inulin clearance er "gullstandarden", men brukes imidlertid ikke i klinikken da det er en tungvint og kostbar metode. Injeksjon av røntgenkontrastmidler eller radioaktive isotoper med påfølgende blodprøver 3 og 4 timer etter injeksjonen er enklere metoder, men heller ikke disse egner seg for hverdagsbruk.

Kreatinin har lenge vært den markøren som brukes mest for å vurdere nyrefunksjonen i klinikken, men prøven er beheftet med mange problemer. Kreatinin produksjonen er sterk relatert til muskelmasse (underestimering av nyrefunksjonen hos kvinner / eldre / underernærte / alvorlig syke), det foregår en til dels betydningsfull tubulær sekresjon (underestimering av GFR, spesielt ved alvorlig nyresvikt), og utskillelsen influeres også av matinntak og væskestatus (kjøtt og dehydrering gir økt s-kreatinin). Grunnen til at kreatinin allikevel er mye brukt som markør, er at det er en endogen substans som er enkel og billig å analysere. Det er imidlertid vanskelig å bedømme GFR nøyaktig kun med s-kreatinin, da glomerulusfiltrasjonen kan være redusert med 50% før s-kreatinin stiger over referansegrensen. De fleste laboratorier utgir derfor i dag estimert GFR automatisk ved rekvirering av s-kreatinin. Til dette benyttes algoritmer (for eksempel MDRD eller CKD-EPI) som tar med alder, kjønn og rase i vurderingen.[5;6] De gir i gjennomsnitt et riktig mål for GFR (dvs. ingen nevneverdig bias), men nøyaktigheten er bare moderat slik at hos enkelte pasienter med relativt normal nyrefunksjon kan den absolutte feilen bli betydelig (for eksempel ±30%). Hvis man vil ha en nøyaktig nyrefunksjonsbestemmelse må man benytte seg av andre metoder slik som EDTA eller iohexol clearance. Kreatinin clearance i døgnurin anbefales ikke.

TABELL 1: DEFINISJON AV CKD STADIUM 1-5

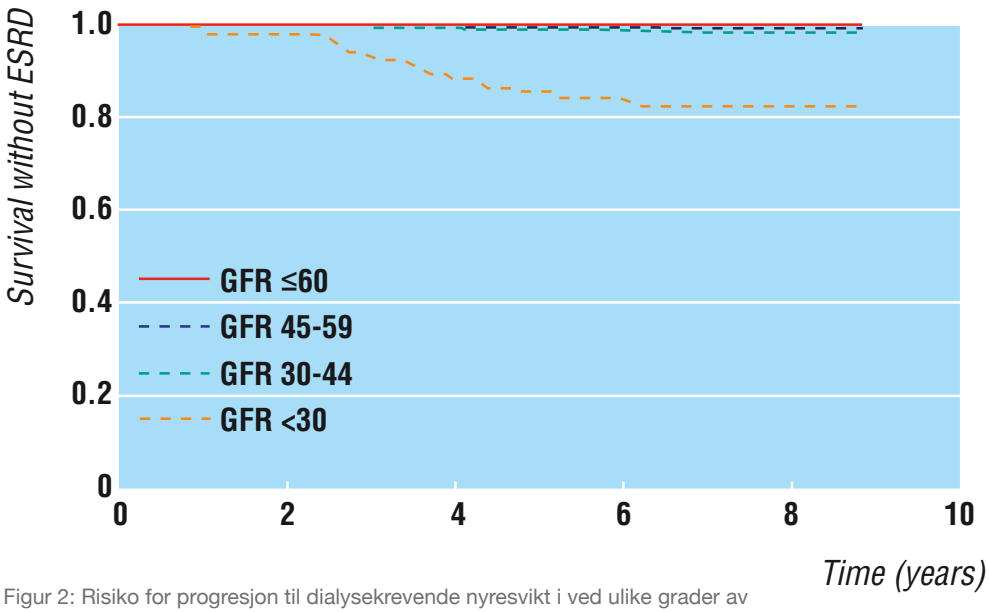
	GFR (mL/min/1.73m²)				
	≥90	60-89	30-59	15-29	<15
Normoalbuminuri	Ikke CKD	Ikke CKD	Stadium 3	Stadium 4	Stadium 5
Micro- / macroal-buminuri	Stadium 1	Stadium 2			

Merk: Funnene må vedvare minst 3 måneder. Stadium 2-4 kalles også hhv lett, moderat, og alvorlig redusert nyrefunksjon. Stadium 5 (GFR <15 eller behov for dialyse eller transplantasjon) kalles også nyresvikt.

KOMBINASJON AV ALBUMINUTSKILLELSE I URIN OG EGFR

Dagens CKD-klassifisering krever at det i stadium 1-2 skal være tegn til nyreskade. Dette kan være funn av proteinuri, hematuri, multiple nyrecyster ved ultralyd, eller biopsifunn. I praksis har det vist seg at albuminuri er det beste og lettest tilgjengelige mål på nyreskade. I dag anbefaler man at albuminuri bestemmes som albumin-kreatinin-ratio i en tilfeldig urinprøve. Verdier i området 3-30mg/mmol benevnes som microalbuminuri og verdier over dette som macroalbuminuri. Grad av albuminuri har vist seg å være en meget god prediktor for rask progresjon av nyresykdommer, og det er også vist at det er en god prediktor for hjerte-karsykdom.

Det har vært reist kritikk mot dagens CKD-klassifisering av mange årsaker.[7;8] Et av de mest problematiske aspektene har vært knyttet til CKD stadium 3, som er definert som eGFR 30-59 ml/min/1.73m². Forekomsten av slike pasienter, spesielt blant eldre, er svært høy generelt sett og også høyere enn stadium 2.[2;3] Likedan er risikoen for progresjon til stadium 5 svært liten (figur 2).[9] Det har derfor vært foreslått å senke eGFR grensen fra 60 til 45ml/min/1.73m² eller å bruke alders-spesifikke persentiler.[8] Ingen av disse forslagene har vunnet særlig gehør. Albumin-kreatinin-ratio og eGFR har vært vist å være sterke og uavhengige prediktorer for fremtidig nyresvikt i flere studier. Den kombinerte albumin-kreatinin-ratio -eGFR variabelen inneholder nesten all prediktiv informasjon



Figur 2: Risiko for progresjon til dialysekrevende nyresvikt i ved ulike grader av redusert nyrefunksjon. Data fra HUNT 2 undersøkelsen i Nord-Trøndelag 1995-97.[9]

om fremtidig nyrerisiko;[10] dvs at kjønn, alder, blodtrykk og diabetes-status ikke er særlig viktige i denne sammenhengen. Det har derfor nylig vært foreslått å undergruppere alle CKD-stadier (1-4) etter albuminuristatus (normo-, mikro-, eller makroalbuminuri). Et forslag basert på dette prinsippet er vist i tabell 2.[10] Dette bedrer risikoklassifiseringen signifikant, og kan bidra til en mer effektiv håndtering av den store mengden CKD-pasienter.[11;12] Hvem har høy risiko for progresjon? Hvem skal henvises til nefrolog? Dette er åpenbart viktig ettersom behandling av CKD-pasienter må være et samarbeidsprosjekt mellom primærlege og spesialist. Det foregår nå et internasjonalt arbeid for å komme frem til nye reviderte CKD-definisjoner basert på en stort meta-analyse arbeide med 1 million deltagere, og de endelige inndelingene i risikonivåer kan bli noe annerledes enn vist i Tabell 2.

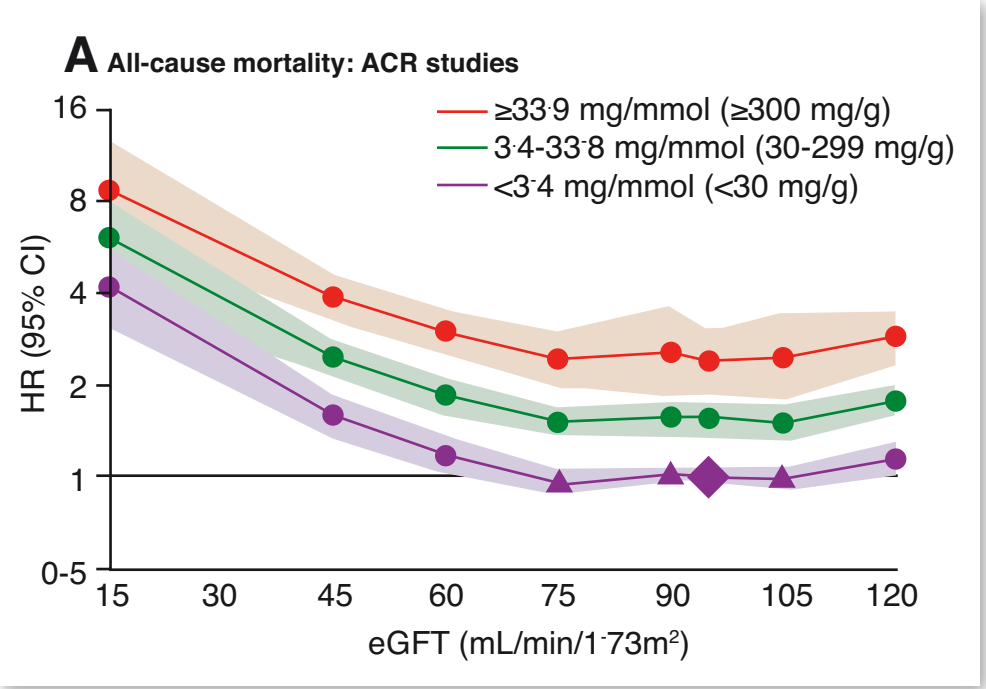
ANDRE KOMPLIKASJONER HOS CKD-PASIENTER

Pasienter med kronisk nyresvikt i stadium 1-3 har 25-100 ganger høyere risiko for en kardiovaskulær hendelse enn for å havne i dialyse; det er kun i stadium 5 at faren for å trenge dialyse er større enn for å rammes av en kardiovaskulær hendelse.[13] Leger og CKD-pasienter bør derfor ha minst like stort fokus på å forebygge hjerte-karsykdom (CVD) som på risiko for å havne i dialyse. Årsakene til den store CVD-risikoen hos disse pasientene er mange. CKD-pasienter har betydelig overhyppighet av tradisjonelle risikofaktorer som hypertensjon, dyslipidemi og diabetes. I tillegg finnes flere nyrespesifikke risikofaktorer som anemi, kalsium-fosfat utfelllinger i karvegg, oksydativt stress, inflammasjon, katabolisme. Både profylakse og behandling av etablert hjerte-karsykdom er dårlig dokumentert hos CKD-pasienter. Lenge ble disse aktivt ekskludert i hjerte-karforskningen. I tillegg er karsykdommen ofte patofysiologisk annerledes hos disse pasientene med et betydelig større innslag av forkalkninger både i intimalesjonene og ikke minst i selve media. Her gjenstår mye forskning!

Risikostratifisering for CVD har vært gjenstand for mye forskning på middelaldrende personer de siste 40 år. Betydningen av risikofaktorer som høyt blodtrykk, kolesterol, og røyking er godt klarlagt, og disse inngår i risikoalgoritmer som kan forutsi CVD hendelser relativt bra. Hos personer over 70 år er imidlertid kunnskapen begrenset. Framingham-formlene og de Europeiske SCORE-formlene er basert på personer opp til hhv 65 og 70 år. I tillegg har mange studier vist at assosiasjonen mellom flere tradisjonelle risikofaktorer og CVD-risiko blir betydelig redusert hos eldre.[14] Påvisning av subklinisk atherosklerose vha avanserte

TABELL 2: FORSLAG TIL NY CKD KLASSIFISERING BASERT PÅ KOMBINASJONEN AV EGFR OG ALBUMINURI.[10]

Predikert risk for nyresvikt (CKD 5)				
	eGFR ≥ 60	eGFR 45-59	eGFR 30-44	eGFR 15-29
Normoalbuminuri	Ikke CKD	Lav risk	Lav risk	Moderat risk
Microalbuminuri	Lav risk	Moderat risk	Moderat risk	Høy risk
Macroalbuminuri	Moderat risk	Moderat risk	Høy risk	Høy risk
Observert i HUNT 2				
	Ikke CKD	Lav risk	Moderate risk	Høy risk
CKD forekomst	86.0%	12.6%	1.3%	0.2%
Nyresvikt in-sidence (per million per år)	1.2	41.4	484.6	4635.8



Figur 3: Risiko for hjerte-kardød ved ulike grader av redusert nyrefunksjon og albuminuri. Meata-analyse av 1 million personer justert for alder, kjønn, diabetes og tradisjonelle variabler for hjerte-karrisiko.17

bildeundersøkelser som CT basert calciumscore av coronarkar og ultralydvurdert intima-tykkelse av carotis media har fått en viss utbredelse i bla USA. Dette er imidlertid kostbare undersøkelser og CT kan dessuten gi potensielt farlige bivirkninger. Estimert GFR og albumin-kreatinin-ratio er billige og meget tilgjengelige undersøkelser med trolig like god prediktiv verdi.[15] De er også vist å være spesielt gode prediktorer blant eldre.[16] Økt risiko for hjerte-kardød starter ved eGFR verdier under 75ml/min/1.73m², mens det for albumin-kreatinin-ratio ikke er noen klar nedre risikogrense. Dette er nylig blitt bekreftet i den store ovenfornevnte undersøkelsen med 1 millon CKD-pasienter.[17]

OPPSUMMERING

Kronisk nyresykdom defineres på grunnlag av redusert nyrefunksjon (vurdert ved estimert glomerulær filtrasjons rate) og grad av albuminuri (vurdert ved albumin-kreatinin ratio i spot urin). Forekomsten av CKD er høy i befolkningen, men den absolutte risikoen for progresjon til dialysekrevende nyresvikt er relativt liten bortsett fra de med alvorlig redusert eGFR og betydelig albuminuri. Risikoen for alvorlig hjerte-karsykdom er imidlertid betydelig forhøyet. Den kombinerte eGFR-albuminuri variabelen vil trolig inngå i fremtidige formler for hjerte-karrisiko i tillegg til å danne grunnlaget for CKD-klassifiseringen. Definisjonen av CKD synes derfor nyttig og klinisk relevant også i bred medisinsk sammenheng ●

Referanser

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis 39:S1-246, 2002

2. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS: Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. JAMA 298:2038-2047, 2007

3. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, Hallan HA, Lydersen S, Holmen J: International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. J Am Soc Nephrol 17:2275-2284, 2006

4. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, Nahas ME, Jaber BL, Jadoul M, Levin A, Powe NR, Rossert J, Wheeler DC, Lameire N, Eknoyan G: Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. Kidney Int 72:247-259, 2007

5. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens L, Kusek J, Van Lente F: Expressing the MDRD study Equation for Estimating GFR with IDMS Traceable (Gold Standard) Serum Creatinine Values (Abstract). J Am Soc Nephrol 11:16:69A, 2005

6. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, III, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J: A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 150:604-612, 2009

7. Glassock RJ, Winearls C: An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction? Nephrol Dial Transplant 23:1117-1121, 2008

8. Winearls CG, Glassock RJ: Dissecting and refining the staging of chronic kidney disease. Kidney Int 75:1009-1014, 2009

9. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J, Dekker FW: Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. BMJ 333:1047, 2006

10. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR: Combining GFR and Albuminuria to Classify CKD Improves Prediction of ESRD. J Am Soc Nephrol 20:1069-1077, 2009

11. Gansevoort RT, de Jong PE: The Case for Using Albuminuria in Staging Chronic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol 20:465-468, 2009

12. Ikizler TA: CKD Classification: Time to Move Beyond KDOQI. J Am Soc Nephrol 20:929-930, 2009

13. de Jong PE, van der Velde M, Gansevoort RT, Zoccali C: Screening for Chronic Kidney Disease: Where Does Europe Go? Clin J Am Soc Nephrol 3:616-623, 2008

14. Berry JD, Dyer A, Carnethon M, Tian L, Greenland P, Lloyd-Jones DM: Association of Traditional Risk Factors With Cardiovascular Death Across 0 to 10, 10 to 20, and >20 Years Follow-Up in Men and Women. The American Journal of Cardiology 101:89-94, 2008

15. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HAS, Zanchetti A, Task FM: 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension 25: 2007

16. Hallan SI, Astor BC, Romundstad S, Aasarod K, Kvenild K, Coresh J: Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older versus younger individuals; the HUNT II study. Arch Intern Med 167:2490-2496, 2007

17. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. The Lancet In Press, Corrected Proof:

Brystsmerter og øsofagus

Brystsmerter kan oppstå i øsofagus. Funksjonelle brystsmerter, ei eiga form av øsofagus-framkalla brystsmerter, har ukjend etiologi. Vi har studert moglege patofysiologiske mekanismer i øsofagusveggen som mekanisk stress/strain og iskemi og vurdert deira relasjonar til ein bag-stimulert smerterespons hjå friske og pasientar.

