# Indremedisineren

Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 4 • 2010

Små lymfocyttkloner og klinisk sykdom
s. 25

Prisvinnere på Høstmøtet 2010
s. 30

Tropemedisinkurs i India
s. 36

www.legeforeningen.no/indremedisin

EXFORGE HCT®
amlodipine besylate/valsartan/hydrochlorothiazide

# GREAT DROPS JUST GOT BETTER

## Exforge HCT «Novartis»

**Kalsiumantagonist, angiotensin II-reseptorantagonist og diuretikum.** **ATC-nr.: C09D X01**

**TABLETTER, filmdrasjerte 5 mg/160 mg/12,5 mg, 10 mg/160 mg/12,5 mg, 5 mg/160 mg/25 mg, 10 mg/160 mg/25 mg og 10 mg/320 mg/25 mg:** ***Hver tablett inneh.:*** Amlodipinbesilat tilsv. amlodipin 5 mg, resp. 10 mg, 5 mg, 10 mg og 10 mg, valsartan 160 mg, resp. 160 mg, 160 mg, 160 mg og 320 mg, hydroklortiazid 12,5 mg, resp. 12,5 mg, 25 mg, 25 mg og 25 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: 5 mg/160 mg/12,5 mg: Titandioksid (E 171). 10 mg/160 mg/12,5 mg: Gult og rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). 5 mg/160 mg/25 mg: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). 10 mg/160 mg/25 mg og 10 mg/320 mg/25 mg: Gult jernoksid (E 172). **Indikasjoner:** Behandling av essensiell hypertensjon som substitusjonsterapi hos voksne pasienter som er tilstrekkelig blodtrykkskontrollert med kombinasjonen amlodipin, valsartan og hydroklortiazid, tatt som enten tre enkeltmedikamenter eller som et dobbeltmedikament og et enkeltmedikament. **Dosering:** 1 tablett daglig. Før bytte til Exforge HCT bør pasienten kontrolleres på faste doser av enkeltsubstansene tatt til samme tid. Dosen av Exforge HCT bør baseres på dosene av de enkelte virkestoffene i kombinasjonen ved tidspunktet for bytte. Høyeste anbefalte dose av Exforge HCT er 10 mg/320 mg/25 mg. Eldre ≥65 år: Forsiktighet, inkl. hyppigere blodtrykksmonitorering er anbefalt, spesielt ved høyeste dose. Nedsatt nyrefunksjon: Dosejustering er ikke nødvendig ved mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Nedsatt leverfunksjon: Se Kontraindikasjoner. Exforge HCT kan tas med eller uten mat. Tablettene bør svelges hele med litt vann, til samme tid på dagen og fortrinnsvis om morgenen. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for virkestoffene, andre sulfonamider, dihydropyridinderivater, eller noen av hjelpestoffene. Graviditet i 2. og 3. trimester. Nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose eller kolestase. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/minutt/1,73 m2), anuri og dialysepasienter. Refraktær hypokalemi, hyponatremi, hyperkalsemi og symptomatisk hyperurikemi. **Forsiktighetsregler:** Symptomatisk hypotensjon kan forekomme ved aktivert renin-angiotensinsystem (f.eks. ved væske- og/eller saltmangel som behandles med høye doser diuretika). Denne tilstanden bør korrigeres før administrering, ev. bør nøye medisinsk oppfølging foretas ved behandlingsstart. Ved uttalt hypotensjon bør pasienten plasseres i liggende stilling. Hvis nødvendig, gis en intravenøs infusjon med vanlig saltvann. Behandlingen kan gjenopptas så snart blodtrykket er stabilisert. Regelmessig kontroll av serumelektrolytter og spesielt kalium, bør utføres med passende intervaller, særlig ved andre risikofaktorer for elektrolyttforstyrrelser som nedsatt nyrefunksjon, behandling med andre legemidler eller tidligere elektrolyttforstyrrelser. Tiazidbehandling er assosiert med hyponatremi og hypokloremisk alkalose. Regelmessig kontroll av kaliumnivå, kreatinin og urinsyre anbefales ved nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet må utvises ved hjertesvikt og koronar hjertesykdom, spesielt ved høyeste dose. Særskilt forsiktighet må utvises ved aorta- eller mitralklaffstenose, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati. Ikke anbefalt ved primær hyperaldosteronisme. Systemisk lupus erythematosus kan forverres eller aktiveres av tiazider. Tiazider kan påvirke glukosetoleransen og øke serumnivået av kolesterol, triglyserider og urinsyre. Tiazider kan redusere utskillelsen av kalsium i urinen og forårsake intermitterende og svak økning av serumkalsiumnivå. Uttalt hyperkalsemi kan være tegn på skjult hyperparathyreoidisme. Tiazider bør seponeres før det utføres tester av parathyreoideafunksjonen. Behandlingen bør avbrytes dersom det oppstår fotosensibiliseringsreaksjoner i forbindelse med behandlingen. Dersom det er nødvendig å reintrodusere diuretikumet, anbefales beskyttelse av hud som eksponeres for sol/kunstige UVA-stråler. Forsiktighet bør utvises ved tidligere overfølsomhetsreaksjoner for andre angiotensin II-reseptorantagonister. Overfølsomhetsreaksjoner for hydroklortiazid er mer sannsynlig hos pasienter med allergi og astma. Ved kjøring eller bruk av maskiner bør det tas hensyn til at svimmelhet eller tretthet kan oppstå. **Interaksjoner:** Preparatet kan øke den hypotensive effekten av andre antihypertensiver. Amlodipin: CYP 3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) kan øke plasmakonsentrasjonen av amlodipin. CYP 3A4-indusere (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon, rifampicin, johannesurt) kan føre til nedsatt plasmakonsentrasjon av amlodipin. Klinisk monitorering er indisert og dosejustering av amlodipin kan være nødvendig. Valsartan: Samtidig bruk av kaliumsparende diuretika, kalsiumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler som kan øke kaliumnivået anbefales ikke. Hydroklortiazid: Ved samtidig bruk av alkohol, anestesimidler og sedativa kan potensering av ortostatisk hypotensjon forekomme. Hydroklortiazid kan øke risikoen for bivirkninger som skyldes amantadin. Antikolinerge legemidler (f.eks. atropin, biperiden) kan øke biotilgjengeligheten av tiaziddiuretika. Dosejustering av insulin eller orale antidiabetika kan være nødvendig. Metformin bør brukes med forsiktighet. Hyperglykemisk effekt av betablokkere og diazoksid kan økes av tiazider. Samtidig bruk av karbamazepin kan føre til hyponatremi, og pasienten bør informeres om muligheten for hyponatremi og følges opp deretter. Absorpsjonen av hydroklortiazid reduseres av kolestyramin og andre anionbyttende resiner. Samtidig behandling med ciklosporin kan øke risikoen for hyperurikemi og urinsyregiktlignende komplikasjoner. Tiazider kan redusere renalutskillelse av cytotoksiske legemidler (f.eks. cyklofosfamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekter. Bivirkninger som tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan oppstå og kan føre til digitalisinduserte hjertearytmier. Ved diuretikaindusert dehydrering er det økt risiko for akutt nyresvikt, spesielt ved høye doser av jodpreparater. Pasienten bør rehydreres før bruk. Hypokalemisk effekt av hydroklortiazid kan økes av kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, laksantia, adrenokortikotropt hormon (ACTH), amfotericin, karbenoksolon, penicillin G og salisylsyrederivater, og kontroll av kaliumnivået anbefales ved samtidig bruk. Dosejustering av urikosuriske legemidler kan være nødvendig da hydroklortiazid kan øke serumnivået av urinsyre. Økt dosering av probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig behandling med tiazider kan øke insidensen av overfølsomhetsreaksjoner for allopurinol. Enkelttilfeller av hemolytisk anemi er rapportert ved samtidig bruk av metyldopa. Tiazider potenserer effekten av kurarederivater. Effekten av pressoraminer kan reduseres. Administrering av tiazider sammen med vitamin D eller kalsiumsalter kan potensere økningen av serumkalsium. Valsartan og hydroklortiazid: Reversible økninger i serumlitiumkonsentrasjon og toksisitet er rapportert ved samtidig bruk av ACE-hemmere og tiazider. Kombinasjonen anbefales ikke. NSAIDs kan svekke den antihypertensive effekten av både angiotensin-II-reseptorantagonister og hydroklortiazid når det gis samtidig. Samtidig bruk av Exforge HCT og NSAIDs kan føre til forverring av nyrefunksjonen og økning i serumkalium. Kontroll av nyrefunksjonen samt tilstrekkelig hydrering anbefales ved behandlingsstart. Regelmessig monitorering av serumkalium og EKG anbefales når hydroklortiazid administreres sammen med legemidler som påvirkes av forstyrrelser i serumkalium (f.eks. digitalisglykosider, antiarytmika) og følgende legemidler som induserer «torsades de pointes»: Antiarytmika klasse IA (f.eks. kinidin, hydrokinidin, disopyramid), antiarytmika klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), enkelte antipsykotika (f.eks. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol, metadon), andre (f.eks. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin i.v., halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidin, moksifloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.). **Graviditet/Amming:** Se Kontraindikasjoner. Overgang i placenta: Anbefales ikke i 1. trimester. Eksponering for angiotensin II-reseptorantagonister i 2. og 3. trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi). Dersom graviditet konstateres, bør preparatet seponeres umiddelbart og alternativ behandling vurderes. Fosterets kranium og nyrefunksjon bør kontrolleres med ultralyd dersom fosteret er eksponert i 2. eller 3. trimester. Spedbarn eksponert for angiotensin II-reseptorantagonister in utero bør observeres nøye for hypotensjon. Hydroklortiazid passerer placenta. Overgang i morsmelk: Hydroklortiazid utskilles i morsmelk. Anbefales ikke under amming. Alternativ behandling med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming er å foretrekke, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn. **Bivirkninger:** Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Dyspepsi. Hjerte/kar: Hypotensjon. Nevrologiske: Hodepine, svimmelhet. Nyre/urinveier: Hyppig vannlating. Stoffskifte/ernæring: Hypokalemi. Øvrige: Tretthet, ødem. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Gastrointestinale: Brekninger, diare, dårlig ånde, kvalme, mageubehag inkl. smerter i øvre del av magen, munntørrhet. Hjerte/kar: Flebitt, tromboflebitt, ortostatisk hypotensjon, takykardi. Hud: Hyperhidrose, kløe. Kjønnsorganer/bryst: Erektil dysfunksjon. Luftveier: Dyspné, halsirritasjon, hoste. Muskel-skjelettsystemet: Leddhevelse, muskelkrampe, muskelsvakhet, myalgi, ryggsmerte, smerte i ekstremitetene. Nevrologiske: Anstrengelsesutløst og postural svimmelhet, endret smakssans, letargi, nevropati, inkl. perifer nevropati, parestesi, somnolens, synkope, unormal koordinasjon. Nyre/urinveier: Akutt nyresvikt, forhøyet serumkreatinin. Psykiske: Insomni, søvnforstyrrelser. Stoffskifte/ernæring: Anoreksi, hyperkalsemi, hyperlipidemi, hyperurikemi, hyponatremi. Undersøkelser: Forhøyet urea, redusert serumkalium, vektøkning, økt urinsyre i blod. Øre: Vertigo. Øye: Synsforstyrrelser. Øvrige: Asteni, gangforstyrrelser, ikke-kardiale brystsmerter, ubehag inkl. sykdomsfølelse. Se for øvrig Felleskatalogtekstene for preparater med innhold av kun amlodipin, valsartan og hydroklortiazid. **Overdosering/Forgiftning:** Ingen erfaring. Symptomer: Uttalt hypotensjon med svimmelhet kan oppstå ved overdosering med valsartan. Overdosering med amlodipin kan gi uttalt perifer vasodilatasjon og muligens reflekstakykardi. Markert og potensielt forlenget systemisk hypotensjon, inkl. sjokk med fatalt utfall, er rapportert. Overdosering med hydroklortiazid er assosiert med elektrolyttmangel (hypokalemi, hypokloremi) og hypovolemi. Symptomer er kvalme, søvnighet, muskelkramper og/eller forverrelse av arytmier som er knyttet til samtidig bruk av digitalisglykosider eller visse antiarytmika. Behandling: Klinisk signifikant hypotensjon krever aktive kardiovaskulære støttetiltak, inkl. hyppig kontroll av hjerte- og lungefunksjonen, heving av ekstremiteter og fokus på sirkulerende blodvolum og urinproduksjon. En vasokonstriktor kan være nyttig, ev. kan kalsiumglukonat i.v. reversere effekter av kalsiumkanalblokade. Brekninger eller magetømming kan vurderes igangsatt dersom inntaket er skjedd nylig. Inntak av aktivt kull umiddelbart eller inntil 2 timer etter inntak. Det er ikke sannsynlig at amlodipin og valsartan fjernes ved hemodialyse. I hvilken grad hydroklortiazid fjernes med hemodialyse er ikke etablert. Se Giftinformasjonens anbefalinger for amlodipin C08C A01, valsartan C09C A03 og hydroklortiazid C03A A03. **Egenskaper:** Klassifisering: Angiotensin II-reseptorantagonist kombinert med dihydropyridinderivat og tiaziddiuretikum. Virkningsmekanisme: Kombinerer 3 antihypertensive komponenter med komplementære mekanismer for blodtrykkskontroll. Kombinasjonen gir additiv antihypertensiv effekt. Amlodipin hemmer transmembran innstrømming av Ca2+-ioner i hjertemuskulatur og vaskulær glatt muskulatur. Amlodipin har direkte avslappende effekt på vaskulær glatt muskulatur og gir nedsatt perifer vaskulær motstand og senket blodtrykk. Valsartan bindes selektivt til AT1-reseptorer, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Valsartan reduserer blodtrykk uten å påvirke hjertefrekvensen. Antihypertensiv effekt vedvarer i >24 timer etter administrering. Hydroklortiazid virker primært i distale tubuli og påvirker mekanismene for reabsorpsjon av elektrolytter: Direkte, ved å øke utskillelsen av natrium og klorid slik at de skilles ut i tilnærmet samme omfang, og indirekte ved diurese slik at plasmavolumet reduseres, med påfølgende økning i plasmareninaktivitet, økt aldosteronsekresjon, økt kaliumtap via urin og reduksjon av serumkalium. Absorpsjon: Maks. plasmakonsentrasjon: Amlodipin: 6-8 timer. Valsartan: 3 timer. Hydroklortiazid: 2 timer. Proteinbinding: Amlodipin: 97,5%. Valsartan: 94-97%. Hydroklortiazid: 40-70%. Fordeling: Distribusjonsvolum: Amlodipin: Ca. 21 liter/kg. Valsartan: Ca. 17 liter/kg. Hydroklortiazid: 4-8 liter/kg. Halveringstid: Amlodipin: 30-50 timer. Valsartan: 6 timer. Hydroklortiazid: 6-15 timer. Metabolisme: Amlodipin metaboliseres i utstrakt grad (ca. 90%) til inaktive metabolitter i lever. Valsartan metaboliseres ikke i stor grad. Hydroklortiazid elimineres uforandret. Utskillelse: Amlodipin: 10% uforandret, 60% som metabolitter i urin. Valsartan: Primært i feces (83%) og urin (13%), hovedsakelig uforandret. Hydroklortiazid: >95% uforandret i urin. **Pakninger og priser:** 5 mg/160 mg/12,5 mg: 28 stk. (blister) kr 298,30. 98 stk. (blister) kr 956,50. 10 mg/160 mg/12,5 mg: 28 stk. (blister) kr 305,90. 98 stk. (blister) kr 983,20. 5 mg/160 mg/25 mg: 98 stk. (blister) kr 956,50. 10 mg/160 mg/25 mg: 98 stk. (blister) kr 983,20. 10 mg/320 mg/25 mg: 28 stk. (blister) kr 361,20. **Refusjon: C09D X01 Valsartan, amlodipin og hydroklortiazid**