Dag Arne Lihaug Hoff, Medisinsk avdeling, Gastroenterologisk seksjon, Ålesund Sjukehus, Helse-Sunnmøre HF, dag.arne.hoff@helse-sunnmore.no

Dag Arne Lihaug Hoff

INTRODUKSJON

Smerter frå brystet vert ofte karakterisert som kardiale eller ikkje-kardiale. Hjå pasientar med brystsmerter vil 55% skuldast ikkje-kardiale årsaker. Ikkje-kardiale brystsmerter er ingen formell definisjon, men seier berre at hjartet ikkje er involvert og omfattar ei lang liste med moglege årsaker. Omgrepet har eksistert i meir enn 100 år, og i den medisinske litteraturen finst det omkring 20 synonym som skildrar denne heterogene tilstanden.

Prevalensen av ikkje-kardiale brystsmerter i den vaksne befolkninga er estimert til 24% utan store kjønnsskilnadar, men gode populasjonsstudiar manglar (1;2). Sjølv om tilstanden er assosiert med låg mortalitet, oppstår det ofte tap av funksjonsevne hjå pasienten og helse- og samfunnskostnadane er høge (3;4). Studiar har synt at handsaming av pasientane er prega av ein tradisjonell framgangsmåte, og at kunnskap om noverande litteratur kring ikkje-kardiale brystsmerter berre delvis er implisert i den kliniske praksis (5;6).

ØSOFAGUS SOM KJELDE TIL IKKJE-KARDIALE BRYSTSMERTER

Litteraturen støttar at ikkje-kardiale brystsmerter kan forklarast med endringar i øsofagus hjå 23-80%, og at gastro-øsofageal-reflukssjukdom er årsaka til smerteresponsen i opptil 60% av desse tilfella (7). Av dei resterande 40% vil 7 av 10 ha ein funksjonell årsak til smerteopplevinga. Symptombiletet hjå denne gruppe kan til forveksling likne klassiske anginøse brystsmerter (5) - klemmande retrosternale smerter, utan eller med utstråling, som oppstår i kvile eller i aktivitet. Etiologien er ukjend og forsking er viktig for å kartlegge årsaksforhold (8).

ULIKE OG DELS HISTORISKE NAMN SOM SKILDRAR IKKJE-KARDIALE BRYSTSMERTER	
Functional chest pain	DaCosta Syndrome
Effort syndrome	Chest pain of undetermined origin
Soldier's heart	Chest pain of unknown etiology
Irritable heart	Gorlin-Likoff syndrome
Sensitive heart	Cardiac syndrome X (microvascular syndrome)
Neurocirualtory asthenia	Chest pain with normal coronary angiograms

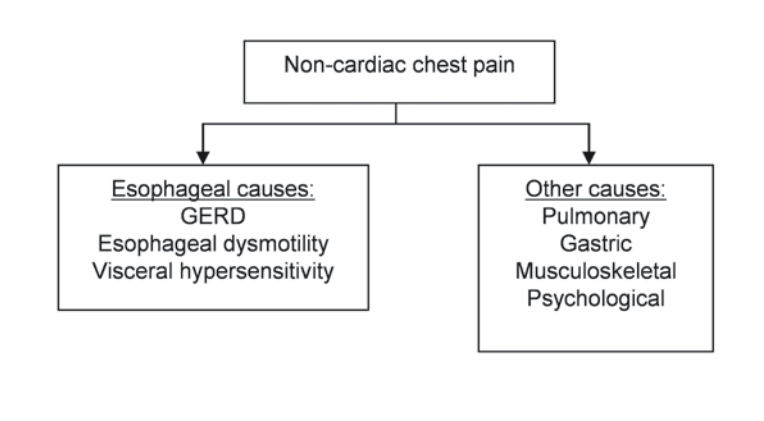
ROMA III-kriteria (skildrar symptombilete frå tarmsystemet) definerer funksjonelle brystsmerter med øsofagus som tenkt utgangspunkt (FCP) (9):

1. Smerte eller ubehag midt i brystet av ikkje-brennande karakter
2. Gastro-øsofageal-reflukssjukdom skal ikkje vere årsaka til symptoma
3. Det skal ikkje vere påvist dysmotilitet i øsofagus med basis i histopatologiske endringar

Kriteria skal ha vore oppfylte dei 3 siste månader og symptomstart skal ha vore 6 månader før diagnosen vert stilt. Kardiale og andre potensielle årsaker til brystsmerta skal vere utelukka.

Potensielle patofysiologiske mekanismar i øsofagus som kan gi opphav til brystsmerter:

- Unormal oppfatning av elles normal stimulering – visceral hypersensitivitet (10)
- Unormal sentralnervøs prosessering av eit visceralt stimuli (11)
- Spasme i det longitudinelle muskellaget i øsofagus (12)
- Kompromittert sirkulasjon – iskemi (13)



Figur 1 Ikkje-kardiale brystsmerter (Non-cardiac chest pain) og organrelasjonar

> Ikkje-kardiale brystsmerter femnar om ei stor og heterogen gruppe pasientar som må handsamast på ein differensiert måte.

VISCERAL SMERTE

Reseptorar i tarmveggen, inkludert øsofagusveggen, kan klassifiserast som mekano*-, kjemo- og termoreseptorar. Ein og same reseptor kan vere polymodal, dvs reagere på ulike stimuli, og reseptorane kan ha ein høg eller låg terskel for aktivering. Visceral smerte er såleis meir kompleks enn somatisk smerte (14).

*Mekanoreseptor i øsofagus er å sjå på som afferente neuron (frie nerve-ender, IGLE og IMA) knytt til vagus nerve og spinal nerve lokalisert intraepitelialt og i bindvevet mellom muskellaga. Desse vert aktivert av mekanisk stress / strain når det intramurale trykket vert endra.

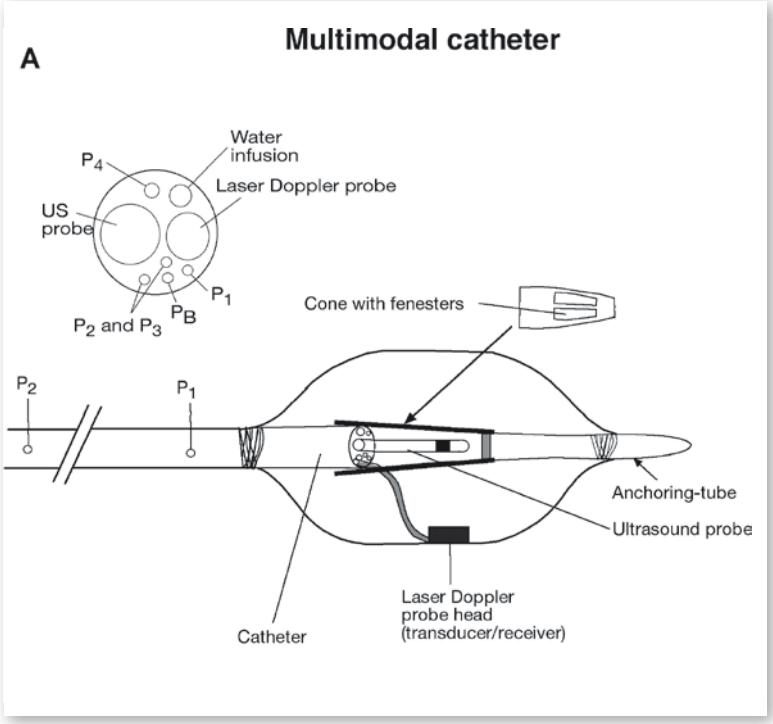
ISKEMISK SMERTE

Ubehag/smerte i øsofagus kan tenkast å oppstå grunna nedsett sirkulasjon (iskemi), nett slik som i skjelettmuskulatur eller i myokard. Ein fokal inadekvat øsofagussirkulasjon vil kunne oppstå grunna unormal lang tid med auka intramuralt stress og strain og derav auke i det interstitsielle trykket i øsofagusveggen, t.d. ved muskelspasme(13). Ei opphoping av biokjemisk aktive produkt vil kunne stimulere afferente nervar - smertereseptorar (nociceptorar).

DOKORGRADSPROSJEKTET OM FUNKSJONELLE BRYSTSMERTER, BIOMEKANIKK OG ISKEMI.

HYPOTESE

Har ubehag/smerte utløyst av bag-distensjon av øsofagus hjå pasientar med funksjonelle brystsmerter ein direkte samanheng med:



Figur 2. Det multimodale kateteret i tverrsnitt (øvst til venstre) med ein ytre diameter 6.0 mm og 8 lumen med indre diameter 0.5 – 3.0 mm. Desse vart nytta til innføring av ultralyd miniprobe (US - (360°, 20 Mhz) og laser Doppler probe, samt 3 lumen (P_1, P2& P_B) til trykkregistrering (manometri). Vatn vart infundert i bag'en' ved hjelp av ei sprøytepumpe med ein konstant hastigheit på 10 ml min^{-1}, maximalt volum 60 ml.

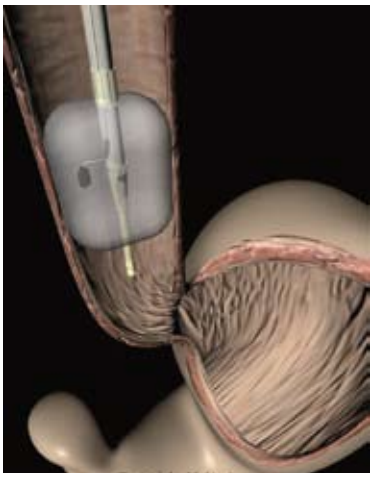
1. stimulering av mekano-sensitive element og/eller
2. fokale/regionale endringar av sirkulasjon

Biomekanikk er eit prinsipp nytta for å forklare levande vev sin oppførsel med mekaniske lover. Det essensielle målet er å avgjere stress (kraft på eit tverrsnittsareal, Pa) og strain (endring av form – deformering, positiv = ekstensjon og negativ = kompresjon) når vevet vert utsett for krefter (15).

Perfusjon er definert som talet på blodceller i det målte volumet multiplisert med gjennomsnittleg hastigheit til blodcellene i volumet, PU (perfusion units), ein arbitrær eining (16).

METODE OG PROSEDYRE

Vi utvikla eit multimodalt måleinstrument, og gjennomførte studiar av øsofagus hjå dyr, friske personar og pasientar med FCP (17;18).



Figur 3. Multimodalt bag-kateter i distendert form, plassert i distale øsofagus.

Instrumentet vart bygd opp kring eit kateter som romma ein høgfrekvent ultrasonografisk miniprobe (20 MHz, 360°), ein laser Doppler probe

(780 Nm) og trykk sensorar, samt ein bag som let seg distendere (utvide).

Bag-distensjon i øsofagus er ei undersøking som typisk fører til ubehag/smerter både hjå friske og pasientar (19). Vi kallar det bag då eigenskapane til bag'en' (pose) er meir fysiologisk korrekte enn ballong (eldre litteratur skildra ofte bruken av ballong). Distensjon er nytta som eit surrogat for korleis ytre krefter påverkar eit segment av øsofagus, og ein kan studere deformering og motstand mot denne ytre påverknad.

Bag'en' vart plassert i distale øsofagus, om lag 6-7 cm over proksimale ende av nedre øsofagus sphincter. Det vart utført 4-6 repeterte distensjonar av bag'en', kor ein infunderte vatn med ein konstant hastigheit på 10 ml min^{-1}. Før siste distensjonen vart det gitt intravenøs (iv) butylskopolamin (Buskopan®). Buskopan® gir ein signifikant reduksjon i aktiviteten til glatt muskulatur, og ein kan då studere den passive biomekaniske responsen frå øsofagus på bagdistensjon. Distensjonsutløyst ubehag/smerte vart kontinuerleg rapportert av den undersøkte personen via ein elektronisk VAS (visuell analog skala 1-10) . VAS 1 var fyrste kjensle og distensjonen vart reversert ved VAS 7 som var moderat smerte.

Ultralyd gav geometrisk informasjon om øsofagusveggen i form av omkrinsen av indre/ytre avgrensing, tverrsnittsareal og veggtjuknad. Biomekanisk stress / strain i øsofagusveggen vart utrekna (20).

Laser Doppler perfusjonsmonitorering gav oss data om mikrosirkulasjonen i deler av øsofagusveggen.

KONKLUSJONAR FRÅ DOKTORGRADSPROSJEKTET

Metoden vart utvikla og brukt i dette prosjektet. Den viste at distensjonsutløyste brystsmerter frå øsofagus var avhengig av biomekanisk stress og strain, og med klare skilnader mellom friske og pasientar. Primært var endringar i mekanisk stress den faktor som bidrog mest til smerteopplevinga noko som indikerar at mekanoreseptorar var den essensielle utløysande mekanisme. Vi fann eit fall i perfusjon på 15-20% både hjå friske og pasientar, men utan signifikante skilnadar mellom dei to gruppene. Fallet i perfusjon vart vurdert som lite, og ikkje stort nok til å framkalle iskemiutløyste brystsmerter frå øsofagus.

Pasientane opplevde at smerte utløyst av bag-distensjon i øsofagus var av same karakter som brystsmerte-anfalla, og rapporterte dette som nyttig og oppklarande.

VEGEN VIDARE

Ikkje-kardiale brystsmerter femnar om ei stor og heterogen gruppe pasientar som må handsamast på ein differensiert måte. For å kunne utvikle ei målretta og spesifikk helsehjelp til pasientane må ein ha kunnskap om patofysiologiske mekanismar. Det gjenstår framleis fleire spørsmål som må svarast på, til dømes kvifor pasienten med funksjonelle brystsmerter (?) får smerter og kva rolle den sentrale og perifere sensitivering spelar med omsyn til den forsterka opplevinga av eit stimuli i øsofagus. Auka kunnskap vil kunne gjere det mogleg å utvikle terapeutiske hjelpemiddel og på den måten gi pasientane eit tilfredsstillande behandlingstilbod ●

Referanser

(1) Eslick GD, Coulshed DS. Rapid assessment of chest pain. Chest pain clinics may be one step forward, two steps back. BMJ 2002 February 16;324(7334):422.

(2) Coulshed DS, Eslick GD, Talley NJ. Non-cardiac chest pain. Patients need diagnoses. BMJ 2002 April 13;324(7342):915.

(3) Eslick GD, Talley NJ. Natural history and predictors of outcome for non-cardiac chest pain: a prospective 4-year cohort study. Neurogastroenterol Motil 2008 September;20(9):989-97.

(4) Williams JF, Sontag SJ, Schnell T, Leya J. Non-cardiac chest pain: the long-term natural history and comparison with gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2009 September;104(9):2145-52.

(5) Wong WM, Risner-Adler S, Beeler J, Habib S, Bautista J, Goldman S, Fass R. Noncardiac chest pain: the role of the cardiologist--a national survey. J Clin Gastroenterol 2005 November;39(10):858-62.

(6) Wong WM, Beeler J, Risner-Adler S, Habib S, Bautista J, Fass R. Attitudes and referral patterns of primary care physicians when evaluating subjects with noncardiac chest pain--a national survey. Dig Dis Sci 2005 April;50(4):656-61.

(7) Richter JE. Chest pain and gastroesophageal reflux disease. J Clin Gastroenterol 2000 April;30(3 Suppl):S39-S41.

(8) Eslick GD, Fass R. Noncardiac chest pain: evaluation and treatment. Gastroenterol Clin North Am 2003 June;32(2):531-52.

(9) Galmiche JP, Clouse RE, Balint A, Cook IJ, Kahrilas PJ, Paterson WG, Smout AJ. Functional esophageal disorders ROME III. Gastroenterology 2006 April;130(5):1459-65.

(10) Rao SS, Gregersen H, Hayek B, Summers RW, Christensen J. Unexplained chest pain: the hypersensitive, hyperreactive, and poorly compliant esophagus. Ann Intern Med 1996 June 1;124(11):950-8.

(11) Sarkar S, Woolf CJ, Hobson AR, Thompson DG, Aziz Q. Perceptual wind-up in the human oesophagus is enhanced by central sensitisation. Gut 2006 July;55(7):920-5.

(12) Balaban DH, Yamamoto Y, Liu J, Pehlivanov N, Wisniewski R, DeSilvey D, Mittal RK. Sustained esophageal contraction: a marker of esophageal chest pain identified by intraluminal ultrasonography. Gastroenterology 1999 January;116(1):29-37.

(13) Gregersen H, Christensen J. Mechanically restricted regional blood flow might explain gastrointestinal pain. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2005 September;2(9):378-9.

(14) Drewes AM, Gregersen H, Arendt-Nielsen L. Experimental pain in gastroenterology: a reappraisal of human studies. Scand J Gastroenterol 2003 November;38(11):1115-30.

(15) Gregersen H. Basic mechanical theory. In: Gregersen H, editor. Biomechanics of the gastrointestinal ract. 1st ed. London: Springer-Verlag; 2003. p. 45-71.

(16) Hoff DA, Gregersen H, Hatlebakk JG. Mucosal blood flow measurements using laser Doppler perfusion monitoring. World J Gastroenterol 2009 January 14;15(2):198-203.

(17) Hoff DA, Gregersen H, Odegaard S, Nesje LB, Oevreboe K, Hausken T, Gilja OH, Matre K, Hatlebakk JG. A multimodal laser Doppler and endosonographic distension device for studying mechanosensation and mucosal blood flow in the oesophagus. Neurogastroenterol Motil 2006 March;18(3):243-8.

(18) Hoff DA, Gregersen H, Odegaard S, Liao D, Hatlebakk JG. Mechanosensation and mucosal blood perfusion in the esophagus of healthy volunteers studied with a multimodal device incorporating laser Doppler flowmetry and endosonography. Dig Dis Sci 2010 February;55(2):312-20.

(19) Richter JE, Barish CF, Castell DO. Abnormal sensory perception in patients with esophageal chest pain. Gastroenterology 1986 October;91(4):845-52.

(20) Frokjaer JB, Andersen SD, Gale J, rendt-Nielsen L, Gregersen H, Drewes AM. An experimental study of viscero-visceral hyperalgesia using an ultrasound-based multimodal sensory testing approach. Pain 2005 December 15;119(1-3):191-200.

Truende tverrsnittslesjon

Truende tverrsnittslesjon innebærer kompresjon av duralsekken med dens innhold (medulla spinalis eller cauda equina), og kan forårsake smerte og potensielt irreversibelt tap av nevrologisk funksjon. Truende tverrsnittslesjon er en onkologisk øyeblikkelig hjelp situasjon. og raskt innsettende behandling er avgjørende for pasientens prognose. Erfaringen er at det ofte reageres for sent på nevrologiske symptomer hos disse pasientene.

Line Fronth, Oslo Universitetssykehus, Radiumhospitalet

FOREKOMST

Kompresjon av medulla spinalis/ cauda equina er vanlig forekommende ved avansert kreft. Risikoen for en kreftpasient til å utvikle medullakompresjon i løpet av de siste 5 leveår estimeres til 2.5%. I autopsimateriale er forekomst estimert til 5%. Insidensen varierer med primærtumor (varierer fra 0,2% ved pankreascancer til 8% ved myelomatose).

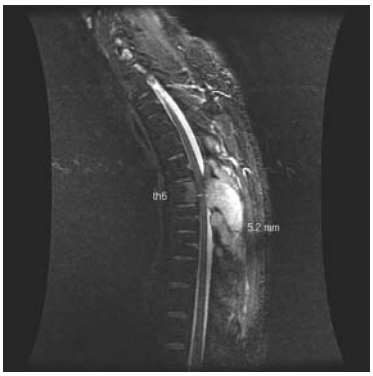
De tre vanligste kreftformer er ca. mamma, ca. prostata og ca. pulm som hver står for ca 20% av tilfellene. Andre hyppig forekommende kreftformer er myelomatose, malignt melanom, non-Hodgkins lymfom og nyrecellecarsinom.

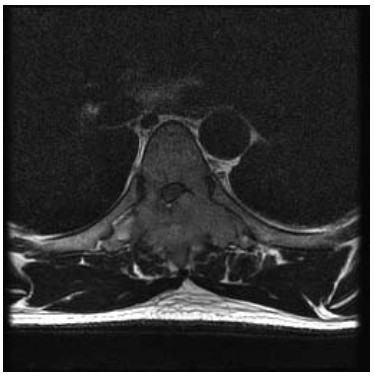
Metastaser til columna er vanligere, og forekommer hos ca 30% av pasienter med generalisert malign sykdom.

Hos pasienter uten kreftsykdom er medullakompresjonen det første symptomet på kreftsykdommen hos ca 20%. I denne situasjonen er fordelingen av primærsvulsten annerledes enn ved kjent cancer. I ca 80% av disse tilfellene er myelomatose og non Hodgkins lymfom årsaken, mens prostatakreft og brystkreft står for 12% av tilfellene.

ÅRSAKER

I 85-90% av tilfellene er årsaken metastaser i nærliggende skjelettstrukturer. I 10% av tilfellene er årsaken bløtvevsmetastaser i epidurale rom, enten som innvekst fra paravertebrale rom (lymfom, nyrecancer, lungecancer), eller primær metastase til epidurale rom.





Bilde 1 og 2: Ca origo inserta. Stor metastse i Th6 som hovedsakelig affiserer processus spinosus, begge lamina, pedikler og proc transversus, mest på høyre side. Tumorbetinget spinal stenose i samme nivå med kompresjon av medulla. Stor paravertebral bløtdelstumor dorsalt med infiltrasjon i ryggmusklatur.

Line Fronth

Intramedullære metastaser (vanligst ved lungecancer) og spredning til meningier forekommer også.

I tillegg kan det foreligge en primær neoplastisk prosess (mesenchymal tumor) som sarkom, myelosarkom, plasmocytom eller lymfom i området. Ca 70% av lesjonene sitter i thorakal-columna, 20% i lumbosakrale avsnitt og 10% i cervikale avsnitt. Majoriteten av pasientene har multiple metastaser.

Osteomyelitt er den viktigste ikkeneoplastiske årsaken til nerverotskompresjon og en viktig differensialdiagnostisk overveielse som må ekskluderes før behandling startes.

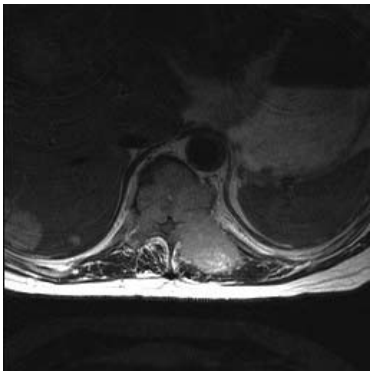
SYMPTOMER

De vanligste symptomer er ryggsmerter, motoriske utfall, sensibilitetsutfall, hyperrefleksi og blæretømmingsproblemer. Symptomer kan oppstå akutt, men over 90% av pasientene beskriver langvarige ryggsmerter. Smertene har en tendens til å øke i intensitet over tid og er verst i liggende stilling. Truende tversnittslesjon bør mistenkes hos alle kreftpasienter med ryggsmerter, særlig ved thoracale og cervikale smerter, vedvarende eller progressive lumbale smerter, nattlige smerter og/eller lokaliserte spinale smerter.

VIKTIGE SYMPTOMER

- Ryggsmerter (hele columnahøyden)
- Motoriske utfall
- Sensoriske utfall
- Hyperreflexi
- Blæretømningsvansker

Det tar ofte uker fra smertedebut til utvikling av nevrologiske forandringer. Kraftsvikt er vanlig, og beskrives av 60-85% ved diagnosetidspunkt. Sensibilitetsfortyrrelser er mindre vanlig enn motoriske utfall, men er tilstede hos majoriteten av pasienter



Bilde 3 og 4: Ca corporis uteri. Utbredte metastser i Th 11- L1 nivå. Det er høygradig tumorbetinget spinal stenose i Th 11 nivå med epidural tumor som vokser cirkumferensielt i spinalkanalen med kraftig deformasjon og kompresjon av medulla. Paravertebral bløtdelskomponent. Levermetastaser.

ved diagnosetidspunkt. Både pasienten og helsepersonell kan ofte underkjenne de vage symptomene som kan forekomme i starten sykdomsforløpet. Pasienter med langsom utvikling av nevrologiske symptomer har best nytte av behandlingen. Vannlatingsforstyrrelser og fekal inkontinens er generelt sene tegn og assosiert med dårlig prognose.

KLINISKE FUNN

Skader proksimalt for C4 gir spastisk tetraplegi. I nivå C5-C8 perifere pareser og sensibilitetstap i overekstremiteter og sentral parese i underekstremiteter. Th1-Th12: spastisk paraplegi, samt sensibilitetstap svarende til kompresjonsnivå. Hos voksne ligger nedre nivå for medulla i høyde med L1. Nedenfor dette nivå danner de lumbosacrale nerverøtter cauda equina. Lesjoner som påvirker L1 og nedover gir perifere pareser og sensibilitetstap i underekstremiteter. Multiple nivå med kompresjon kan gi andre symptomer fra ulike nivåer og et vanskelig klinisk nevrologisk bilde..

Det viser seg at de sensoriske utfall ofte er dårlig korrelert med reelt kompresjonsnivå - typisk 1-5 nivåer under det faktiske nivå for kompresjonen. Det kan også være dårlig sammenheng mellom lokalisering av smerter og nivå for medullakompresjon. I tillegg er det dårlig sammenheng mellom smerteintensitet og gangfunksjon.

DIAGNOSE/UTREDNING

Når det foreligger typisk bilde på tverrsnittslesjon med pareser/paralyse, vil sjansen for å lykkes med behandlingstiltak være begrenset. Reversering av etablerte nevrologiske symptomer er mindre sannsynlig jo lenger symptomene har stått. Pareser/paralyser som har stått mer enn 24 timer har for eksempel liten sjanse for bedring, selv etter tumorrettet behandling (kirurgi og/eller strålebehandling). Målet er derfor tidligst mulig diagnose - før irreversible skader oppstår. Ved mistanke om truende tverrsnittslesjon er nøyaktig anamnese svært viktig sammen med nevrologisk undersøkelse (kraft, sensibilitet, reflekser og sfinktertonus.

MR totalcolumna er den viktigste undersøkelsesmetoden og skal bestilles og følges opp som øyeblikkelig hjelp. I tillegg til deteksjon av kompresjonsnivå vil MR også gi svar på om det foreligger multifokale lesjoner. MR gir videre best differensialdiagnostisk informasjon mot osteomyelitt, avslører intramedullære metastaser og gir best informasjon for definering av det området som skal bestråles (målvolum).

BEHANDLING

Behandlingen skal starte tidligst mulig og helst før motoriske utfall foreligger og aller helst innen 24 timer før debut av nevrologiske symptomer.

I norsk tradisjon er strålebehandlingen første valg fremfor kirurgi med visse spesifiserte unntak (se under). Vanligvis gis 10 strålefraksjoner på 3 Gy/daglig, 5 dager i uken over 2 uker. Målvolumet er affiserte ryggvirvel inkludert over- og underliggende virvel samt ryggtagger og tverrtagger. Hos pasienter med morfologsk verifisert cancerdiagnose og billeddiagnostisk sikker metastase er diagnosen og dermed behandlingsindikasjonen klar. Pasienter med verifisert medullakompresjon uten morfologisk verifisert malign sykdom skal som hovedregel biopseres før start av strålebehandling. Hos disse pasientene er første behandlingsstrategi derfor kirurgisk intervensjon.

Indikasjoner for kirurgi er fortsatt uklare og praktiseres forskjellig. Kirurgi kan påvirke plassforhold (dekompresjon) og stabilitet (fiksasjon).

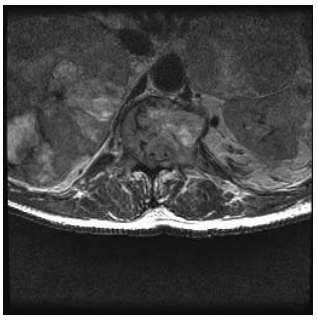
Kirurgi anbefales utført ved kompresjon i tidligere strålebehandlet område, ved columnainstabilitet, benet kompresjon, ukjent primær cancer for å sikre biopsi (CT-veiledet biopsi foretrekkes imidlertid ofte), ved progressive nevrologiske utfall under pågående strålebehandling, ved stråleresistente svulster (som melanom og sarkom), samt ved solitære lesjoner.

Pasienter som har fått utført kirurgi, og som er oppegående, bør få post operativ strålebehandling etter samme retningslinjer som ved primær strålebehandling. Det er indikasjoner på at disse pasientene har større sannsynlighet for å gjenvinne funksjon helt eller delvis, men det er viktig å selektere pasienter med en viss forventet levetid samt god allmenntilstand til en aggressiv tilnærming som kirurgi. I praksis har de fleste pasienter med en etablert

> Ca 70% av lesjonene sitter i thorakalcolumna, 20% i lumbosakrale avsnitt og 10% i cervikale avsnitt. Majoriteten av pasientene har multiple metastaser.

diagnose multiple metastaser og er i relativt dårlig allmenntilstand. Strålebehandling er derfor oftest det beste behandlingsalternativ, med likeverdige resultater som etter kirurgi.