***Refusjonsberettiget bruk:*** Behandling av essensiell hypertensjon som substitusjonsterapi hos pasienter som er tilstrekkelig blodtrykkskontrollert med kombinasjonen amlodipin, valsartan og hydroklortiazid (HCT).

| ***Refusjonskode:*** **ICPC** | | **Vilkår nr** | **ICD** | | **Vilkår nr** |
|---|---|---|---|---|---|
| K86 | Hypertensjon ukomplisert | 178 | I10 | Essensiell (primær) hypertensjon | 178 |
| K87 | Hypertensjon med komplikasjoner | 178 | I11 | Hypertensiv hjertesykdom | 178 |
| | | | I12 | Hypertensiv nyresykdom | 178 |
| | | | I13 | Hypertensiv hjerte- og nyresykdom | 178 |
| | | | I15 | Sekundær hypertensjon | 178 |

**Vilkår:**178 -Ved behandling for høyt blodtrykk skal foretrukne legemidler (iht. liste*) benyttes. -Andre legemidler refunderes kun hvis pasienten ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkssenkende effekt, får uakseptable bivirkninger eller interaksjonsproblemer ved bruk av foretrukne legemidler. -Foretrukket ACE-hemmer eller ARB skal være forsøkt. Gjelder ved: -Oppstart av blodtrykkssenkende behandling fra 1.1.2010. -Bytte til eller tillegg av nytt legemiddel hos pasienter som har startet blodtrykkssenkende behandling før 1.1.2010. * -bendroflumetiazid, hydroklortiazid, og kombinasjoner med kalium eller kaliumsparere -propranolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol, karvedilol, og kombinasjoner med hydroklortiazid -amlodipin, felodipin, verapamil -kaptopril, enalapril, lisinopril, ramipril, og kombinasjoner med hydroklortiazid -losartan og kombinasjoner med hydroklortiazid.

**Sist endret:** 02.03.2010

NOVARTIS

**Novartis Norge AS** • Postboks 237 Økern • 0510 Oslo • Tlf.: 23 05 20 00 • Faks: 23 05 20 69 • www.novartis.no • ID-kode: 6330/10.2010

# 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 2 500 eks
Utfallende trykk 210 x 297 + 5 mm
Bladformat 210 x 297 mm = A4

**Utgivelsesplan**

| | Bestillingsfrist/ Materiellfrist | Levering Posten |
|---|---|---|
| Nr. 1 | 10/2 | 10/3 |
| Nr. 2 | 20/5 | 20/6 |
| Nr. 3 | 9/9 | 10/10 |
| Nr. 4 | 18/11 | 16/12 |

**Annonsepriser**

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

**Årsavtale**
Med fire innrykk i Indremedisineren oppnås 20% 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

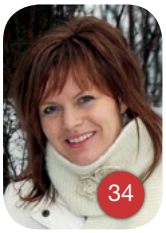
## Fagartikler

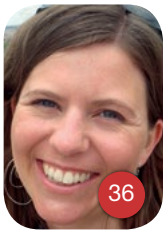
Innledning 6
Pasientsikkerhet og ledelse – en introduksjon 8
Current challenges in diagnosing and treating IBS: The importance of a positive diagnosis and a graded general treatment approach 11
Akutt binyrebarksvikt 16
Redusert nyrefunksjon og fremtidig risiko for svangerskapskomplikasjoner 18
Preeklampsi er assosiert med økt risiko for nyresykdom 20
Nye retningslinjer for behandling av atrieflimmer 22
Små lymfocyttkloner og klinisk sykdom 25

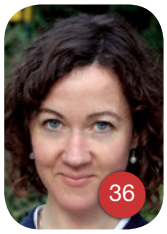
## Foreningsnytt

Høstmøtet 2010 30
Debatt: Har du innspill til helsepolitiske saker? 32
Leger får hjelp på Ressurssenteret Villa Sana 34
En liten reiserapport fra Tropemedisinkurs i India… 36
Lege og stipendiat – tre kolleger forteller om sine erfaringer 38

## Bidragsytere i Indremedisineren nr. 4:







# Kjære leser av Indremedisineren

Det går igjen mot jul og et nytt år, en tid som egner seg til å oppsummere året som er gått. "Indremedisineren" er blitt to år gammel, og redaksjonen har allerede startet arbeidet med årgang nummer 3.

Tusen takk til alle dere som har sendt oss bidrag fra ulike fagområder og andre innlegg til bladet. En spesiell takk til styret i Norsk indremedisinsk forening (Nif), og særlig til lederne Knut Lundin og Hanne Thürmer for deres innsats.

Redaksjonen er også meget takknemlig for det profesjonelle arbeidet som utføres av DRD ved Ragnar Madsen og medarbeidere som gjør "Indremedisineren" til et fint blad.

Det er ikke lett å få tilstrekkelig med annonser slik at bladet blir økonomisk bærekrafig, men takk til alle annonsører og de som hittil har hjulpet oss med dette. En annonse i "Indremedisineren" når mange nøkkelpersoner.

Personlig ønsker jeg å takke ass.redaktør Stephen Hewitt for det gode samarbeidet vi har hatt. Det har til dels blitt mye arbeid med å få innleggene til bladet på plass (i tide), med korrekturlesing og med å gi tilbakemeldinger til forfatterne. Dette har vært viktig for at bladet fremstår som det gjør i dag. Vi har fungert svært godt som team.

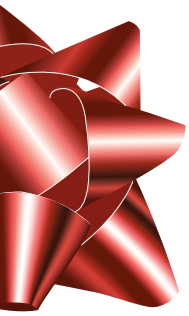
Redaktørene har hittil fått en del positive tilbakemeldinger, men vi har naturligvis vært litt usikre på hvor mye bladet betyr for Nif's medlemmer. Etter Høstmøtet/Årsmøtet 2010 har vi fått en sterkere følelse av at vi er på rett vei og at "Indremedisineren" er i ferd med å bli et akseptert, og et til dels anerkjent blad, og at bladet skal bestå. Dette stimulerer til videre innsats.

Vi har følgende nyttårsønsker for bladet i 2011: 1. Mange gode og relevante bidrag fra leserne og 2. en redaksjonsmedarbeider til som kan hjelpe oss med å bli bedre og til å holde frister.

Jeg ønsker dere en riktig god jul og et godt nyttår!

Med beste hilsen

Svein Ødegaard
Redaktør



# Julehilsen fra Telemark

Stor takk til Høstmøtekomitéen ved Rune Isene, Olav Lutro og Synne Jennum! Takk til alle deltakere for gode diskusjoner og stort frammøte. Høstmøtet 2010 ble en ubetinget suksess! Akuttmedisin som tema torsdag fenget både allmennleger og mange yngre indremedisinere, i tillegg til de mange erfarne indremedisinere som stadig går i vaktposisjoner med mye akuttmedisin.

Faglige innlegg fra grenforeningene fredag viste spennvidden i faget. Her var det plass til små sinte celleklonеr i hematologien, atrieflimmer, skopiteknikker, sekundærprofylakse hos gamle, overvinnelse av immunologiske barrierer, endokrinologi og KOLS. Til slutt fikk vi et annerledes og godt fremført innlegg om HIV. Det er utfordrende å holde oppmerksomheten sent på fredagen, men her ble HIV-medisiner og viktige punkter både mimet, repetert og billedgjort slik at jeg fortsatt husker det.

## ARTIG - SKULLE ØNSKE JEG VAR I STAND TIL Å GJØRE DET SAMME!

”Mitt” første Høstmøte er over. NIF inviterer alle sine medlemmer, vi har ingen påmelding og det er gratis å komme. Det er en spennende måte å gjøre det på! Har vi satt ut nok stoler, har vi bestilt passe mye mat? Kommer det noen nye ansikter, ser vi igjen gamle kjente? Årsmøtet 2010 er nå overstått. Vi måtte sette inn flere stoler og bestille mer mat – kjempeartig!

## OSLO-PROSESSEN

Hva rører seg i NIF og de fagmedisinske foreningene? Oslo-prosessene tar fortsatt tid og krefter, både for direkte involverte leger og for tillitsvalgte, fagmedisinske foreninger og politikere. Som vanlig overlege i Telemark får jeg stadig nye beskjeder om hvordan jeg skal henvise pasienter til sykehusene i Oslo. Telefonnummer og adresser blir mer og mer mystiske i en travel hverdag. Striden om ”merkevarene” Riks- og Radiumhospitalet, Ullevål og Aker spilles ut. Jeg bruker tid på å forklare pasientene at de fortsatt skal til de kjente stedene i Oslo! De fagmedisinske foreningene skal ikke være politiske eller gå i veien for tillitsvalgte. Men vi forsøker å følge opp utdanningskapasitet og utdanningens faglige innhold, vi vil følge opp faglige aspekter ved oppgavefordeling og delta i faglige diskusjoner om utstyr og ressurser.

## UHELDIGE BEGREPER

Jeg misliker ordbruken i ”new public management”, og tror det gjør noe med både oss og pasientene. Det er forskjell på produksjon og behandling, forskjell på ordrereserve og venteliste, forskjell på kundebehandling og lege-pasient-forhold. Det er noe annet å være produksjonsarbeider enn å være lege, og forskjell på å være kunde og å være pasient! Marginalkostnad og insentiver er vel og bra, men kan vi finne andre begreper? Kan vi holde fast i humanistiske uttrykk, og unngå økonomiordene? Her håper jeg engasjerte indremedisinere fortsetter å bruke medisinens ord!

Opptatthet av ventelister og ventetider bekymrer meg også. Ventelister passer kanskje for kirurgi, særlig enkeltinngrep uten behov for oppfølging og rehabilitering. Stor opptatthet av ventelister og ventetider passer derimot dårlig for generell indremedisin. Verken øyeblikkelig hjelp, kontroller eller kronikeres sammensatte behov fanges av ventetider. I tillegg mener jeg man manipulerer og omdefinerer disse tidene for å tilfredsstille kvalitetsindikatorer og styringsindikatorer.

Språk er makt, definsjonsmakt er en faglig styrke som legene må hegne om. Det er viktig at vi treffes på Høstmøter og i andre faglige sammenhenger for å utvikle faget og diskusjonen. Helsepolitikk trenger aktive fagmiljøer og gode saker. Jeg ønsker alle en riktig god jul og et godt nytt år!

Leder Norsk indremedisinsk forening

# Omtale av fagartiklene

Fagartiklene i dette nummeret har mest sitt utspring i Norsk indremedisinsk forenings høstmøte og aktiviteter innenfor grenforeningene. Høstmøtet hadde på torsdagen akuttmedisin som tema, mens fredag inneholdt en blanding av temaer fra grenspesialitetene. I Indremedisineren ønsker vi å vise aktivitetene innenfor grenforeningene, og gjennom samarbeidet med tidsskriftene til Norsk gastroenterologisk forening (NGF-nytt) og Norsk nyremedisinsk forening (Nephroforum) gjengir vi her tre fagartikler. Senere i bladet finner dere også et reisebrev fra Pest-posten til Norsk forening for infeksjonssykdommer. Pasientsikkerhet er viktig og får økende oppmerksomhet, og Ellen Tveter Deilkås bidrar med innlegg etter nylig å ha disputert om pasientsikkerhet på sykehus.

Deilkås tar blant annet utgangspunkt i det Hippokratiske prinsipp "Det første er å ikke skade". Pasientbehandlingen er i økende grad et samarbeid på tvers av behandlingsnivåer og institusjoner, og risikoen med hensyn på pasientskader har økt, skriver hun. Interessant er for eksempel at ulike ledd i helse-hierarkiet har ulike oppfatninger av pasientsikkerheten ved sine avdelinger. Deilkås redegjør for redskaper som kan være til hjelp i en kartlegging av status på et gitt tidspunkt, som et utgangspunkt for å kunne sammenligne og påvise endringer.

Kristian Løvås går gjennom akutt binyrebarksvikt. Tilstanden er underdiagnostisert og kan være livstruende. Uspesifikke symptomer som slapphet, vekttap og gastrointestinale plager er sentrale symptomer. Undersøkelser kan tyde på at 50% trenger glukokortikoider intravenøst over en 10-årsperiode. Løvås tar for seg diagnostisk tilnærming, blant annet antistofftesting, og at steroidbehandlingen ikke må utsettes.