Med mindre det er kontraindisert gis umiddelbart bolusdose med Fortecortin, 10 mg iv, deretter 16 mg/døgn fordelt på 4 doser under dekke av protonpumpehemmer. Steroiddosen må ikke trappes ned før strålebehandlingen er godt i gang, da stråleindusert ødem kan forverre symptomene.



Bilde 5 og 6: Ca renis. Solitær metastase i nivå L1 med affeksjon av corpus og begge buerøtter. Det er intraspinal tumor utbredelse og kompresjon av conus. Betydelig bløtdelstumor på venstre side.

Til stabilitet er avklart anbefales sengeleie med maksimalt 30 grader elevasjon av overkroppen. Ut over dette gjelder generelle behandlingsprinispper som analgetika, tromboseprofylakse med fraksjonert heparin, seponering av NSAIDs og administrasjon av laksantita. I tillegg er fysioterapi og forebygging av trykksår svært viktig

Strålebehandling/kirurgi overveies ikke igangsatt hos pasienter med langkommet sykdom og dårlig allmenntilstand (ECOG ≤ 3) før utvikling av tversnittssyndromet, og hos pasienter som har vært para- eller tetraplegiske > 24 timer og ellers er godt smertelindret.

Tumorrettet behandling; kjemoterapi, hormonbehandling, kirurgi (eks akutt orkiektomi som er aktuelt hos pasienter med ca. prostata og som ikke tidligere er medisinsk eller kirurgisk kastrert) vurderes igangsatt i hvert enkelt tilfelle.

PROGNOSE

Sett under ett, er ca 30% av pasientene i live etter ett år. Gjennomsnittlig median overlevelse etter diagnostisert truende tverrsnittlesjon er ca 6 mnd. Pasienter med strålesensitive svulster og solitære metastaser har bedre prognose. Pasienter med bryst- og prostatacancer, lymfom og myelomatose har en median overlevelse på 9-10 mnd. Om det ikke foreligger affeksjon av andre organer kan pasientene leve i flere år. Til sammenlikning har pasienter med lungecancer en median overlevelse på 3 mnd. Multiple vertebrale metastaser, viscerale og/eller hjernemetastaser er assosiert med dårlig prognose. Bare ca 5% av pasientene med komplette pareser vil gjenvinne funksjon etter behandling. En pasient som forblir paraplegisk etter avsluttet behandling har kun få ukers forventet levetid.

NEVROLOGISK STATUS

Nevrologisk status før oppstart av behandling er den sterkeste prognostiske faktor for totaloverlevelse og evne til å gå etter behandling. Pasienter med truende tverssnittslesjon skal derfor henvises som øyeblikkelig hjelp til nærmeste onkologiske avdeling. Her vil onkolog, kirurg og radiolog sammen diskutere problemstillingen og den videre behandling ●

Kilder

Loblaw et al, J Clin Oncology 2003; 15:211

Levac et al. Clin Oncology 2002; 14:472-480

White et al. BMJ: 2008; 337:1349-1351

Patcell et al. Lancet: 2005; 366:643

EK-dokument utarbeidet av S. Smeland, DNR 1999

Oxford handbook of palliative care, second edition

C1 Ezetrol MSD-SP

Serumkolesterolsenkende middel. ATC-nr.: C10A X09

T1 TABLETTER *10 mg:* *Hver tablett inneh.:* Ezetimib 10 mg, laktosemonohydrat 55 mg, hjelpestoffer.

Indikasjoner: Primær (heterozygot familiær og ikke-familiær) hyperkolesterolemi som ikke er hensiktsmessig kontrollert med et statin alene: Som tilleggsbehandling til kostholdsendringer sammen med en HMG-CoA-reduktasehemmer (statin), eller som monoterapi hvor et statin vurderes uegnet eller ikke tolereres. Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH): Sammen med et statin som tilleggsbehandling til kostholdsendringer. Pasientene kan også få annen tilleggsbehandling (f.eks. LDL-aferese). Homozygot familiær sitosterolemi: Som tilleggsbehandling til kostholdsendringer. Gunstig effekt av ezetimib på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er ikke påvist.

Dosering: 10 mg daglig. Pasienten bør stå på et tilpasset lipidsenkende kosthold og bør fortsette med dette under behandlingen. Kan gis når som helst på dagen, med eller uten mat. Når ezetimib gis som tillegg til et statin, bør den angitte normale startdosen av det aktuelle statinet eller en allerede etablert høyere statindose videreføres. Ezetimib bør gis enten ≥2 timer før eller ≥4 timer etter resiner. ***Eldre:*** Ingen dosejustering kreves. ***Barn og ungdom f10 år:*** Ingen dosejustering kreves. Behandling må settes i gang under oppsyn av spesialist. Klinisk erfaring hos barn og ungdom (9-17 år) er imidlertid begrenset. Når ezetimib gis samtidig med simvastatin følges doseringsanbefalingen for ungdom som angitt for simvastatin. ***Barn: <10 år:*** Behandling anbefales ikke. Nedsatt leverfunksjon: Anbefales ikke ved moderat («Child-Pugh score» 7-9) eller alvorlig («Child-Pugh score» >9) nedsatt leverfunksjon.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene. Ezetimib gitt sammen med et statin er kontraindisert ved graviditet og amming og hos pasienter med aktiv leversykdom eller uforklarlig, vedvarende økning i serum-transaminaser. Se Felleskatalogtekst for det aktuelle statinet.

Forsiktighetsregler: Når ezetimib skal gis sammen med et statin, henvises det til Felleskatalogteksten for det aktuelle legemidlet. *Leverenzymer:* Ved samtidig behandling med et statin er det sett påfølgende økning i transaminaser (ALAT og/eller ASAT ≥3 × øvre normalverdi [ULN]). Leverfunksjonsprøver bør tas ved oppstart av behandlingen iht. anbefalingene for statinet. *Skjelettmuskulatur:* Rabdomyolyse er rapportert veldig sjelden når preparatet tas alene eller i tillegg til andre midler forbundet med økt risiko for rabdomyolyse. De fleste pasientene som utviklet rabdomyolyse tok et statin samtidig med preparatet. Pasienter bør informeres om risikoen for myopati og oppfordres til umiddelbart å opplyse om uforklarlig muskelsmerte, ømhet eller muskelsvakhet. Ved mistanke om myopati basert på muskelsymptomer eller bekreftet ved kreatinfosfokinasenivå (CPK) >10 ganger ULN, må pasienter som tar preparatet, ev. statiner og andre av disse midlene øyeblikkelig avbryte behandlingen. *Nedsatt leverfunksjon:* Anbefales ikke hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, da effekten av økt eksponering for ezetimib ikke er kjent. *Barn og ungdom (10-17 år):* Det er ikke påvist effekt på vekst eller pubertetsutvikling hos jenter eller gutter. Ingen effekt på lengden av menstruasjonssyklusen hos jenter. Effekt av ezetimib på vekst og pubertetsutvikling ved behandlingstid >33 uker er imidlertid ikke undersøkt. Sikkerhet og effekt av ezetimib gitt sammen med simvastatindoser >40 mg daglig er ikke undersøkt hos pasienter fra 10-17 år. Ezetimib er ikke undersøkt hos pasienter <10 år eller hos jenter før menarke. Langtidseffekt av ezetimibbehandlingen på reduksjon av morbiditet og mortalitet i voksen alder er ikke undersøkt hos pasienter <17 år. Sikkerhet og effekt av ezetimib gitt sammen med fibrater er ikke fastslått. Ved mistanke om cholelithiasis hos pasienter som bruker ezetimib og fenofibrat, bør galleblæren undersøkes og behandlingen avsluttes. Anbefales ikke sammen med fibrater, da sikkerhet og effekt ikke er etablert. Forsiktighet med henblikk på økt eksponering for ezetimib bør utvises når behandling startes opp hos pasienter som behandles med ciklosporin, og konsentrasjonen av ciklosporin bør monitoreres. «International Normalized Ratio» (INR) bør monitoreres hensiktsmessig hvis ezetimib gis i tillegg til warfarin, andre blodfortynnende legemidler av kumarintypen eller flunidion. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer som galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet. Svimmelhet er rapportert ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

Interaksjoner: Ezetimib induserer ikke cytokrom P-450, og farmakokinetiske interaksjoner er ikke sett mellom ezetimib og legemidler som er kjent for å metaboliseres via cytokrom P-450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 og 3A4, eller N-acetyltransferase. Samtidig bruk med ciklosporin kan føre til økt eksponering for ezetimib. Kolestyramin reduserer gjennomsnittlig AUC av total ezetimib med ca. 55%. Den økte reduksjonen av LDL-kolesterol pga. tillegg av ezetimib til kolestyramin derfor kan reduseres. Legen skal være oppmerksom på mulig risiko for cholelithiasis og galleblæresykdom ved samtidig bruk av ezetimib og fenofibrat. Fibrater kan øke kolesterolutskillelsen i gallen, og dette kan føre til gallesten. Risiko forbundet med gallesten ved terapeutisk bruk av ezetimib kan ikke utelukkes.

Graviditet/Amming: Se Kontraindikasjoner. *Overgang i placenta:* Passerer placentabarrieren hos dyr ved gjentatt dosering av svært høye doser. Det er sett et lavt antall skjelettdeformiteter hos kaniner. Ezetimib gitt sammen med lovastatin har ført til embryoføtale effekter hos dyr. Bør bare gis til gravide dersom det er absolutt påkrevd. *Overgang i morsmelk:* Ukjent. Utskilles i morsmelk hos rotter. Bør ikke brukes under amming.

Bivirkninger: Tolereres vanligvis godt. Bivirkningene er vanligvis milde og forbigående. Ezetimib gitt alene: *Vanlige (≥1/100 til >1/10):* Gastrointestinale: Abdominalsmerter, diaré, flatulens. Øvrige: Fatigue. *Mindre vanlige(≥1/1000 til >1/100):* Gastrointestinale: Dyspepsi, gastroøsofageal reflukssykdom, kvalme. Hjerte/kar: Hypertensjon. Luftveier: Hoste. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, muskelkramper, nakkesmerter. Stoffskifte/ernæring: Redusert appetitt. Undersøkelser: Økt ALAT og/eller ASAT, økt blod CPK, økt gammaglutamyltransferase, unormal leverfunksjonstest. Øvrige: Brystsmerte, smerte. Ezetimib gitt sammen med et statin: *Vanlige (≥1/100 til >1/10):* Muskel-skjelettsystemet: Myalgi. Nevrologiske: Hodepine. Undersøkelser: Økt ALAT og/eller ASAT. *Mindre vanlige(≥1/1000 til >1/100):* Gastrointestinale: Tørr munn, gastritt. Hud: Kløe, utslett, urticaria. Muskel-skjelettsystemet: Ryggsmerter, muskelsvakhet. Smerter i ekstremitetene. Nevrologiske: Parestesier. Øvrige: Asteni, perifert ødem. Ezetimib gitt sammen med fenofibrat: Gastrointestinale: Abdominalsmerter. Etter markedsføring: Blod/lymfe: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Pankreatitt, forstoppelse. Immunsystemet: Hypersensitivitet, inkl. utslett, urticaria, anafylaksi, angioødem. Lever/galle: Hepatitt, gallestenssykdom, betennelse i galleblæren. Luftveier: Dyspné. Muskel-skjelettsystemet: Myalgi, myopati/rabdomyolyse. Nevrologiske: Svimmelhet, parestesier. Psykiske: Depresjon. Øvrige: Asteni. Overdosering/Forgiftning: Generelt godt tolerert. Rapporterte bivirkninger har ikke vært alvorlige. Ved tilfelle av overdosering bør symptomatisk og understøttende tiltak iverksettes. Se Giftinformasjonens anbefalinger C10A X09 side d.

Egenskaper: *Klassifisering:* Selektiv hemmer av absorpsjonen av kolesterol og relaterte plantesteroler fra tarmen. *Virkningsmekanisme:* Molekylær virkningsmekanisme er ikke klarlagt. Ezetimib lokaliseres på tynntarmens børstesøm og utfyller effekten av statiner. Reduserer forhøyet totalkolesterol, LDL, apolipoprotein B (Apo B) og triglyserider og øker HDL, uten å påvirke plasmakonsentrasjonen av fettløselige vitaminer (A, D, E). Farmakokinetiske data hos barn <10 år er ikke tilgjengelig. *Absorpsjon:* Raskt. Konjugeres til farmakologisk aktivt fenolglukuronid (ezetimibglukuronid). Cmax nås innen 1-2 timer for ezetimibglukuronid og 4-12 timer for ezetimib. *Proteinbinding:* Ezetimib ca. 100% og ezetimibglukuronid 88-92%. Halveringstid: Ca. 22 timer (ezetimib og aktivt konjugat). *Metabolisme:* Primært i tynntarmen og leveren via glukuronidkonjugering (fase II-reaksjon) med påfølgende utskillelse i galle. Minimal oksidativ metabolisme (fase I-reaksjon). Ezetimib og ezetimibglukuronat utgjør hhv. ca. 10-20% og 80-90% av totalt legemiddel i plasma. *Utskillelse:* Hovedsakelig via feces og urin. Både ezetimib og ezetimibglukuronid elimineres sakte fra plasma med tegn på betydelig enterohepatisk resirkulering. Ikke sporbare nivåer i plasma etter 48 timer.

Pakninger og priser: 28 stk. (blister) kr 375,00. 98 stk. (blister) kr 1225,10.

Sist endret: 14.01.2010
(priser oppdateres hver 14. dag, ev. refusjon hver måned)

Refusjonsberettiget bruk fra 1. april 2010:

Primær hyperkolesterolemi: Primær hyperkolesterolemi: sammen med et statin som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos pasienter som ikke er hensiktsmessig kontrollert med et statin alene eller monoterapi som tilleggsbehandling til kostholdsendringer hos pasienter hvor et statin vurderes uegnet eller ikke tolereres. Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH): sammen med et statin som tilleggsbehandling til kostholdsendringer. Homozygot sitosterolemi (Fytosterolemi): som tilleggsbehandling til kostholdsendringer.

Refusjonskode:

ICPC		***Vilkår nr***
-26	Etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon)	70, 105, 184
-27	Betydelig forhøyet risiko for å utvikle aterosklerotisk sykdom (primærprevensjon)	70, 105
ICD	***Vilkår nr***	
-26	Etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon)	70, 105, 184
-27	Betydelig forhøyet risiko for å utvikle aterosklerotisk sykdom (primærprevensjon)	70, 105

Vilkår:

70	Stønad ytes bare ved: - Etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon) - eller betydelig forhøyet risiko for å utvikle aterosklerotisk sykdom (primærprevensjon) basert på en samlet vurdering av risikofaktorer hos pasienten. Legen må dokumentere sin risikovurdering i journalen. Risiko skal vurderes individuelt ut fra alder, kjønn, blodlipider, blodtrykk, blodsukker, røykevaner og aterosklerotisk sykdom i familien. - Refusjon er betinget av at pasienten følges opp av legen med nødvendige ikke-medikamentelle tiltak og at dette dokumenteres i journalen.
105	Stønad ytes når ezetimib brukes: 1) som tillegg til statin hos pasienter med familiær hyperkolesterolemi som ikke oppnår tilstrekkelig kolesterolreduksjon med foretrukne statiner i maksimal tolererbar dose eller 2) som tillegg til fluvastatin eller pravastatin eller som monoterapi hos pasienter som ikke kan bruke foretrukne statiner på grunn av interaksjonsproblemer eller bivirkninger.
184	Stønad ytes når ezetimib brukes som tillegg til simvastatin eller atorvastatin hos pasienter med etablert hjertekarsykdom som ikke oppnår tilstrekkelig kolesterolreduksjon ved behandling med foretrukne statiner i maksimalt tolererbare doser.