Knut Gjesdal presenterer de nye retningslinjene for behandling av atrieflimmer for oss. Mye har skjedd innen vurdering av antikoagulasjon og/eller platehemming, og vurdering av rytmekontroll og -frekvens. Man inkluderer nå lavere aldersgrupper, tidligere karsykdom og kjønn i beslutningsgrunnlaget for antikoagulasjon. I tillegg kommer at man på symptomatisk grunnlag kan akseptere en hvilefrekvens opp til 110. Kateterablasjon omtales også.

Sigbjørn Berentsen omtaler kronisk kuldeagglutininsyndrom (CAD) og storcellet granulær lymfocyttleukemi, begge er undergrupper av begrepet autoimmun hemolytisk anemi. De presenterer ofte med sykdom som ikke skyldes tumormanifestasjoner. Erkjennelsen av at CAD er en B-cellemediert sykdom, har ført til at nye medikamenter er tatt i bruk. Ved storcellet granulær lymfocyttleukemi dominerer gjerne enkelte T-cellekloner, og ofte forekommer neutropeni og infeksjoner, og det er en sterk assosiasjon med mange autoimmune sykdommer.

Per Olav Vandvik fremhever at man må tilstrebe en positiv symptombasert diagnose ved irritabelt tarmsyndrom, fremfor at tilstanden blir en utelukkelsesdiagnose. Relasjonen mellom magesmertene/-ubehaget, tømningsmønsteret og eventuelle endringer av selve avføringen er her avgjørende; og anerkjente studier har nå vist effekt ved ulike typer behandling.

Bjørn Egil Vikse har i en oppfølgingsstudie av gravide med preeklampsi vist at disse har betydelig høyere risiko for senere terminal nyresvikt. Risikoøkningen for terminal nyresvikt er sterkere enn for hjerte-karsykdom, men kvinner med preeklampsi har også økt forekomst av hjerte-karsykdom, og kan slik trenge profylaktisk oppfølging.

John Munkhaugen fant i sin undersøkelse at kronisk nyresykdom stadium 3 (GFR 60-89) alene økte risikoen for kortere svangerskapslengde. Ved hypertensjon økte derimot risikoen for svangerskapskomplikasjoner, som preeklampsi og lav fødselsvekt, men ikke ved mikroalbuminuri. Kronisk nyresyke i stadium 3 kan derfor trenge spesiell oppfølging med tanke på senere svangerskap og hjerte-karsykdom.

Vi takker høstmøtekomiteen og samarbeidet med grenforeningene, som har vært en forutsetning for de fleste av fagartiklene ●

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 antihypertensiver, 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 lever-funksjonstestene 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. Etter markedsføring: Ukjent frekvens: Urticaria, pankreatitt. 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 side d og vildagliptin A10B H02 side d. **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 in-sulin-/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.

***Refusjonskode:***

| ICPC | | Vilkår nr | ICD | | Vilkår nr |
|---|---|---|---|---|---|
| T90 | Diabetes ikke-insulinavhengig | 171 | E11 | Diabetes mellitus type II | 171 |

**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.

**Sist endret:** 09.09.2010 (SPC 02.07.2010)

NOVARTIS **Novartis Norge AS** • Postboks 237 Økern • 0510 Oslo • Tlf.: 23 05 20 00 • Faks: 23 05 20 69 • www.novartis.no • ID-kode: 6330/10.2010

# Eucreas®

vildagliptin/metformin

NY REFUSJON!

# Når metformin ikke er nok

## EUCREAS® GIR MER EFFEKT

- Effektiv HbA1c reduksjon[1]
- Ingen vektøkning[2]
- Lav forekomst av hypoglykemi (1%)[2]


**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


**Refusjon:** A10B D08 Metformin og vildagliptin

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

***Refusjonskode:***

| ICPC | | Vilkår nr | ICD | | Vilkår nr |
|---|---|---|---|---|---|
| T90 | Diabetes ikke-insulinavhengig | 171 | E11 | Diabetes mellitus type II | 171 |

**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.

NOVARTIS


Novartis Norge AS • Postboks 237 Økern • 0510 Oslo • Tlf: 23 05 20 00 • Faks: 23 05 20 69 • www. novartis.no • ID-kode: 6330/10.2010

# Pasientsikkerhet og ledelse – en introduksjon

Selv om leger til alle tider har vært bevisst risikoen forbundet med å behandle syke mennesker er ikke det nok for å sørge for trygg medisinsk behandling idag. Komplisert koordinering av potensielt farlige behandlingsmetoder fordrer aktiv innsats også fra administrativ og politisk ledelse, som har viktig innflytelse på hvordan behandling gjennomføres.

Ellen Tveter Deilkås, Rehabiliteringspoliklinikken, Akershus Universitetssykehus og Nasjonal enhet for pasientsikkerhet, Nasjonalt Kunnskapssenter for helsetjenesten

Ellen Tveter Deilkås

## RISIKO FORBUNDET MED PASIENTBEHANDLING

Sitatet "Det første er å ikke skade" tilskrives Hippokrates, og dokumenterer hvordan legers bevissthet om risiko forbundet med pasientbehandling har levd side om side med praktisering av det medisinske faget siden historisk tid. Ettersom medisinsk behandling i vår tid hviler på økende grad av samarbeid på tvers av behandlingsnivåer og institusjoner, har risikoen økt. Risikoen har også økt med behandlingenes potensialer for virkning og bivirkning.

Å redusere risiko forbundet med moderne behandling fordrer derfor mer enn økt bevissthet blant helsepersonell. Aktiv innsats fra de som er ansvarlige for organiseringen og tilretteleggingen av behandlingen er også nødvendig.

Pasientsikkerhet defineres som "Vern mot unødig skade som følge av helsetjenestens ytelser eller mangel på ytelser". Det innebærer at helsetjenesten trenger rutiner for å identifisere risiko for pasientskade og for å redusere den. Å etablere slike rutiner er et lederansvar. Gjennomføringen av dem er avhengig av et tett samarbeid og en god dialog mellom ledelse og ansatte.

## PASIENTSIKKERHET SOM LEDD I KVALITETSARBEIDET

Arbeidet med pasientsikkerhet er en del av den nasjonale strategien for kvalitet i helsetjenesten, "..Og bedre skal det bli"(1), som har som mål at tjenestene skal

- Være trygge og sikre
- Være virkningsfulle
- Være samordnet og koordinert
- Involvere brukerne og gi dem innflytelse
- Utnytte ressursene på en god måte
- Være tilgjengelige og rettferdig fordelt

Modellen for forbedring av kvalitet, deriblant pasientsikkerhet er sirkulær og har mange navn, som for eksempel forbedringssirkelen, Demings sirkel eller pdsa sirkelen. Modellen illustrerer hvordan kontinuerlig forbedring innebærer å etterprøve medisinsk virksomhet med målbare resultater, at tiltak for forbedring iverksettes og etterprøves med nye resultatmål, for så at tiltakene justeres, om nødvendig.

## STATISTISK PROSESSKONTROLL

I små datamaterialer fra enkeltstående avdelinger eller sengeposter, er statistisk prosesskontroll en velegnet metode for å etterprøve om endringer over tid er tilfeldige eller statistisk sikre. Statistisk prosesskontroll bygger på resultater målt med jevne tidsintervaller, for eksempel annenhver uke, hver måned, eller annenhver måned. Når man har et gjennomsnitt over en tidsperiode, gjerne 6-12 datapunkter, vil statistisk sikker endring kunne påvises hvis man har fem eller flere etterpå følgende målinger som ligger over eller under forutgående gjennomsnitt. Det er 50 % sannsynlighet for at første måling ligger over, eller under, gjennomsnittet, 25 % sannsynlighet for at to etterpåfølgende målinger ligger på samme siden av gjennomsnittet, 12,5 % sannsynlighet for tre ligger over, eller under, 6,25 % for at fire, og 3,125 % sannsynlighet for at fem etterpåfølgende målinger ligger over eller under gjennomsnittet. Når det er mindre enn 5 % sannsynlighet for at et måleresultat er tilfeldig kan vi betrakte det som statistisk sikkert.

## REDUKSJON AV PASIENTSKADE

Målet med å arbeide med pasientsikkerhet er å redusere forekomst av uønskede hendelser og pasientskade. En av de første studiene som kartla omfanget i helsetjenesten heter Harvard Medical Practice study (2;3). Den var motivert av det økende antall erstatningssaker i amerikansk helsevesen. Resultatene viste en urovekkende høy forekomst av skader på pasienter sykehus. Senere studier fra andre vestlige land viser lignende resultater(4-6). På bakgrunn av dette har Verdens helseorganisasjon konkludert med at omkring 10 % av pasienter i vestlige lands sykehus skades. Typiske skader er sykehusinfeksjoner, tekniske komplikasjoner til kirurgi, legemiddelskader, blodpropp, og sviktende diagnostikk, som gir økt sykelighet eller død.

## FOREKOMST AV PASIENTSKADE

Kartleggingen av pasientskade i de ulike studiene er gjennomført med varianter av strukturert journalundersøkelse. Strukturert journalundersøkelse innebærer at man lager et tilfeldig utvalg av journaler fra pasientopphold, og bruker et sett av kriterier for å sile fram de som med høyest sannsynlighet dokumenterer en skade. Eksempler på silingskriterier kan være reinnleggelse, reoperasjon,

| TABELL. KLASSIFISERING AV PASIENTSKADER MED GTT | |
|---|---|
| **Kategori E** | Forbigående skade som krevde behandling |
| **Kategori F** | Forbigående skade som førte til forlenget sykehusopphold |
| **Kategori G** | Langvarig skade – Varig mèn |
| **Kategori H** | Livreddende behandling måtte iverksettes innen 1 time |
| **Kategori I** | Pasienten død |

at INR >6, eller at pasienten har fått Naloxone. Journalene siles og undersøkes av leger og sykepleiere, som først gjør dette uavhengig av hverandre og så sammenligner sine resultater.

## JOURNALUNDERSØKELSE MED GLOBAL TRIGGER TOOL (GTT)

En standardisert metode for å gjøre strukturert journalundersøkelse er utviklet av Institute for Healthcare Improvement (IHI) i USA og heter Global Trigger Tool (7).

Prosedyren innebærer at man på sykehus eller avdelingsnivå lager et tilfeldig utvalg av minimum 10 sykehusopphold fra en liste over pasienter som er utskrevet i en toukers periode, som ligger mer enn 3 måneder tilbake i tid.

Sykepleierne siler journalene for sykehusoppholdene, uavhengig av hverandre, og ved hjelp av en liste over kriterier som det er nevnte eksempler på ovenfor. Sykepleierne undersøker etterpå journalene som er silt fram ved hjelp av kriteriene, fortsatt uavhengig av hverandre, for å se om det har skjedd en pasientskade. Etterpå sammenligner sykepleierne sine resultater, før de legger dem frem for legen til vurdering og godkjenning. Det tar ett dagsverk totalt å undersøke 20 journaler, syv sykepleietimer og en legetime.

## KLASSIFISERING AV PASIENTSKADER

Dokumenterte pasientskader klassifiseres i kategorier på en skala som går fra E til H, hvor E er skade som kun fordret tiltak for å unngå plager for pasienten, F er skade som medførte midlertidig mén eller forlenget sykehusopphold, G er skade som førte til varig mén, H at en skade fordret livreddende tiltak innen en time og I at pasienten døde.

Resultatene settes inn i en tidsserie som analyseres med statistisk prosesskontroll, og brukes som styringsparameter på sykehusnivå, evt på avdelingsnivå.

## IKKE TILSTREKKELIG PRESIS TIL SAMMENLIGNING MELLOM SYKEHUS

Informasjonen er ikke tilstrekkelig presis for å kunne sammenligne resultater mellom sykehus, men er konsistent nok til at den kan brukes til å måle sykehusenes forbedring av pasientsikkerhet over tid. Det forutsetter kontinuitet i teamene som gjennomfører journalundersøkelsen. GTT er fritt tilgjengelig for bruk. Omarbeiding og salg til kommersielt formål er ikke tillatt i henhold til opphavsrettighetene.

## NASJONAL PASIENTSIKKERHETSKAMPANJE

Helse og Omsorgsdepartementet planlegger en nasjonal pasientsikkerhetskampanje, som skal begynne i 2011 og pågå i tre år. Styringsgruppen for kampanjen har bestemt at alle landets somatiske sykehus skal begynne med journalundersøkelse med Global Trigger Tool som et av de første skrittene i den nasjonale kampanjen. Målet er å fremskaffe informasjon om forekomst av pasientskade, både som et lokalt utgangsmål i form av tidsserier på hvert sykehus, og som et tverrsnitt for hele landet. I kampanjen skal sykehusene undersøke 20 journaler hver 14. dag. Store sykehus vil kunne gjøre prosedyren også på klinikk eller avdelingsnivå. Resultatene skal følges lokalt med statistisk prosesskontroll. Nasjonalt vil resultatene brukes til bla evaluering av kampanjen.

## PASIENTSIKKERHETSKULTUR OG LEDELSE

En viktig forutsetning for å øke kunnskapen om mekanismer for uønskede hendelser er at den informasjon som allerede foreligger brukes til å redusere risiko man allerede kjenner til. Helsepersonell som opplever at det gir mening å melde om uønskede hendelser gjør det i større grad, enn de som opplever at meldingene ikke fører til endringer eller tiltak (8).

Flere undersøkelser viser at ledere har mer positive oppfatninger om hvordan pasientsikkerheten ivaretas enn deres underordnede (9). Årsaken kan være at ledere mangler informasjon om risiko, som personalet erfarer. En slik situasjon kan innebære at pasientene utsettes for risiko som ledelsen ikke er klar over.

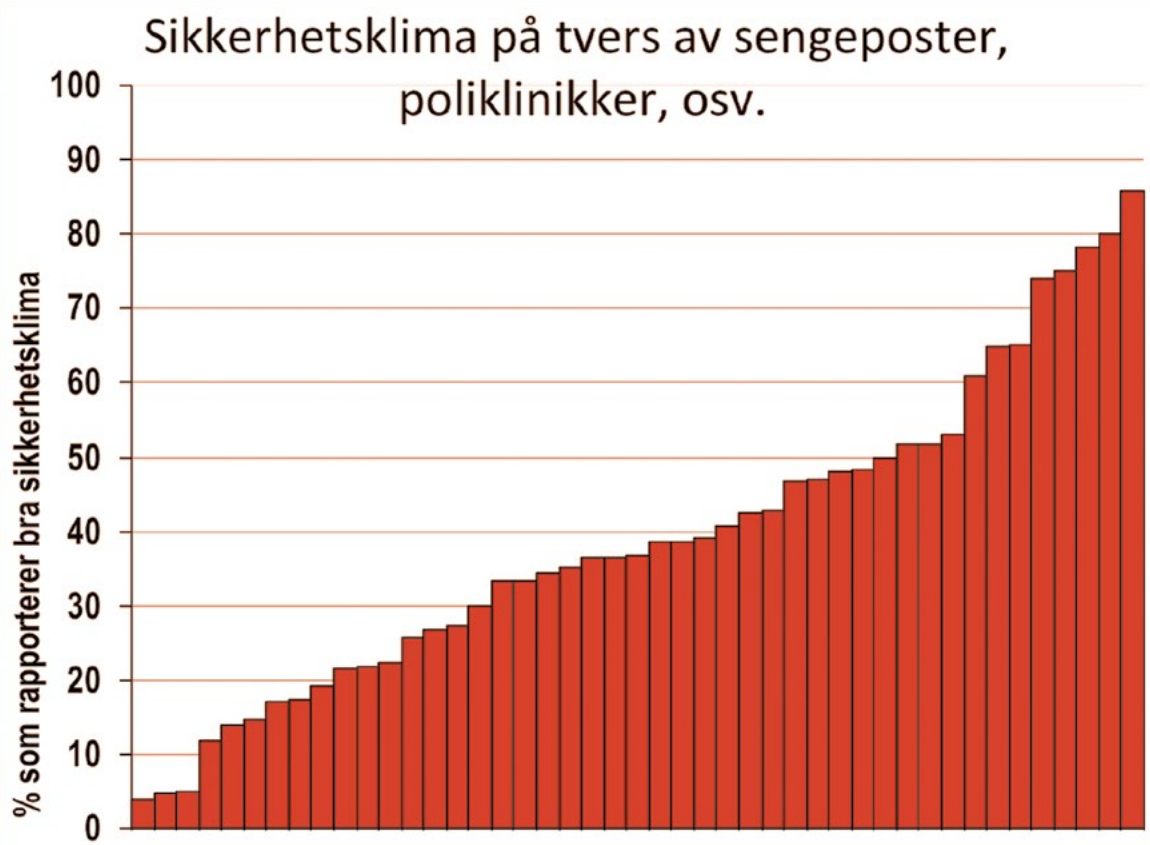
For å forbedre pasientsikkerhet kreves motivasjon og vilje til å redusere risiko for uønskede hendelser. Arbeidet må drives fram og understøttes avgode samarbeidsrutiner mellom helsepersonell og ledelse, hvor mekanismer for uønskede hendelser identifiseres og fjernes.

Måling av pasientsikkerhetskultur kan gi toppledelsen direkte informasjon om hvor godt ansatte opplever at deres behandlingsenhet arbeider med å redusere risiko for pasientskade (10;11). Slike undersøkelser viser stor variasjon i resultat mellom avdelinger og sengeposter og kan hjelpe toppledere til å identifisere enheter hvor ansatte er bekymret for pasientsikkerheten. Resultater fra USA viser at målinger av pasientsikkerhetskultur korrelerer med forekomst av pasientskade(12;13).

## PASIENTSIKKERHETSVISITTER

Et tiltak som kan forbedre dialogen mellom ledere og ansatte er at toppledelsen går pasientsikkerhetsvisitter (Leadership WalkRounds)(14). Etter avtale med sengeposter og avdelinger kommer lederne på et timeslangt besøk og stiller et tverrfaglig utvalg av personalet spørsmål om hva de mener de største risikoene for pasientene på deres behandlingssted er. Spørsmålene er definert på forhånd. Ledelsen skal notere tre risikoforhold og behandle dem etterpå på relevant nivå. Etter pasientsikkerhetsvisitter opplevde flere sykepleiere og

> For å forbedre pasientsikkerhet kreves motivasjon og vilje til å redusere risiko for uønskede hendelser




Eksempel på hvordan resultater for sikkerhetsklima varierte mellom sengeposter og poliklinikker på Akershus Universitetssykehus i 2006.

leger at pasientsikkerheten var god, samtidig som færre avdelingssykepleiere opplevde at pasientsikkerheten var god etter pasientsikkerhetsvisitt på deres avdeling. Pasientsikkerhetsvisitter reduserer forskjellene i hvordan ledere og deres underordnede oppfatter at pasientsikkerheten ivaretas (15). Mer kunnskap og bevissthet om risiko for pasientskade kan øke lederes motivasjon for å iverksette tiltak.