Referanser:

1. Conard SE, Bays HE, Leiter LA, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (20 mg) versus uptitration of atorvastatin (to 40 mg) in hypercholesterolemic patients at moderately high risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2008;102(11):1489–1494.

Studiedesign. Conard et al: Data from an international, multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, titration study (6 weeks of active treatment, N=196). The study was designed to evaluate the effi cacy and safety profi le of ezetimibe 10 mg added to atorvastatin compared with doubling atorvastatin to 40 mg/day in patients with hypercholesterolemia at moderate risk for CHD who did not reach LDL-C goal <2,5 mmol/L with atorvastatin 20 mg. Patients receiving atorvastatin 20 mg with LDL-C ≥2,5 mmol/L and ≤4,1 mmol/L were randomized to receive ezetimibe 10 mg + atorvastatin 20 mg or atorvastatin 40 mg. The primary end point was the mean percent change from baseline LDL-C. Secondary end points included percentage of patients achieving LDL-C <2,5 mmol/L.

04-2012-EZT-2010-SCAN(NO)-4832-J

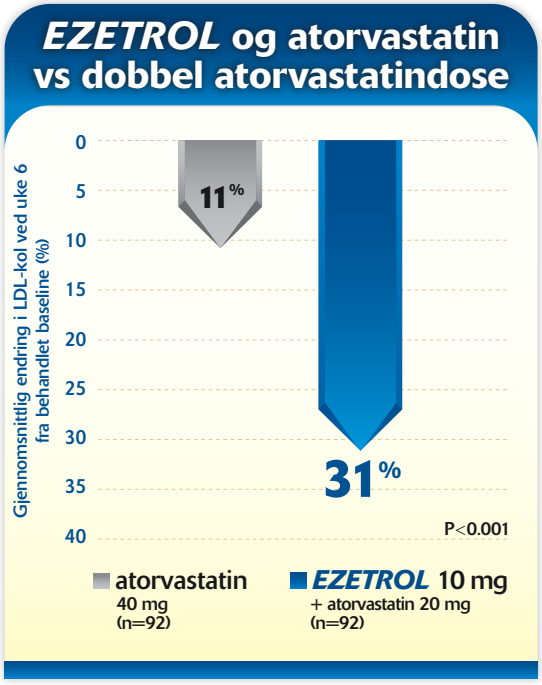
MSD (Norge) AS, Solbakken 1, Pb. 458 Brakerøya, 3002 DRAMMEN
Tlf. 32 20 73 00, Faks: 32 20 73 10

Copyright © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. All rights reserved.

Hos pasienter med hyperkolesterolemi og moderat risiko for koronar hjertesykdom[a]

EZETROL® + atorvastatin 20 mg ga mer effektiv LDL-kolesterol reduksjon og bedre måloppnåelse enn dobling av atorvastatindosen[1]

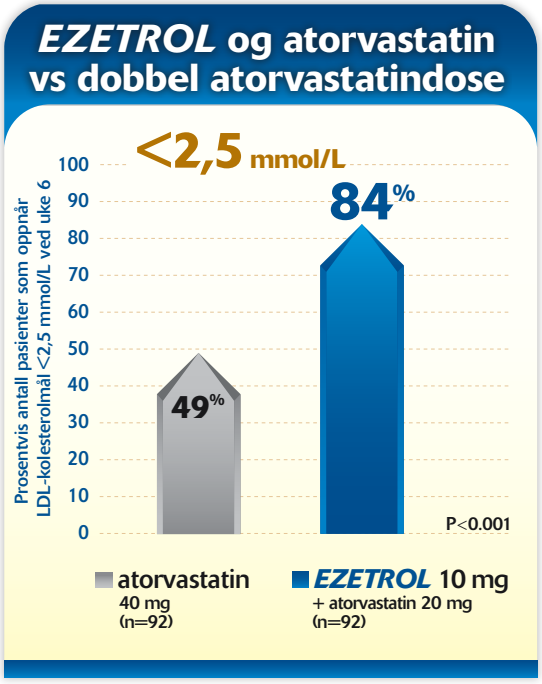
Effektiv LDL-kolesterol reduksjon[1]



Gjennomsnittlig baseline LDL–kolesterolverdier for *EZETROL* 10 mg + atorvastatin 20 mg gruppen var 3,1 mmol/L; for atorvastatin 40 mg gruppen var baselineverdien 3,0 mmol/L. Pasientene startet med atorvastatin 20 mg.

Adaptert fra Conard et al.[1]

Flere pasienter til LDL-kolesterol mål <2,5 mmol/L[1,a]



Gjennomsnittlig baseline LDL–kolesterolverdier for *EZETROL* 10 mg + atorvastatin 20 mg gruppen var 3,1 mmol/L; for atorvastatin 40 mg gruppen var baselineverdien 3,0 mmol/L. Pasientene startet med atorvastatin 20 mg.

Adaptert fra Conard et al.[1]

a) Inkluderte pasienter som ikke hadde nådd behandlingsmålet < 2,5 mmol/L på atorvastatin 20 mg per dag. Inkluderte pasienter hadde moderat risiko for koronar hjertesykdom (CHD) med LSD-kol verdier mellom 2,5 – 4,1 mmol/L. De Europeiske retningslinjene anbefaler LDL-kol < 3,0 mmol/L ved moderat risiko for kardiovaskulær sykdom (CVD). Se baksiden for mer informasjon inkludert studiedesign.

Før forskrivning av Ezetrol®, se preparatomtalen.

EZETROL er kontraindisert til pasienter med hypersensibilitet til den aktive substans eller noen av tilsetningsstoffene. Kontraindisert til gravide eller som ammer som samtidig står på et statin. Også kontraindisert til pasienter med aktiv leversykdom eller uventede eller forhøyede transaminaseverdier i serum. Det er i sjeldne tilfeller rapportert myopati og rabdomyolyse ved bruk av EZETROL enten brukt alene eller i kombinasjon med et statin. CPK skal monitoreres regelmessig og ved verdier 10x > øvre normalverdi (ULN) må medikasjonen seponeres. Ved samtidig bruk av statin og EZETROL, skal lever transaminasene ASAT og ALAT måles og ved verdier 3x > øvre normalverdier (ULN) skal seponering vurderes.
Mest vanlige bivirkninger i monoterapi er hodepine, magesmerter og diarè.
EZETROL er ikke anbefalt til barn < 10 år på grunn av utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt.

EZETROL® er et registrert varemerke tilhørende MSP Singapore Company, LLC.

EZETROL® (ezetimib) og statin

"BETTER TOGETHER!"

Norsk geriatrisk forening – en presentasjon

Styremedlemmer i Norsk geriatrisk forening. Fra venstre: Marc Ahmed, Lill Mensen, Anne Bull Haaversen, Gro Vik Knutsen, Morten Mowe.

Norsk geriatrisk forening ble stiftet i 1978, og er den siste indremedisinske grenforening. Den er en spesialforening av den norske legeforening. For tiden har foreningen cirka 100 medlemmer, så miljøet er relativt lite og oversiktlig.

Anne Christine Haaversen og Morten Mowe

Anne Christine Haaversen

Vi ser det som vår oppgave å profilere geriatrien innen utdannelse, undervisning, forskning, og i praktisk, klinisk arbeide. Det er også verdifullt å ha et fellesskap og en forening som er opptatt av å ta vare på den gamle pasienten.

GERIATRI SOM EGET FAG

Geriatri er som kjent den medisinske spesialiteten som særlig beskjeftiger seg med eldres sykdom. I Norge er geriatri en grenspesialitet av indremedisin. For å kunne bli spesialist i geriatri, må man først være spesialist i indremedisin. Geriatri har også berøringspunkter med flere andre fag, for eksempel psykiatri, allmennmedisin, nevrologi, kirurgi, onkologi og rehabilitering, samt de andre indremedisinske spesialiteter.

En geriater skal primært behandle eldres sykdommer, men vel så viktig er å kartlegge pasientens funksjonsevne samt å forebygge sykdom og bedre pasientens livskvalitet. Teamarbeid er viktig, og både lege, sykepleier, fysioterapeut, ergoterapeut, sosionom, og ofte også logoped og psykiater, er viktige i dette arbeidet. Det vektlegges også et tett samarbeid med både pasienten og pårørende.

Sentrale emner innenfor geriatrien er for eksempel eldre med brudd, osteoporose, ernæringsvikt, demens, delir, palliasjon og polyfarmasi.

UTDANNING

For tiden opptar det oss at det er fare for at det blir betydelig færre utdanningstillinger i geriatri når Aker sykehus legges ned, kanskje fra 1. januar 2011. De geriatriske pasientene

er ikke de som reiser seg og roper med høy røst i det offentlige rom. Det er derfor viktig at noen taler denne gruppens sak.

GERIATRI I FREMTIDEN

Geriatri er et fag også for fremtiden. Det snakkes og skrives mye om eldrebølgen. Eldreomsorg, mangel på sykehjemsplasser, etikk ved behandling av pasienter ved livets slutt av livet er temaer som stadig debatteres i media.

Helse- og omsorgsdepartementet har nylig opprettet 12 nye utdanningsstillinger i geriatri med mål om 10 nye spesialister i geriatri årlig på landsbasis fram mot 2015, dessverre uten økonomiske bevilgninger. Det viser i alle fall at det er et politisk ønske om å satse på geriatri som fagområde, selv om ideene ikke følges opp av økonomiske bevilgninger.

SYKEHUSØKONOMI OG GERIATRI

Som kjent er det økonomiske innstramninger i alle helseforetak, og det er en viktig sak å forsøke å skåne den voksende geriatriske populasjonen mest mulig for økonomiske innsparinger. Flere geriatriske avdelinger trues med nedleggelser, og foreningen ønsker i framtiden å reagere i slike tilfeller.

INTERNASJONALT

De nasjonale geriatriske foreninger i Europa har gått sammen i European Union of Geriatric Medicine Society (EUGMS). Lederne i de nasjonale geriatriske foreninger utgjør et utvidet styre for denne foreningen som møtes 2 ganger i året for å diskutere fagpolitiske og faglige spørsmål. EUGMS arrangerer hvert annet år en europeisk kongress i geriatri. Første kongress ble arrangert i Paris i år 2000, og har vært arrangert hvert annet år, med et mindre symposium i årene i mellom med fokus på ett fagområde. Kongressen samler geriatere fra hele Europa, og det er et økende antall deltagere hvert år. Siste kongress i København samlet ca 750 deltagere. Årets kongress arrangeres i Dublin fra 29. september til 1. oktober og har motto "New Technologies and Geriatric Medicine". Fra 2010 vil kongressene bli arrangert årlig på grunn av den økende interessen.

Et av styremøtene i den Europeiske foreningen legges til den årlige kongressen / symposiet. Et arbeidende styre velges blant disse, med en leder og et sekretariat.

Norsk geriatrisk forening ønsker å arrangere en kongress i Norge, og vi har startet arbeidet med å kvalifisere oss som arrangør i 2014.

NETTSIDE

Viktig fremover blir også å få til en fin og oversiktlig hjemmeside der alle kan finne oppdatert informasjon om foreningens arbeid og om aktuelle tema. Det planlegges linker til både kommende kongresser og et nyhetsarkiv med fagartikler og innlegg fra media som kan være av interesse.

FORSKNING

Forskningsinteressen innen geriatri er økende. Det er flere som er godt i gang med sine PhD-studier, og det ser ut til at vi vil få årlige geriatriske disputaser i tiden som kommer. I tillegg er det også flere geriatere i akademiske stillinger. Dette ser vi som svært positivt, og det er med på å styrke det geriatriske fagmiljøet.

ÅRSMØTET

Foreningens årsmøte finner sted i november i forbindelse med Norsk indremedisinsk høstmøte i Oslo. I år vil det gå av stabelen på Litteraturhuset. Første del av møte har fokus på foreningens tilstand og drift, med styrets beretning og valg. Deretter følger et spennende foredrag, og i år kan vi røpe at temaet for dette årsmøte vil være "Eutanasi, behandlingsbegrensning og nytteløs behandling". Kvelden avsluttes med middag og hyggelig sosialt samvær.

STYRET I NORSK GERIATRISK FORENING

Styret velges av årsmøtet. Det består av 5 medlemmer hvorav minst to skal være godkjente spesialister i geriatri. Morten Mowe har vært leder av foreningen de siste årene. Han er avdelingsleder i nye OUS og førsteamanuensis ved UiO.

Videre består styret av Lill Mensen, overlege på Diakonhjemmet sykehus, Gro Vik Knutsen, overlege ved Sykehuset Asker og Bærum, Marc Ahmed LIS ved Ullevål sykehus og snart ferdig spesialist i indremedisin og geriatri, og Anne Bull Haaversen, LIS ved Diakonhjemmet sykehus.

Norske geriatrisk forening er i positiv utvikling med økende pågang av unge leger som ønsker seg en karriere innen "eldremedisin". Det er et spennende fag som krever at den enkelte må kombinere dybdekunnskaper med breddekunnskaper, samarbeide med andre og ha empati og omsorg for pasientene. I tillegg er det et fag hvor det er store muligheter for å drive forskning. Ønsker man mer informasjon, kan styret kontaktes. Informasjon om dette finnes på våre hjemmesider: http://www.legeforeningen.no/geriatri

På vegne av styret i NGF
Anne Christine Haaversen og Morten Mowe

EFIM - Administrative council møte, Leangkollen

Norsk indremedisinsk forening var vertskap for Administrative council møte på Leangkollen mars 2010. Møtet var en ubetinget suksess og vi fikk vist frem Oslo og Norge på sitt aller beste! Mange fine bilder fra møtet ligger på nettet http://picasaweb.google.com/lymergreene/EFIMOsloMarch2010#

Knut Lundin, tidligere leder av Norsk indremedisinsk forening

Viktige diskusjoner om indremedisin i Europa

EFIM

EFIM er forkortelse for European Federation for Internal Medicine. Hjemmesiden har adressen www.efim.org. Foreningen består av de indremedisinske foreninger i de aller fleste europeiske land. Norge kom med i EFIM ganske sent og ble medlem for 5-6 år siden. Foreningen har et lite sekretariat i Brüssel og ledes av dr. Werner Bauer, en praktisende hematolog fra Sveits. Han etterfulgte Stefan Lindgren, en gastroenterolog fra Sverige som er godt kjent også i Norge. Styret i EFIM er bredt sammensatt med medlemmer fra Nederland, Spania, Italia, Tyrkia og Portugal.

EFIM har som formål å støtte indremedisinen i Europa, å sikre indremedisinens sentrale plass i våre helsevesen og sikre en høy kvalitet innen indremedisinen innen de forskjellige land. EFIM samarbeider aktivt med American College of Physicians.

Foreningen har en rekke aktiviteter:

1. European Journal of Internal Medicine (www.elsevier.com/locate/ejim) utgis nå månedlig og har derfor helt nylig fått en impact factor. EJIM publiserer artikler innen alle felt av indremedisinen. Profilen er dermed ikke ulik kjente tidsskrifter som Annals of Internal Medicine, JAMA og New England Journal, men impact factor er selvfølgelig langt lavere. Tidsskriftet er valgt av Norsk indremedisinsk forening som vårt offisielle, engelsk språklige tidsskrift. Artikler fra Norge er selvfølgelig velkomne!
2. European Schoolof Internal Medicine ble i flere år arrangert i Alicante, senere ble ESIM arrangert i Portugal og Norge har sendt flere yngre indremedisinere til ESIM. I år som i fjor arrangeres ESIM i England, og invitasjon til deltagelse er annonsert i Indremedisineren. Alle våre yngre kolleger som har deltatt har vært svært positive etterpå og har kommet med utmerkete tilbakemeldinger. Vinteren 2011 blir det i januar også arrangert vinterskole i Sveits i januar. Invitasjon kommer senere.
3. EFIM kongresser arrangeres nå også årlig. I 2009 var møtet i Istanbul, i 2010 var møtet planlagt i Stockholm men er dessverre nylig besluttet avlyst av finansielle årsaker. Det viste seg svært vanskelig å skaffe industrisponsing av kongressen. I stedet blir det arrangert et 2-dagers mindre symposium i Lausanne i Sveits i slutten av september. Interesserte kan finne opplysninger på EFIMs hjemmeside. EFIM møtet i 2011 arrangeres i Athen (www.efim2011.org).
4. EFIM har en meget aktiv Young Internist Group som også deltok på møtet på Leangkollen. Arbeidet i gruppen er omtalt separat i dette nummer av Indremedisineren.

MØTE PÅ LEANGKOLLEN.

EFIM har internt to større møter årlig, Administrative council og General Assembly som arrangeres henholdsvis på våren og på høsten (under EFIM kongressene). Administrative council møtene arrangeres av de enkelte medlemslandene på rundgang og i år hadde vi takket ja til å være verter. Norsk indremedisinsk forening dekker måltider og møterom, mens de enkelte deltagerne dekker sitt opphold. På møtet var det rundt 60 deltagere, så det koster en del for Norsk indremedisinsk forening, men disse bidragene er helt nødvendige for å opprettholde et felles europeisk miljø.

På møtet ble det tatt opp en rekke emner som er viktige for EFIM og for indremedisinen i Europa. EFIMs styre hadde selvfølgelig en egen dag med møter. Foreningen jobber aktivt med å etablere et utvekslingsprogram for indremedisinere i Europa. Foreningen har flere vitenskapelige komiteer som møtes, og flere grupper som arbeider med kvaltetsindikatorer innen indremedisinen. Russland ble tatt inn som medlem i EFIM. Foreningen kommer til å endre sin hjemmeside totalt for å gjøre den mer brukervennlig (www.efim.org)

CORE COMPETENCY ARTIKKEL I EJIM

EFIM publiserer viktige artikler om

Fra venstre EFIM secretary general Jan Willem van Elte, diabetolog, Nederland, Knut Lundin, gastroenterolog, Norge, EFIM president Werner Bauer, hematolog, Sveits

indremedisinens plass i europeisk helsevesen. På møtet ble det nyeste strategiske dokumentet diskutert (Kramer et al. Submittert til EJIM). I denne artikkelen diskuteres indremedisinens utfordringer innen utviklingen av helsevesenet i Europa. Slike artikler er spesielt viktige for EFIMs arbeid mot beslutningstagere innen EU og andre flernasjonale fora. EFIMs viktigste budskap er at alle europeiske land står overfor utfordringer i utviklingen av integrerte helsevesen, som på en effektiv måte kan samordne de terapeutiske og diagnostiske muligheter som i dag finnes innen de indremedisinske grenspesialiteter. EFIM poengterer at den generelle indremedinske overbygning (der denne finnes) eller de generelle indremedisinere har den kunnskapen som gjør muliggjør en ledelse og optimalisering av medisinsk virksomhet. Indremedisinen er hjørnestenen i ethvert nasjonalt helsesystem.

UEMS ARBEIDE

UEMS (Union européenne des médecins spécialistes) gjør et viktig arbeid for utdanning av leger innen Europa. UEMS har også en indremedisinsk del, som ikke er underlagt EFIM. Men både leder i den indremedisinske delen av UEMS Colin Semple fra Skottland og sekretær Ranulfor Palsson fra Island var med på møtet på Leangkollen og beskrev arbeidet i UEMS. I skrivende stund er det nettopp avholdt møte i UEMS i Glasgow, der vi fra Norge denne gangen dessverre ikke sendte noen representant.

SOSIAL ASPEKTER

Møtet ble sosialt en stor suksess og en stor opplevelse for indremedisinere fra hele Europa. Leangkollen, Asker og Oslofjorden viste seg fra den aller beste side med nydelig vær og rikelig med sne. Maten og service på Leangkollen var utmerket. På hjemreisedagen søndag arrangerte vi sight-seeing i Oslo med besøk på Holmenkollen, Vikingskipmuseet, Operaen og Oslo sentrum. Tilbakemeldingene har vært svært gode.

HVEM KAN BIDRA?

Undertegnede har hatt stor glede av arbeidet i EFIM. Det er en utmerket arena for alle som er opptatt av utviklingen av generell indremedisin. Som avgått leder i Norsk indremedisinsk forening er det naturlig å oppfordre andre til å ta denne stafettpinnen videre, og vi er svært interesserte i å komme i kontakt med kandidater som vil involvere seg innen europeisk indremedisin inkludert UEMS..

Send gjerne mail til k.e.a.lundin@medisin.uio.no

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

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 inneh.: Dalteparin. natr. 12 500 IE et 25 000 IE (anti-faktor Xa), natr. chlorid. q.s., aqua ad iniect. ad 1 ml. Uten konserveringsmiddel.
INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning 10 000 IE anti-Xa/ml: 1 ml inneh.: Dalteparin. natr. 10 000 IE (anti-faktor Xa), alcohol benzylic., aqua ad iniect. 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 symptomgivende 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 døgn 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 døgn 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 kroppsvekt 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 trombosesykdom 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 døgn, eller inntil nivåene av protrombinkompleksets 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 subkutant 1 eller 2 ganger daglig som angitt for behandling av dyp venetrombose. Ved dosering 2 ganger daglig gis 100-120 IE/kg kroppsvekt 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 kroppsvekt, 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 kroppsvekt, deretter 4-5 IE/kg/time som i.v. infusjon. Plasmanivåer 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 kroppsvekt 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 brystsmerter 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 oppegående, maks. 14 dager. 8. Behandling av symptomgivende VTE med etterfølgende utvidet profylakse mot VTE-residiv hos kreftpasienter: 1. måned: 200 IE/kg kroppsvekt 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 hjerneblødning. 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 hematom. 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 steroide antiinflammatoriske 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 før spinal/epiduralanestesi gis til pasienter som er antikoagulert for tromboseprofylakse. Forsiktighet anbefales i forbindelse med trombocytopeni og trombocyttfunksjonsforstyrrelser, lever- og nyreinsuffisiens, ukontrollert hypertensjon, hypertensiv og diabetesretinopati. 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/Amming:** 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 hematom ved injeksjonsstedet. Lever: Forbigående, mild til moderat økning av levertransaminaser (ASAT, ALAT). Sjeldne (<1/1000): Hud: Hudnekroser. Øvrige: Allergiske reaksjoner. Et fåtall anafylaktoide 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 inhibitorisk 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 fortynning 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. (0,72 ml = 18 000 IE): 5 × 0,72 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

ICPC Koder	ICPC Tekst	Vilkår	ICD Koder	ICD Tekst	Vilkår
-20	Tromboseprofylakse ved kirurgi	136	-20	Tromboseprofylakse ved kirurgi	136
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.

E2009-0933

Pfizer AS - PB3 - 1324 Lysaker - Tlf 67526100 - www.pfizer.no

Indremedisinsk høstmøte 2010

Tid: 4. og 5. november
Sted: Radisson SAS Scandinavia Hotell, Oslo

Sett av tid allerede nå til årets viktigste møte i norsk indremedisin!

Også i år avholdes kasuistikkonkurranse. Send inn ditt bidrag!

Bidrag innsendes i form av abstract. Kasuistikken skal presentere en problemstilling som favner minst 2 av de indremedisinske grenspesialiteter. De 5 beste kasuistikkene blir presentert av sine forfattere på høstmøtet. De to beste premieres med respektive kr 10.000,- og kr 5.000,-.

Abstracts i form av pdf-fil eller Word-dokument på ikke mer enn 400 ord sendes til Norsk indremedisinsk forening, Høstmøtekomiteen ved Rune Isene, på epost rune.isene@medisin.uio.no innen 1.10.2010.

European Young Internists Subgroup of European Federation of Internal Medicine

– ny utvikling på et europeisk nivå.

Første felles møte for yngre indremedisinere ble arrangert i begynnelsen av mars i Oslo, nærmere bestemt Asker. Møtet ble et historisk steg for indremedisinere i hele Europa

Liliana Monica Bivol, Medisinsk avdeling, Førde Sentralsykehus

Young Internist Group

I nummer 3 av Indremedisineren fra 2009 presenterte jeg European Young Internists Subgroup: en kort historikk, betydning av organisasjonen, hovedmål og behov for nasjonale representanter. Det var også en kort oppsumering fra møtet i Istanbul, mai 2009, hvor Norge deltok for første gang med undertegnende som nasjonal representant.

Noen måneder senere i Amsterdam, september 2009 vurderte European Federation of Internal Medicine og European Young Internists Soubgroup at felles møter i fremtiden ville gi positiv innflytelse på utvikling av yngre indremedisineres organizasjon. Målet er å bringe mer effektivt frem de prosjektene yngre indremedisinere (YI) brenner for.

Som følge av dette, i begynnelsen av mars 2010, ble organisert i Norge første felles møte av European Federation of Internal Medicine og European Young Internists Soubgroup. Blant de første setningene i annonsen om dette møte står følgende: "This important meeting marks the beginning of an exciting and challenging time in the story of the Young Internists of the European Federation of Internal Medicine."

I dag er 34 land fra Europa (99%), Africa og Asia (1%) medlemmer i European Society of Internal Medicine. Av disse har 21 land nominert sine representanter i European Young Internist Subgroup. Bilde 1 viser en oversikt over land med medlemmer i European Federation of Internal Medicine og land som har nominert sine representanter for European Young Internists Subgroup.

MØTET PÅ ASKER

Assembly Meeting på Leangkollen Quality Hotel, Asker var en historisk begivenhet for yngre indremedisinere fra hele Europa, European Federation of Internal Medicine og ikke minst for Norsk indremedisinsk forening som var arrangør.

18 engasjerte representanter av yngre indremedisinere fra 14 land har stilt opp til dette møte: England, Frankrike, Israel, Italia, Latvia, Litauen, Norge, Portugal, Romania, Spania, Slovakia, Tyskland, Tyrkia, Tsjekkia.

ASSEMBLY OF YI

Første tema på agenda var forslaget om endring av European Federation of Internal Medicine bye-laws. Hovedmålet for opprettelsen av Assembly of Young Internists er på den ene siden, å støtte European Federation of Internal Medicine sine initiativer og prosjekter, og på den andre siden å være en link til nasjonale YI-medlemmer. Hvert land som er medlem nominerer opp til 2 representanter. Landene som har etablert nasjonal YI-gruppe velger sine representanter. En av dem deltar på de årlige møtene av Assembly of Young Internists: vintermøte og European Federation of Internal Medicine internasjonal kongress, og har stemmerett for landet de er representanter for.

Strukturelt sett er Assembly of Young Internists dannet av en representant fra hvert land som er medlem i European Federation of Internal Medicine. Begrepet "yngre indremedisiner" er definert som lege under spesialisering eller fersk ferdig spesialist i indremedisin. Forslag til aldersgrense er 45 år. Ideelt sett bør nasjonale forbund for indremedisin nominere representanter til Assembly of Young Internists i en periode på minst 2 år for å sikre kontinuitet og god kommunikasjon.

Assembly of Young Internists har 6-7 medlemmer: leder, sekretær, kasserer og inntil 4 andre medlemmer av ulike nasjonaliteter. De er valgt av Assembly of Young Internists medlemmer for en 2 årsperiode og kan fortsette med nytt mandat i 2 år til hvis aktuelt. Hvert av medlemmene er tildelt spesifikke funksjoner: ansvarlig for klinisk kompetanse, forskningskoordinator, kommunikasjonsansvarlig og webmaster. Assembly of Young Internists aktiviteter fokuserer på flere felt tett knyttet til utdannelse innen indremedisin. Spesielt vil jeg her fremheve høy utdannelseskvalitet, standardisert klinisk kompetanse, kommunikasjon og internasjonalt nettverk, felles forskningsprosjekter på et internasjonalt nivå.

FØRSTE MØTE - YNGRE INDREMEDISINERE FRA EUROPA, ASKER, NORGE, MARS 2010

Algerie	Belgia	Danmark	England	Finland
Frankrike	Hellas	Ungarn	Hviterussland	Island
Israel	Italia	Latvia	Luxembourg	Litauen
Malta	Marokko	Norge	Slovakia	Serbia
Slovenia	Sveits	Sverige	Nederland	Spania
Polen	Portugal	Romania	Russland	Tunisia
Tyrkia	Tyskland	Tsjekkia	Østerrike	

YI deltagere i Asker — YI representanter — Ingen IY

NASJONALE YI-GRUPPER

Et annet emne på møtet i Asker var nasjonale YI-grupper. Representanter fra land som Italia, Portugal eller Tyrkia med etablerte nasjonale YI-grupper oppsummerte noen av sine erfaringer. I Portugal har YI 4 møter i året hvor medlemmene har anledning til å ta opp problemer knyttet til utdanningen de møter i hverdagen, og finne raske løsninger på det. Mål: bedring av kvalitet på utdanning og kompetanse. De nevnte også et utvekslingsprosjekt for yngre indremedisinere, et initiativ av portugisisk indremedisinsk forening der YI skal få anledning til opphold på et annet sykehus i utlandet med mulighet til å lære den kompetansen en er på jakt etter. Prosjektet er nå et langt stykke på vei, og i første etappe blir det prøvd 1 måned utvekslingsstipend. Detaljene kommer til å falle på plass i nær fremtid.

ANDRE YI-PROSJEKTER

Forskning var også et tema på dagsorden. Konklusjonen av European Young Internists Subgroup sitt prosjekt fra 2008, en spørreundersøkelse med 220 medlemmer som deltagere: "The European Diploma of Internal Medicine: Perspectives on the Exam from across Europe", er nå publisert i siste nummer av European Federation of Internal Medicine tidsskrift: European Journal of Internal Medicine (impact factor 1.47). Her kan du lese artikkelen: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez

Et prosjekt fra 2009: "Common Diagnoses in Internal Medicine across Europa" er nå i manus. Publikasjonen er forventet mot slutten av dette året.