## STYRENES ROLLE

En undersøkelse fra 490 sykehus i USA viser sammenheng mellom styrenes rutiner og kvalitet på behandling og risikojustert dødelighet for pasientene(16;17). Sykehus hvor styrene har et eget utvalg som arbeider med pasientsikkerhet og kvalitet, hvor mer enn 25 % av styrets saker handler om pasientsikkerhet og kvalitet, hvor pasientsikkerhet er første tema på dagsorden, og hvor man regelmessig gjennomgår resultater for pasientsikkerhet og kvalitet, har lavere risikojustert dødelighet og bedre kvalitet på pasientbehandlingen. Resultatet samsvarer med forskning innen sikkerhetskultur som viser at et strekt engasjement fra toppledelsens når det gjelder å prioritere sikkerhet vil redusere variasjon i resultatene mellom organisatoriske enheter (avdelinger og sengeposter) på lavere nivåer i organisasjonen (18).

## OPPSUMMERING

Selv om leger til alle tider har vært bevisst risikoen forbundet med pasientbehandling er ikke deres innsats nok for å gjøre den sikker. Komplisert koordinering av potensielt farlige behandlingsmetoder fordrer aktiv innsats også fra administrativ og politisk ledelse, som har viktig innflytelse på hvordan behandling organiseres og gjennomføres. Pasientsikkerhet t krever rutiner som tilrettelegger for dialog mellom helsepersonell og ledelse slik at mekanismer for uønskede hendelser identifiseres og fjernes. For at ledere skal prioritere dette må deres innsats etterprøves med systematisk og kontinuerlig måling av virksomhetens behandlingsresultater ●

**Referanser**

1) Skjellanger A, Stolanowski PA. Og bedre skal det bli! Nasjonal strategi for kvalitetsforbedring i Sosial- og helsetjenesten. 2005. Sosial- og helsedirektoratet. Ref Type: Report
2) Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. The New England Journal of Medicine 1991; 324(6):370-376.
3) Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. The New England Journal of Medicine 1991; 324(6):377-384.
4) Baker GR, Norton PG, Flintoft V, Blais R, Brown A, Cox J et al. The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. Canadian Medical Association Journal 2004; 170(11):1678-1686.
5) Schioler T, Lipczak H, Pedersen BL, Mogensen TS, Bech KB, Stockmarr A et al. [Incidence of adverse events in hospitals. A retrospective study of medical records]. Ugeskr Laeger 2001; 163(39):5370-5378.
6) Vincent C, Neale G, Woloshynowych M. Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review. BMJ 2001; 322(7285):517-519.
7) Griffin FA, Resar R. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition). 2009. Cambridge, Massachusetts, Institute for Healthcare Improvement. Ref Type: Report
8) Sorra J, Dyer N. Multilevel psychometric properties of the AHRQ hospital survey on patient safety culture. BMC Health Services Research 2010; 10(1):199.
9) Deilkås E. Patient safety culture - opportunities for healthcare management
The Safety Attitudes Questionnaire - Short Form 2006, Norwegian version - 1) Psychometric properties, 2) Variation by organizational level and 3) by position. 2010. Health Services Research Unit, Akershus University Hospital, 2010.
10) Deilkas E, Hofoss D. Psychometric properties of the Norwegian version of the Safety Attitudes Questionnaire (SAQ), Generic version (Short Form 2006). BMC Health Services Research 2008; 8(1):191.
11) Deilkas E, Hofoss D. Patient safety culture lives in departments and wards: Multilevel partitioning of variance in patient safety culture. BMC Health Services Research 2010; 10(1):85.
12) Pronovost PJ, Berenholtz SM, Goeschel C, Thom I, Watson SR, Holzmueller CG et al. Improving patient safety in intensive care units in Michigan. Journal of Critical Care 2008; 23(2):207-221.
13) Hofmann D, Mark B. An investigation of the relationship between safety climate and medication errors as well as other nurse and patient outcomes . Personnel Psychology 2006; 59(4):847-869.
14) Frankel A, Grillo SP, Pittman M, Thomas EJ, Horowitz L, Page M et al. Revealing and Resolving Patient Safety Defects: The Impact of Leadership WalkRounds on Frontline Caregiver Assessments of Patient Safety . Health Services Research 2009; 43(6):2050-2066.
15) Frankel A, Grillo S, Pittman M, Thomas E, Horowitz L, Page M et al. Revealing and Resolving Patient Safety Defects: The Impact of Leadership WalkRounds on Frontline Caregiver Assessments of Patient Safety. Health Services Research 2008; 43(6):2050-2066.
16) Jiang HJ, Lockee C, Bass K, Fraser I. Board oversight of Quality: Any Differences in Prcess of Care and Mortality. Journal of Healthcare Management 2009; 54(1):15-30.
17) Jiang J, Lockee C, Bass K, Fraser I. Board engagement in quality: findings of a survey of hospital and system leaders. Journal of Healthcare Management 2008; 53(2):121-134.
18) Zohar D, Livne Y, Orly T, Admi H, Donchin Y. Healthcare climate: A framework for measuring and improving patient safety. Critical Care Medicine 2007; 35(5):1312-1317.

# Current challenges in diagnosing and treating IBS: The importance of a positive diagnosis and a graded general treatment approach

Per Olav Vandvik, MD, Consultant Physician, Department of Gastroenterology, Innlandet Hospital Health Authority, Gjøvik, Norway / Associate Professor, Faculty of Medicine, University of Oslo

Although there is more that we need to learn more about the etiology of IBS, this should not keep us from providing nearly half of our patients with optimal care. Clinical guidelines set high standards for the diagnosis and treatment of IBS. This review aims to provide gastroenterologists with an update on some key elements and challenges.

**TABLE 1. DIAGNOSTIC CRITERIA* FOR IRRITABLE BOWEL SYNDROME**

| Recurrent abdominal pain or discomfort† at least 3 days per month the last 3 months associated with two or more of the following: |
|---|
| 1. Improvement with defecation |
| 2. Onset associated with a change in frequency of stool |
| 3. Onset associated with a change in form (appearance) of stool |

* Criteria must have been fulfilled for the previous 3 months, with symptom onset at least 6 months before diagnosis.

† Discomfort means an uncomfortable sensation not described as pain. In pathophysiology research and clinical trials, a pain/discomfort frequency of at least 2 days a week is required during screening evaluation for patients to be eligible for inclusion.

Per Olav Vandvik

## OPTIMAL MANAGEMENT OF IBS — WHY BOTHER?

IBS is the most common gastrointestinal disorder in the population, both in primary care and in specialist health care. Although not all patients will consult for IBS and most consulters are handled by family practitioners, patients with IBS constitute 30–50% of the workload at gastroenterology outpatient clinics [1]. The subset who are referred to gastroenterologists represents only the "tip of the iceberg" of IBS, characterized by more pronounced symptom intensity and higher levels of psychosocial problems than patients in primary care [2]. IBS is also associated with a markedly reduced quality of life and high utilization of health-care resources [1,3].

Irritable bowel syndrome (IBS) is an enigma. The Rome III Committee defines IBS as a functional gastrointestinal disorder: symptoms of IBS represent the clinical product of altered gut physiology and psychosocial factors interacting via the brain–gut axis. Research on IBS is flourishing, with the annual number of publications in PubMed exceeding 500 in 2005. In particular, research on the basic pathophysiological mechanisms involved and on drugs targeted towards the gastrointestinal tract is receiving significant attention. Some experts believe IBS will turn out to represent a series of poorly understood organic diseases [4]. Others caution against this "organification" of IBS and find it unlikely that an altered gene or set of specific biological etiologies will explain a complex brain–gut disorder such as IBS [5]. One phenomenon to support this cautious approach is the "comorbidity" aspect of IBS: patients with IBS report other gastrointestinal symptoms (such as heartburn and dyspepsia), somatic symptoms (such as musculoskeletal pain and headache), and psychiatric symptoms (anxiety and depression) more often than those without IBS [6,7]. Referred patients have the highest levels of comorbid symptoms and disorders. In contrast to the Rome III report, recent evidence shows that somatic and psychiatric comorbidity is a feature of IBS and not only of those with the condition who consult physicians [7]. The etiological implications of the observed comorbidity need further elucidation. The comorbidity of IBS also explains a large part of the reduced quality of life and increased use of health resources hitherto attributed to IBS [1,7].

Optimal care for patients with IBS will therefore often require physicians to look beyond the gastrointestinal tract. The comorbidity of IBS underlines the need for continuous and optimal care to be delivered to these patients by family practitioners. This report will focus on what gastroenterologists can do in clinical encounters with referred patients.