Det ble også presentert et nytt internasjonalt prosjekt som starter høsten 2010: "Alcohol Consumption among Internal Medicine Inpatients in Europe - ALCHIMIE Project", intro--dusert av den spanske legen Beatriz Rozon, internasjonal koordinator for proskjektet.

Viktig også Seminar on Clinical Research, sist organisert i april 2009 i Paris, men det er ikke planlagt seminar i år grunnet relativt få deltagere sålangt. Men med nytt innspill fra Assembly of Young Internists og støtte fra European Federation of Internal Medicine er det håp om å fortsette med dette prosjektet neste år.

ESIM

The European School of Internal Medicine er allerede et velkjent og vellykket prosjekt av ESIM. I år arrangerer Universitetet i Sussex i Brighton, med Prof. Dr. Chris Davidson i spissen denne begivenheten 4-10 juli. Norsk indremedisinsk forening har nå mulighet til å godkjenne skolen som valgfritt kurs. Skolen er blitt så polulær blant yngre indremedisinere fra hele Europa, men også fra andre kontinenter (Nord Amerika, Australia), så er det nå også planlagt å starte en vinterskole. Sveits skal organisere første vinterskole i Saas Fee 16-22 januar 2011.

AVSLUTNING

Møte i Asker har vært preget av en entusiastisk atmosfære hvor deltagere har hatt annledning til å debattere og bestemme veien videre. Neste Assembly of Young Internists møte blir i Lucerne, Sveits, i september 2010. Interesserte kan lese mer om alt dette på European Federation of Internal Medcine sin nettside: http://www.efim.org/

Jeg benytter anledningen til å be interesserte yngre indremedisinere som føler at de vil/kan være en del av YI-bevegelsen, ta kontakt med meg på e-mail: ynindremed@gmail.com, eller Hanne Thürmer, e-mail: hanne.thurmer@live.no. Vi trenger alle engasjerte folk som kunne tenke seg å bidra.

Denne artikkelen kan du også snart lese på European Federation of Internal Medicine sin nettside ●

Fra søndagens sightseeing

Norsk Elektronisk Legehåndbok (NEL)

NEL er et generelt medisinsk oppslagsverk som brukes i og utenfor sykehus av leger og annet helsepersonell. NEL er skreddersydd for bruk i en travel klinisk hverdag, og det forskningsbaserte innholdet oppdateres kontinuerlig.

Terje Johannessen, NTNU og redaktør NEL

BAKGRUNN

Arbeidet med NEL startet i 1996 samme år som selskapet Norsk Helseinformatikk AS (NHI) ble etablert. I 1997 fikk NHI en treårig kontrakt med Sosial- og helsedepartementet for å utvikle et elektronisk beslutningsstøtteverktøy for klinikere. NHI inngikk i Departementets program for næringsutvikling i helsesektoren. Førsteutgaven av NEL kom i 1999.

HVA ER NEL?

NEL ble opprinnelig utviklet for allmennleger, men allerede i 2001 kom tilbakemeldingene fra sykehusleger og sykepleiere om at NEL var et nyttig verktøy også for dem. Siden 2001 har NHIs mål vært å utvikle et generelt medisinsk oppslagsverk for hele helsetjenesten. NEL brukes idag av allmennleger, sykehusleger, sykepleiere i og utenfor sykehus, andre kategorier helsepersonell og studenter.

NEL oppdateres kontinuerlig med forskningsbasert kunnskap og inneholder foruten artikler om symptomer, sykdommer, undersøkelser også pasientinformasjoner, undervisningsprogram, videoer, animasjoner m.m. NEL er et norsk produkt, og norske retningslinjer er integrert i artiklene. NEL inneholder 3000 artikler for helsepersonell, 4000 pasientinformasjoner og 3000 bilder/videoer/animasjoner.

NEL er skreddersydd for bruk i en travel klinisk hverdag og er rask å manøvrere i. Motto er "helsekunnskap på sekunder" - det vil si at man skal kunne finne og lese det man leter etter på sekunder til få minutter. En fast struktur på artiklene og en egen artikkelmeny gjør det lett å manøvrere til det området i artikkelen der man kan forvente å finne kunnskapen man søker. I tillegg sørger underoverskrifter, punktmerket tekst, nøkkelord og innrykkede detaljopplysninger for oversiktlige skjermbilder og høy lesbarhet.

Redaksjonen bestreber seg på å belegge faglige anbefalinger og klinisk viktig kunnskap med vitenskapelige referanser. De fleste artiklene har derfor et høyt antall referanser. Alle vitenskapelige referanser er lenket til PubMed eller originaltidsskrifter slik at man om nødvendig raskt kan nøste videre på den aktuelle problematikken.

Det er ca. 14.000 registrerte brukere av NEL. Vel halvparten er leger.

MÅLENE MED NEL

De overordnede målene med NEL er å bidra til:

Høy kvalitet på helsetjenester. Redaksjonen følger med på de skandinaviske og største internasjonale tidsskriftene. I tillegg abonnerer vi på nyhetstjenester som overvåker flere hundre tidsskrifter og gir oss essensen av viktige kliniske nyheter fra disse tidsskriftene. Ved hjelp av denne strømmen av artikler oppdateres NEL-artiklene fortløpende. En viktig oppgave er å bidra til å korte inn gapet mellom klinisk forskning og klinisk praksis, å bidra til at klinikere driver "evidens-basert" praksis.

Likeverdige tilbud til pasienter. Gjennom utstrakt bruk av NEL i klinisk praksis håper vi å bidra til at pasienter behandles mer på likt.

Økt pasientmedvirkning. Lett tilgang på pasientinformasjoner skal sørge for at pasientene får økt innsikt i sin medisinske tilstand og realistiske forventninger til helsetjenesten. Innholdet i pasientinformasjonene er konsistente med innholdet i artiklene til de profesjonelle, men språket er tilpasset legfolk. Pasientinformasjonene er i tillegg fritt tilgjengelig for publikum på www.nhi.no.

Samhandling. Siden NEL brukes på ulike nivå i helsetjenesten og av ulike profesjoner, tror vi NEL er et viktig redskap for å fremme samhandling. I samarbeid med sykehus er vi i ferd med å utvikle symptom- og sykdomsspesifikke henvisningsmaler som skal bidra til mer presise og adekvate henvisninger fra allmennlegene til spesialisthelsetjenesten. Også når det gjelder oppfølgingen av pasienter ferdigbehandlet i spesialisthelsetjenesten, tror vi NEL kan være til nytte ved å formidle kontrollopplegg fra spesialistene som gjør det mulig for allmennlegene å følge opp pasienter på en mer tilfredsstillende måte. Kanskje kan langt flere etterkontroller overlates

til allmennlegene dersom oppfølgingen er detaljert og korrekt beskrevet i NEL-artiklene.

Livslang læring er et krav til helsepersonell. Gjennom aktiv bruk av NEL får klinikere tilgang til kunnskap når de trenger det, når motivasjonen for læring er på topp. Læringen integreres i det kliniske arbeidet.

NEL er i liten grad imperativ og uttrykker sjelden hva man skal gjøre. Redaksjonens oppgave er å presentere kunnskapen, også der den spriker. Medisinen er full av kontroverser og uenigheter, og innenfor slike områder skal NEL presentere ekspertenes ulike synspunkter og den underliggende forskningen, for så å overlate til klinikeren å fatte beslutningen om hva som faktisk skal gjøres.

REDAKSJONENS ARBEIDSFORM

For å sikre enhetlige artikler, en jevn produksjon av nye artikler og oppdateringer av eksisterende artikler, er det NEL-redaktørene som forfatter artiklene. Ofte er utgangspunktet for en ny NEL-artikkel en oversiktsartikkel i et internasjonalt tidsskrift. Innholdet kompletteres med eventuelle norske retningslinjer og elementer fra andre kilder. Strenge krav til vitenskapelig dokumentasjon og referanser skal sikre høy kvalitet på artiklene. I gjennomsnitt inneholder en ny artikkel ca. 30-50 referanser. Dog finnes det NEL-artikler med atskillig færre referanser. Vår ambisjon er at alle NEL-artiklene skal være oppdaterte i løpet av de fire siste årene.

Siden redaktørene er allmennmedisinere, vil det i mange tilfeller være nødvendig med kritisk gjennomgang av manuskriptene av eksperter på området. Rekruttering av eksterne fagmedarbeidere er en utfordring. Dette er travle og etterspurte ressurspersoner. I perioder kan de ha tid til å bistå NEL-redaksjonen, i andre perioder har de ikke tid. Over de 14 årene som vi nå har holdt på, har det derfor vært store utskiftninger av fagmedarbeidere, og vi er hele tiden på leting etter nye, leveringsdyktige medarbeidere.

NEL OG INDREMEDISIN

NEL tilfredsstiller ikke spesialistenes behov for detaljert kunnskap innenfor egen spesialitet. Derimot tror vi nivået på kunnskapen i NEL-artiklene er adekvat når spesialisten konfronteres med problemstillinger utenfor egen spesialitet og trenger en rask oppdatering. I tillegg vil spesialisten finne et stort antall pasientinformasjoner innenfor egen spesialitet som kan være nyttige å gi til pasientene. Det samme gjelder også bruk av illustrasjoner og animasjoner.

På sykehusavdelinger vil NEL-artiklene ofte være en velegnet kunnskapsbase for sykepleiere og annet helsepersonell, og fungerer som et nyttig verktøy i deres informasjonsarbeide overfor pasientene.

NEL I NORGE OG SKANDINAVIA

Trafikktall viser at NEL er blant de mest brukte nettbaserte kliniske beslutningsstøtteverktøy i Norge. Frem til 2007 måtte sykehus, kommuner og allmennleger betale årlige abonnement. I 2006 avholdt Helsebiblioteket en internasjonal anbudskonkurranse om praksisnært oppslagsverk i Norge. Den vant NHI, og NEL ble fritt tilgjengelig for alt helsepersonell fra 2007. Tilsvarende konkurranse i Danmark utlyst av Danske Regioner, vant NHI i 2008 – danskene er nå i ferd med å oversette og tilpasse NEL til dansk. NHI har ansvaret for den tekniske driften av den danske Lægehåndbogen (www.laegehaandbogen.dk), og det er et tett samarbeid mellom den norske og den danske redaksjonen. Vi utveksler artikler og oppdateringer. NEL er også på vei inn i Sverige – visjonen er et skandinavisk samarbeid.

NHI mistet avtalen med Helsebiblioteket fra februar 2010, og det blir påny en abonnementsløsning fra august 2010.

VISJONER FOR FREMTIDEN

Foruten den skandinaviske visjonen har vi også tanker om videreutvikling i Norge. Alle medisinske spesialiteter har krav på seg til å utvikle egne kvalitetshåndbøker. Vi inviterer til et non-profit samarbeid om å utvikle spesialistmoduler som bruker NEL-konseptet, og der redaksjonen i NEL har mulighet for å samordne kunnskapen i spesialistmodulene med "generalist-NEL". NHI har gjennomført et pilotprosjekt sammen med Norsk Nevrologisk Forening. Deres produkt Nevro-NEL finnes som en egen applikasjon ved siden av NEL.

MULIG INTERESSEKONFLIKT:

Forfatteren er medeier i selskapet Norsk Helseinformatikk AS

Intervju med Agata Gatz

En fagbok blir til

Agata Gatz er redaksjonsmedarbeider og produksjonskoordinator ved utarbeidelse av norske fagbøker. Undertegnede har i flere år samarbeidet med henne på e-post ved utarbeidelse av norskspråklige lærebøker i medisin. Jeg ble overrasket da det viste seg at hun var polsk, og at hun hadde sitt kontor i Sopot ved Østersjøen. Jeg dro dit for å hilse på.

Svein Ødegaard, Redaksjonen

Sopot er en av «de tre byer» bestående av Gdansk, Sopot og Gdynia. Jeg ankommer et flott hus i et pent strøk og blir mottatt i lyse trivelige lokaler. Det var norske bøker over alt, fagbøker og skjønnlitteratur samt norske tidsskrifter. Alle snakket norsk og på alle PC-skjermene lå norske manuskripter til redigering. Jeg er i et lite stykke bok-Norge tilhørende norske «Fagbokforlaget».

MYE KOORDINERING

Hvor mange er det som arbeider ved dette kontoret og hvilke oppgaver har dere her i Sopot?

-28 er fast ansatte, samt noen ekstrahjelper som kommer ved behov – stort sett studenter som studerer norsk på universitetet i Gdansk. Blant de som er fast ansatte har vi manusredaktører, produksjonskoordinatorer, markedskonsulenter, grafikere og IT-medarbeidere. Vi er Fagbokforlagets produksjonsavdeling, som betyr at vi samarbeider med norske forfattere og redaktører. Vårt ansvar er, for å si det kort, å lage en ferdig bok etter at vi mottar manuset. Hele tiden er vi i kontakt med forfattere og redaktører, som har sine kontorer i Oslo, Bergen og Kristiansand.

Som produksjonskoordinator har jeg ansvar for hele prosjektet – dvs. at jeg må passe på at hele produksjonsprosessen går sin gang. Jeg sender manuset til en manusredaktør som forbereder dette til videre produksjon. Jeg må påse at alle bilder, figurer og elementer som skal være i boka er på plass Etterpå sendes alt til en språkkonsulent som leser manuset grundig. Det er flere norske konsulenter som har samarbeidet med oss i flere år. Etterpå sendes manuset tilbake til forfatteren som kontrollerer at alt er riktig og på plass. Så kommer ombrekking – jeg gjør det selv eller sender det til en annen designer som lager ferdig lay-out. Forfatteren har mulighet til å se filen en gang til etter ombrekking. Så blir filen forberedt til trykk.Det hender vi må utvikle figurer, illustrasjoner og selve omslaget. Vi har veldig flinke grafiske designere som kommer med spennende forslag til forsida. Og så – når alt er sjekket – sender jeg hele pakken til trykk.

Hvordan fordeler dere oppgavene mellom de ulike fagområdene?

Hver redaktør i Norge har sin produksjonskoordinator her i Sopot. Jeg samarbeider med 2 redaktører og det betyr at «fagområdet mitt» er stort sett medisin og psykologi. Det er forskjellige fagområder vi driver med her – økonomi, pedagogikk, undervisning, samfunnsfag, en del skjønnlitteratur og, ikke minst, tidsskrifter. Vi hjelper hverandre, så det at jeg jobber mest med medisinske bøker betyr ikke at jeg ikke kjenner til andre fagområder.

NÆRT TILKNYTTET NORGE

Jeg forstår at alle som er ansatt her er polske, men at alle snakker og skriver norsk. Er dere språkutdannet i Norge?

-Grafikerne og IT-medarbeiderne snakker ikke norsk, men de går på språkkurs. Nesten alle ansatte studerte norsk på Universitetet i Gdansk (5 år). Men for å kunne snakke norsk flytende, måtte vi bo i Norge i kortere eller lengre perioder. Det var noen som gikk på folkehøyskoler, noen som jobbet som au-pair, noen som studerte på norske universiteter. Det er veldig viktig for oss å ha en slik jobb der man er i kontakt med norsktalende, fordi det går veldig fort å glemme språket!

Hvilken faglig bakgrunn har du, og har du vært mye i Norge?