## MAKING A POSITIVE DIAGNOSIS

In the absence of a biological marker, diagnosing IBS continues to be a challenge. Nevertheless, all guidelines recommend that IBS can and should be made as a positive, symptom-based diagnosis [8,9]. This approach requires a careful interpretation of the temporal relationship between abdominal pain/discomfort, bowel habit, and stool characteristics. Diagnostic criteria have been established to facilitate a symptom-based diagnosis, with the Rome III criteria for IBS representing the latest revision (Table 1). The new criteria only feature minor changes from the Rome II list, including a simplified time frame and a subtype classification based on stool consistency. These criteria

> Irritable bowel syndrome is an enigma

| TABLE 2. GUIDELINES FOR ESTABLISHING A THERAPEUTIC PHYSICIAN–PATIENT RELATIONSHIP. |
|---|
| Obtain the history through a nondirective, nonjudgmental, patient-centered interview |
| Conduct a careful examination and cost-efficient investigation |
| Determine how much the patient understands about the illness and what his or her concerns are ("What do you think is causing your symptoms?") |
| Provide a thorough explanation of the disorder that takes into consideration the patient's beliefs |
| Identify and respond realistically to the patient's expectations for improvement ("How do you feel I can be helpful to you?") |
| When possible. provide a link between stressors and symptoms that are consistent with the patient's beliefs— ("I understand you don't think stress is causing your pain, but the pain itself is so severe and disabling that it's causing you a great deal of distress") |
| Set consistent limits ("I appreciate how bad the pain must be, but narcotic medication is not indicated") |
| Involve the patient in the treatment ("Let me suggest some treatments for you to consider") |
| Make recommendations consistent with the patient's interests ("Antidepressants can be used for depression, but they are also used to 'turn down' the pain and in doses lower than those used for depression") |
| Establish a long-term relationship with a primary care provider |

and a novel diagnostic questionnaire developed by a validation process can easily be downloaded from www.romecriteria.org. As acknowledged by the authors, the criteria are imperfect and there is a great need to generate data that will sharpen the criteria and validate their use in clinical practice. Interestingly, few if any studies have looked at how such criteria should be used in busy clinical practices [10,11]. However, the success of a positive diagnosis probably relies more on gastroenterologists' attitudes and knowledge than on the strict use of criteria.

The positive symptom-based approach is preferred because it allows explanation, reassurance and education of the patient and reduces the need for costly and potentially harmful diagnostic evaluations [9,12]. Indeed, a confident diagnosis may be the physician's most important therapeutic tool and is considered a cornerstone in the general treatment approach (see below). Importantly, although this approach differs from a traditional "diagnosis of exclusion" approach, it does not rule out the need for additional investigations before a diagnosis of IBS is reached in every patient.

## PROVIDING A GRADED GENERAL TREATMENT APPROACH

In a harmless disorder such as IBS, symptoms may range from negligible to incapacitating. In the absence of curative treatment, symptomatic and supportive treatment is the goal. The guidelines recommend a graded general treatment approach, key elements of which are a strong physician–patient relationship, assessment of psychosocial factors, and targeted treatment in selected patients [8,9].

The establishment of a strong and therapeutic patient–physician relationship hinges on thorough evaluation and on reassurance and education of the patient. The patient-physician encounter in IBS is challenging and can be frustrating to both parties. As the guidelines in Table 2 show, a structured approach is therefore recommended for establishing a therapeutic relationship. A quick look at these guidelines shows that gastroenterologists need to invest both time and interest. A therapeutic relationship will facilitate the assessment of psychosocial factors, which should include symptoms of depression and anxiety, somatic comorbid symptoms, health beliefs, coping, illness impact, and healthrelated quality of life. Another important dimension is the exploration of chronological "coincidences" between psychosocial factors and periods of worsening or improving symptoms. In patients with severe symptomatology, referral to a skilled psychiatrist or psychologist can be useful. Rome III suggests "red flags" for consideration of early referral to a mental health care provider. In addition to severe depression, some other red-flag items include chronic refractory pain, severe disability, and difficulties in physician–patient interaction.

Patient education is facilitated by written materials, which can be effective interventions in themselves. In patients with IBS in the United Kingdom, a selfhelp handbook reduced the use of health care and of perceived symptom severity [13]. We should make such handbooks available to our patients. In my experience, patients warmly welcome detailed information, and such books reduce my workload. Some of these books can also be recommended for physicians. I have learnt a lot from reading Nicholas Talley's Conquering Irritable Bowel Syndrome [14].

Whereas patients with mild symptoms are likely to benefit from the above general treatment approach, patients with more severe symptoms will often need targeted treatment for their most troublesome symptoms. A detailed review of such treatment is beyond the scope of this report. In general, drugs help only some symptoms in selected patients, and there is a notable placebo effect. Novel drug treatments such as serotoninreceptor agonists and antagonists display have been disappointing, and they are unavailable in most European countries. While we are waiting for more effective drugs for IBS, gastroenterologists need to provide patients with proven effective drug treatment. Such treatment includes tricyclic antidepressants in low doses for abdominal pain, loperamide for diarrhea/urgency, and soluble fiber for constipation [15–18].

Mind–body treatment (psychological intervention) is also effective in IBS, although there is a shortage of highquality evidence [16]. Treatment modalities include gut-focused hypnotherapy, cognitive behav-

ioral therapy (CBT), stress relaxation therapy, and interpersonal therapy. In particular, hypnotherapy and CBT have demonstrated beneficial effects in severely affected patients in clinical trials [19]. The advantages of mind–body treatment include efficacy in relation to comorbid conditions in IBS, its absence of adverse effects, and the shift of the locus of control so that patients themselves may feel more able to cope with the symptoms. If the goal is global improvement of patients' lives and reduction of health-resource use, then mind–body treatment should more often be the treatment of choice. A major challenge is that such treatment is resource-demanding and that it requires highly skilled therapists interested in IBS. In my experience, these therapists are not easy to find.

## HOW ARE WE PERFORMING TODAY? IS IT TIME TO CHANGE OUR PRACTICES?

The recommendations for the diagnosis and treatment of patients with IBS made by Rome III are by no means revolutionary [20,21]. One would therefore expect these recommendations to be widely implemented in clinical practice. Unfortunately, evidence suggests that this is not the case and that we have a long way to go.

We need to improve physicians' knowledge and attitudes towards functional gastrointestinal disorders. Many gastroenterologists still view functional gastrointestinal disorders as psychological disorders, or merely as an absence of organic disease, while others deny the existence of functional gastrointestinal disorders. Gastroenterologists often ascribe pejorative characteristics to the patient or show negative attitudes during patient encounters [8]. Rome III strongly advocates proper education of physicians, stating that functional gastrointestinal disorders should be prominent parts of undergraduate and postgraduate medical curricula, clinical training programs, and international symposia. There is probably a significant gap between these recommendations and current educational efforts in gastroenterology worldwide. As a hospital physician, I knew next to nothing about IBS before I became involved in IBS research.

We need to organize our clinical practice to set the scene for optimal diagnosis and treatment. Gastroenterology outpatient practice probably varies across countries all over the world. In Norway, gastroenterologists most often choose to perform a colonoscopy in these patients, based on a short referral note from the family practitioner. Accordingly, patients' first (and perhaps only) clinical encounter with a gastroenterologist is when they are lying on the endoscopy table with their bowels emptied and anus facing the gastroenterologist. This is not the optimal setting for making a positive diagnosis and providing a general treatment approach! In addition, drugs administered before the endoscopic examination may affect patients' memory and further diminish the value of a clinical consultation, which sometimes follows after the colonoscopy. Many gastroenterologists are strong believers in the therapeutic value of a colonoscopy with negative findings, but this belief is not supported by research evidence. In other words, it seems obvious that we need to reorganize practice if we are aiming to provide patients with the optimal care outlined above. Perhaps we should start with a well-conducted clinical consultation in patients with symptoms suggestive of IBS. In harmony with the principles of evidence-based health care, this approach would allow clinical expertise to be combined with patients' preferences in the diagnostic evaluation. In a young patient with typical symptoms of IBS, a fecal calprotectin test might be sufficient to rule out inflammatory bowel disease [22]. Although some patients would need to come back for a colonoscopy, it is likely that a significant proportion of colonoscopies would be avoided. Gastroenterologists will, quite understandably, fear missed organic disease and an increased workload with this approach. We therefore need high-quality research evidence that this approach is reliable in terms of diagnostic validity and cost-effective in terms of relevant patient outcomes and health-resource usage. Although all existing evidence supports an approach based on a positive diagnosis and general treatment, there is urgent need for clinical research to improve the evidence base.

In conclusion, gastroenterologists face significant challenges in the clinical management of patients with IBS. The road from best evidence to best practice is seldom straightforward and involves many factors other than drawing up guidelines. For gastroenterologists, the first and crucial step on this road is to recognize that a confident diagnosis and a graded general treatment approach could be the best treatment we currently have to offer for many of our patients with IBS ●

*Artikkelen er tidligere utgitt i WGN 2009, Volume 14, Issue 1 og i NGF-nytt Nr 3. 2010.*
*Artikkelen trykkes med tillatelse.*