- Først studerte jeg engelsk – jeg er utdannet som lærer i engelsk. Etter hvert begynte jeg på Det Skandinavistiske Institutt ved Universitetet i Gdansk og etter at jeg var ferdig med 3. året, reiste jeg til Norge og bodde der i ett år, jeg gikk på Rødde Folkehøyskole. Så kom jeg tilbake og fortsatte med studiene, men

Redaktøren på historisk grunn ved inngangen til Leninverftet i Gdansk.

jeg jobbet på Flåm Camping og Vandrerhjem hver sommer. Nå reiser jeg til Norge minst 1 gang i året.

Bokhyllene er fulle av bøker skrevet av personer jeg kjenner hjemme i Norge. Hvordan går samarbeidet med norske forfattere?
-Generelt går det veldig bra. Vi kommuniserer via e-post og telefon, og ikke alle forfattere vet at bøkene deres produseres i Polen, ikke i Norge! De sender manuset til oss eller til redaktøren. Det tar vanligvis 3 måneder fra den dagen de leverer manuset til de får en ferdig trykket bok. Under produksjonsprosessen har de selvfølgelig mulighet til å redigere teksten til en viss grad. Vi lager en oversikt over datoer og produksjonsplanen, og sender den til forfattere slik at de vet om alle frister.

Hvordan arbeider typografene, har de også norskkunnskaper?
-Vår rolle her i Sopot er å lage en ferdig fil som kan sendes rett til trykk. Det er mange trykkerier som samarbeider med oss. De fleste er i Polen, men de behøver ikke å snakke norsk for å kunne trykke boka.

STOR VEKST

Hvordan er fremtidsplanene for dette kontoret, øker arbeidsmengden?
-Å ja, Fagbokforlaget er et stort forlag som trenger stadig flere medarbeidere. Det består av mange forlagshus, blant annet Vigmostad & Bjørke og Fag og Kultur. Da jeg begynte her for et par år siden, var det bare 7–8 styk-
ker som jobbet på Sopot-kontoret, nå er det mange av oss, og så vidt jeg vet – blir det enda flere! Vi måtte flytte til et større kontor i fjor, for det ikke var plass til alle på det gamle.

Er det aktuelt å utvide virksomheten ved å oversette norske fagbøker til andre språk som for eksempel polsk og russisk?
-Det kan jeg godt tenke meg. Etter min mening kunne en god del av bøkene våre være interessante for polske studenter eller fagfolk. Jeg mener særlig de bøkene jeg kjenner mest til – medisinske og psykologiske.

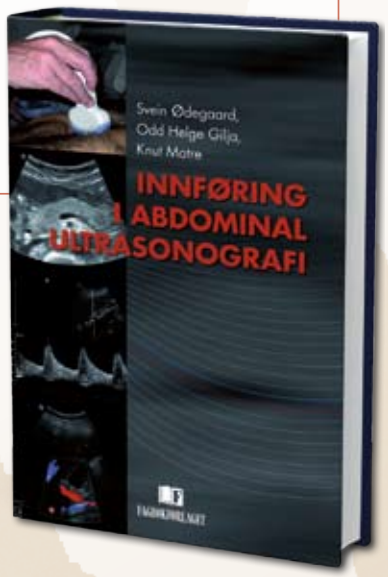
Tusen takk for at Indremedisineren fikk besøke dere på en travel dag!

(Agata Gatz har selv skrevet sin del av intervjuet, og redaksjonen har ikke gjort noen språklige endringer.)

Svein Ødegaard, Odd Helge Gilja og Knut Matre

INNFØRING I ABDOMINAL ULTRASONOGRAFI

En innføring i ultralydfysikk, utstyr og ulike ultralydmodaliteter.



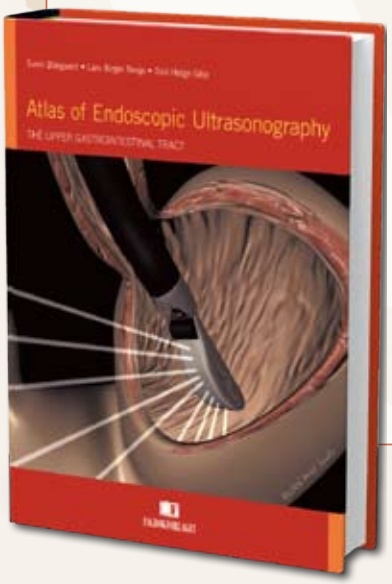
ISBN 978-82-450-0727-5

Kr 388,– | 160 sider

Svein Ødegaard, Lars Birger Nesje og Odd Helge Gilja

ATLAS OF ENDOSCOPIC ULTRASONOGRAPHY

THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT



The aim of this atlas is to demonstrate EUS-images of the upper gastrointestinal tract using dedicated echoendoscopes with rotating and linear transducers as well as transendoscopic miniprobes.

ISBN 978-82-450-0335-2

Kr 517,– | 208 sider

FAGBOKFORLAGET

www.fagbokforlaget.no

Foto: www.helsedirektoratet.no

Fra helsedirektoratet:

Ydmyk og glad ridder

Hans Petter Aarseth ble tirsdag 8. juni utnevnt til ridder av 1.klasse av den Kongelig Norske St.Olavs orden for hans innsats i norsk helsetjeneste. Etter at han ble ferdig som lege for 45 år siden har han blant annet jobbet som kliniker og forsker, vært president i Legeforeningen i tre perioder og vært avdelingsdirektør og divisjonsdirektør i Helsedirektoratet.

- Det ville være løgn å si at jeg ikke er både glad og stolt over å få en slik utmerkelse. Samtidig er det med ydmykhet jeg mottar ordenen fordi de fortjenestene dere nå juger på meg, har jeg fått gjøre i kraft av de rollene jeg har hatt, sa Hans Petter Aarseth da han mottok St.Olavs orden i auditoriet tirsdag av kansellisjef Anders Flågen fra Det kongelig norske slott.

Tilstede var det representanter fra familie, universitet, helseforetak, departement, Legeforeningen, venner og kollegaer i Helsedirektoratet og andre helseorganisasjoner. De fikk en gjennomgang av de siste 50 årenes utvikling innen etikk, fysiologi, indremedisin og helsesystemer - alle fagområder som Hans Petter har arbeidet med.

- Det har vært fantastisk å ha så dyktige, engasjerte og kritiske medarbeidere som jeg har hatt på alle arbeidsplassene. Jeg har aldri angret på at jeg begynte i direktoratet. Det har vært morsomme, men strevsomme år. Mange svært kompetente folk, et veldig godt arbeidsmiljø i et flott bygg. Vi har kranglet mye, men faglig uenighet tåler vi. Jeg tror at arbeidet her har betydning for hvordan helse- og omsorgstjenesten drives og at det betyr en forskjell for folk. Jeg er veldig takknemlig for å jobbet sammen med dere, sa Aarseth.

Aarseth fyller i høst 70 år og vil gå av som divisjonsdirektør, men håper å fortsatt få viktige oppgaver i direktoratet.

Foto: www.uib.no

Kvalitetspris til lungelege

Overlege PhD Christian von Plessen (45) er tildelt Helse Vest sin kvalitetspris for 2010. Han fekk prisen for sitt arbeid for kvalitetsforbetring gjennom fleire år ved Lungeavdelinga ved Haukeland universitetssjukehus, Helse Bergen.

SAMRØYSTES INNSTILLING AV DR. VON PLESSEN

Dr. von Plessen har leidd fleire kliniske forbetringsprosjekt innanfor og utanfor Helse Vest. Han har leidd logistikkprosjekt og systemutvikling ved Haukeland universitetssjukehus og oppretta eit såkalla klinisk mikrosystem for lindrande behandling for pasientar med lungekreft.

Overlege von Plessen er frå Tyskland, men har arbeidd i mange år i Noreg, blant anna som overlege ved Haukeland universitetssjukehus og Haraldsplass Diakonale Sykehus. Han er spesialist i generell indremedisin og lungesjukdommar.

Han disputerte i 2008 for PhD-graden ved det Medisinske Fakultetet, UiB, på ei avhandling om kvalitetsforbetring av cellegiftbehandling for pasientar med lungekreft.

Kvalitetsprisen blir tildelt ein eller fleire personar som gjennom sitt arbeid har betra kvaliteten på tenestetilbodet i spesialisthelsetenesta ved å støtte opp under kvalitetssatsinga i Helse Vest.

Prisen er på 100 000 kroner og eit kunstverk av kunstnaren Annette Bryne.

Forfatterveiledning

Informasjon til deg som skal skrive artikkel i Indremedisineren.

Skriv helst i word, ingen harde linjeskift.

HUSK:

- Elektronisk portrettbilde av hovedforfatter (portrett)
- God overskrift
- Forfatternavn og arbeidssted
- Ingress, 3-4 setninger.
- Prøve å lage subheadinger, dette gjør artikkelen mer lesbar (3-4 pr. side)
- 1 side med overskrift og ingress blir ca. 500 ord.
- Bilder/tabeller/illustrasjoner/figurer bes sendt som separate vedlegg.
- En artikkel på 2 sider har gjerne i størrelsesorden 1000-1200 ord og 2-3 tabeller/bilder/illustrasjoner.

Vi ønsker bilder og illustrasjoner. Sørg for å angi hvor i teksten dette skal plasseres og send med bildetekst.

Bilder bør være jpg filer med god oppløsning. Normalt vil bilder tatt med moderne digitalt kamera med 3-4 megapixler være av god kvalitet.

NB! Bilder hentet fra nettet har for dårlig oppløsning, de er på 70 dpi, vi må ha minst 300 dpi for trykk. Illustrasjoner må ofte lages, da trenger vi en skisse som grunnlag. Illustrasjoner vi kan sette rett inn må være jpg-, png-, gif- eller tiff-filer av god kvalitet.

Send artikkelen med bilder, illustrasjoner og evt. en veiledning til:

Stephen Hewitt: stehewi@online.no, 913 72 199
Svein Ødegaard: odegaard.svein@gmail.com 958 90 408

Styret i Norsk indremedisinsk forening

Hanne L. Thürmer
Sykehuset Telemark
klinikk Notodden og Rjukan
Leder

Knut E. A. Lundin
Oslo universitetssykehus Rikshospitalet

Cathrine Lofthus
Oslo universitetssykehus Aker

Steinar Madsen
Statens Legemiddelverk
Kasserer

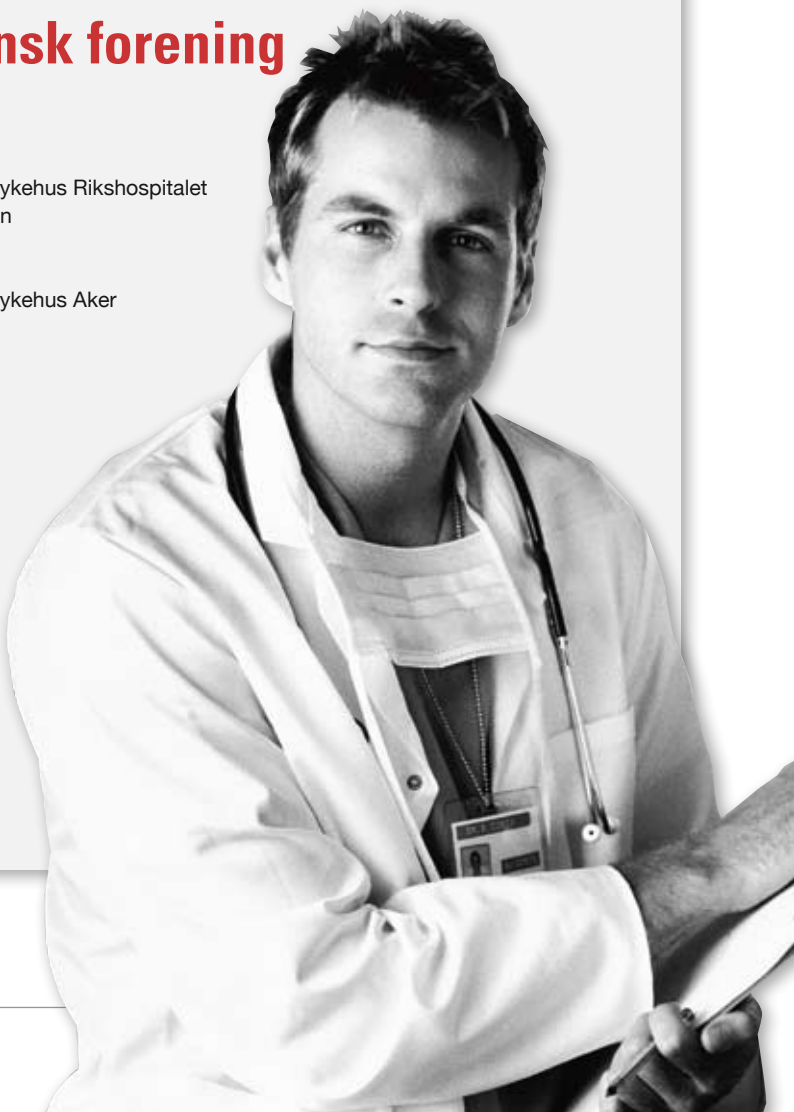
Ole Kristian H. Furulund
Oslo universitetssykehus Ullevål

Anette Løken Eilertsen
Oslo universitetssykehus Ullevål

Bjørn Jørgensen
Sykehuset Asker og Bærum

Rune Isene
Oslo universitetssykehus Rikshospitalet
Høstmøtekomitéen

Stephen Hewitt
Oslo universitetssykehus Aker
Indremedisineren



B ØKONOMI ÉCONOMIQUE

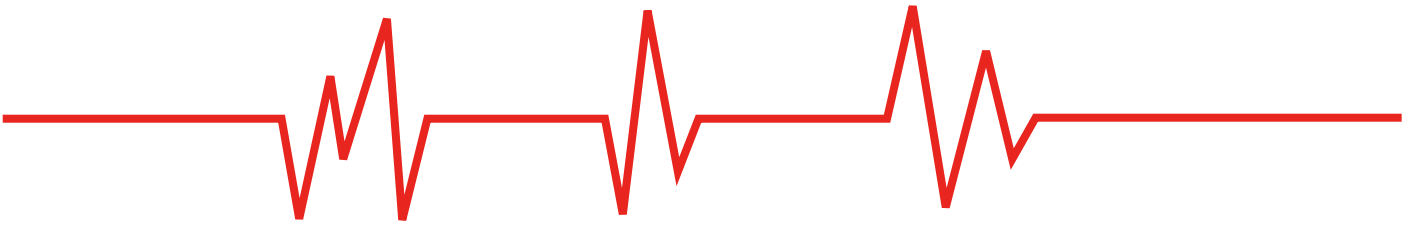
Returadresse:
Den Norske Legeforening
Pb 1152 Sentrum
0107 Oslo

posten

DISTRIBUERT AV POSTEN NORGE

NORGE P.P. PORTO BETALT

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 deflasjons-hastighet, unøyaktige avlesninger, trykkmansjetter i feil størrelse og resultater basert på kun én måling, er noen. Og selv om det er bred enighet om at hypertension 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 pasien-tens 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-invasive blodtrykksmåler som er portabel og kompakt i størrelse.
Den unike metoden baseres på etablering av en adekvat gjennomsnitts-verdi 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, spesialist-praksiser 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.

enimed.no

Postadresse: Boks 62, 1488 Hakadal. Besøksadresse: Rauerskauveien 518, Nittedal. Telefon, (+47) 67 07 91 80, Fax: (+47) 67 07 91 81.
www.enimed.no