**Referanser**

1. Chang L. Epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. Aliment Pharmacol Ther 2004;20(Suppl 7):31–9.
2. Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome and nonulcer dyspepsia: a critical review of the literature on symptom and psychosocial factors. Am J Gastroenterol 2001;96:1340–9.
3. Camilleri M, Williams DE. Economic burden of irritable bowel syndrome. Proposed strategies to control expenditures. Pharmacoeconomics 2000;17:331–8.
4. Talley NJ, Spiller R. Irritable bowel syndrome: a little understood organic bowel disease? Lancet 2002;360:555–64.
5. Drossman DA. The "organification" of functional GI disorders: implications for research. Gastroenterology 2003;124:6–7.
6. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? Gastroenterology 2002;122:1140–56.
7. Vandvik PO, Lydersen S, Farup PG. Prevalence, comorbidity and impact of irritable bowel syndrome in Norway. Scand J Gastroenterol 2006;41:650–6.
8. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. Gastroenterology 2006;130:1377–90.
9. Spiller R, Aziz Q, Creed F, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. Gut 2007;56):1770–98.
10. Agreus L. Rome? Manning? Who cares? Am J Gastroenterol 2000;95:2679–81.
11. Ford AC, Talley NJ, Veldhuyzen van Zanten SJ, Vakil NB, Simel DL, Moayyedi P. Will the history and physical examination help establish that irritable bowel syndrome is causing this patient's lower gastrointestinal tract symptoms? JAMA 2008;300:1793–1805.
12. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. Gastroenterology 2006;130:1480–91.
13. Robinson A, Lee V, Kennedy A, et al. A randomised controlled trial of self-help interventions in patients with a primary care diagnosis of irritable bowel syndrome. Gut 2005;55:643–8.
14. Talley NJ. Conquering irritable bowel syndrome: a guide to liberating those suffering with chronic stomach or bowel problems. Hamilton, ON: Decker; 2006.
15. Camilleri M. Clinical evidence to support current therapies of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 1999;13(Suppl 2):48–53.
16. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Gut 2009;58:367–78.
17. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. BMJ 2008;337:a2313.
18. Jailwala J, Imperiale TF, Kroenke K. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2000;133:136–47.
19. Levy RL, Olden KW, Naliboff BD, et al. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology 2006;130:1447–58.
20. Jones J, Boorman J, Cann P, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of the irritable bowel syndrome. Gut 2000;47(Suppl 2):ii1–19.
21. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2002;123:2108–31.
22. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. Gastroenterology 2002;123:450–60.

# Humira «Abbott»

***Immunsuppressivt middel.***

ATC-nr.: L04A B04

**INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning *40 mg/0,8 ml:*** *Hver ferdigfylte penn/sprøyte inneh.:* Adalimumab 40 mg, mannitol, sitronsyremonohydrat, natriumsitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 80, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

**Indikasjoner:** *Revmatoid artritt:* I kombinasjon med metotreksat: Behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter når responsen på andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler inkl. metotreksat ikke har vært tilstrekkelig. Behandling av alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt hos voksne som ikke tidligere er behandlet med metotreksat. Adalimumab kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller når behandling med metotreksat ikke er egnet. Gitt i kombinasjon med metotreksat har adalimumab vist seg å redusere progresjonshastigheten av den strukturelle leddskaden, målt ved røntgenundersøkelser, og å forbedre den fysiske funksjon. *Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt:* I kombinasjon med metotreksat: Behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos ungdom mellom 13-17 år som har respondert utilstrekkelig på et eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Adalimumab kan gis som monoterapi i tilfelle intoleranse mot metotreksat eller når fortsettelse av behandling med metotreksat ikke er hensiktsmessig. *Psoriasis artritt:* Behandling av aktiv og progredierende psoriasis artritt hos voksne når responsen på tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler ikke har vært tilfredstillende. Adalimumab har vist å redusere progresjonshastighet av perifer leddskade, målt ved røntgen, hos pasienter med polyartikulære, symmetriske undergrupper av sykdommen, og å forbedre fysisk funksjon. *Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt):* Behandling av voksne med alvorlig aktiv Bekhterevs sykdom som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell terapi. *Crohns sykdom:* Behandling av alvorlig aktiv Crohns sykdom hos pasienter som ikke har respondert på en fullstendig og adekvat behandling med et kortikosteroid og/eller et immunsuppressivt legemiddel, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slik behandling. Ved induksjonsbehandling bør adalimumab gis i kombinasjon med kortikosteroider. Adalimumab kan gis som monoterapi ved intoleranse mot kortikosteroider eller når fortsettelse av behandling med kortikosteroider ikke er hensiktsmessig. *Psoriasis:* Behandling av moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos voksne pasienter som ikke har respondert på eller har kontraindikasjon til, eller er intolerante overfor andre systemiske terapier, inkl. ciklosporin, metotreksat eller PUVA.

**Dosering:** Under behandling med adalimumab bør annen samtidig terapi (f.eks. kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler) være optimalisert. Adalimumab administreres som subkutan injeksjon. *Behandlingsopphold:* Gjenopptak av behandling etter et opphold på 70 dager eller lenger vil føre til lik klinisk respons og sikkerhetsprofil som før oppholdet. ***Voksne:*** *Revmatoid artritt:* Anbefalt dose er 40 mg gitt hver 2. uke. Det bør fortsettes med metotreksat under behandling med adalimumab. Under monoterapi, kan noen pasienter som erfarer redusert respons på preparatet ha nytte av en doseøkning til 40 mg adalimumab hver uke. *Doseopphold:* Et doseopphold kan være nødvendig, f.eks. før operasjon eller hvis alvorlige infeksjoner oppstår. Tilgjengelige data viser at gjeninnføring med adalimumab etter et opphold på 70 dager eller lenger vil føre til lik klinisk respons og sikkerhetsprofil som før oppholdet. *Psoriasis artritt og Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt):* Anbefalt dose er 40 mg gitt hver 2. uke. *Crohns sykdom:* Anbefalt induksjonsregime er 80 mg initialt (ved uke 0) etterfulgt av 40 mg fra uke 2. Ved behov for rask behandlingsrespons kan følgende dosering brukes: 160 mg i uke 0 (dosen kan gis som 4 injeksjoner i løpet av 1 dag eller 2 injeksjoner pr. dag i 2 påfølgende dager), og 80 mg i uke 2. Risikoen for bivirkninger er høyere ved sistnevnte doseringsregime. Anbefalt dose etter induksjonsbehandling er 40 mg s.c. annenhver uke. I løpet av vedlikeholdsbehandling kan kortikosteroider gradvis seponeres iht. kliniske retningslinjer. Enkelte pasienter som erfarer redusert respons kan ha nytte av en doseøkning til adalimumab 40 mg hver uke. *Psoriasis:* Anbefalt dose til voksne er initialt 80 mg s.c. etterfulgt av 40 mg s.c. etter 1 uke, og deretter 40 mg hver 2. uke. Behandling over 16 uker bør nøye overveies hos pasienter som ikke responderer innen denne perioden. ***Eldre:*** Det er ikke nødvendig med justering av dosen. ***Barn og ungdom (13-17 år):*** *Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt:* Anbefalt dose er 40 mg s.c. annenhver uke. Klinisk respons oppnås vanligvis innen 12 uker. Fortsettelse av behandlingen hos pasienter som ikke responderer innen denne perioden bør skje med forsiktighet. *Nedsatt nyre- og leverfunksjon:* Erfaring mangler.

**Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for et eller flere av innholdsstoffene. Aktiv tuberkulose eller annen kraftig infeksjon som sepsis, samt opportunistiske infeksjoner. Moderat til alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III/IV).

**Forsiktighetsregler:** Pasienter som tar TNF-antagonister er mer mottagelige for alvorlige infeksjoner. Nedsatt lungefunksjon kan øke risikoen for infeksjoner. Derfor må pasienter overvåkes nøye med henblikk på mulige infeksjoner, deriblant tuberkulose, før, under og etter behandling med adalimumab. Da eliminasjon av adalimumab kan ta opptil 5 måneder, bør overvåking fortsette ut denne perioden. Behandling bør ikke innledes hos pasienter med aktive infeksjoner, også kroniske eller lokaliserte infeksjoner, før infeksjonene er under kontroll. Hos pasienter som har vært utsatt for tuberkulose eller har reist i områder hvor det er høy risiko for tuberkulose eller endemiske mykoser, som histoplasmose, koksidiomykose eller blastomykose, skal nytte og risiko avveies før start av behandlingen. Pasienter som utvikler en ny infeksjon i løpet av behandlingen bør overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisering. Dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis bør adalimumab seponeres og passende behandling med antimikrobielle eller antimykotiske midler startes inntil infeksjonen er under kontroll. Legen bør utvise varsomhet i forbindelse med bruk av adalimumab til pasienter som har hatt gjentatte infeksjoner eller som har underliggende lidelser som predisponerer for infeksjoner, inkl. samtidig bruk av immunsuppressive legemidler. Alvorlige infeksjoner, inkl. sepsis, pga. bakterielle, mykobakterielle, invasive sopp-, parasitt-, virus- og andre opportunistiske infeksjoner, som listeriose, og pneumocystose er rapportert. Andre alvorlige infeksjoner inkl. pneumoni, pyelonefritt, septisk artritt og septikemi er sett i kliniske studier. Sykehusinnleggelse eller fatale følger assosiert med infeksjoner er rapportert. Tilfeller av tuberkulose er rapportert. De fleste tuberkulosetilfellene er ekstrapulmonale, dvs. disseminerte. Alle pasienter må vurderes med henblikk på både aktiv og latent tuberkuløs infeksjon før behandling med adalimumab innledes. Hvis latent tuberkulose mistenkes, bør lege, ekspert på tuberkulose, konsulteres. Hvis inaktiv/latent tuberkulose diagnostiseres må nødvendig behandling for latent tuberkulose startes med antituberkuloseprofylakse, før behandling med adalimumab begynner og iht. lokale retningslinjer. Hos pasienter som har flere eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose og har en negativ test for latent tuberkulose, bør antituberkuloseterapi vurderes før start av behandling med adalimumab. Bruk av antituberkuloseterapi bør også vurderes før oppstart med adalimumab, hos pasienter med tidligere latent eller aktiv tuberkulose, dersom tilstrekkelig behandling ikke kan bekreftes. Noen pasienter som tidligere har vært behandlet for latent eller aktiv tuberkulose har utviklet aktiv tuberkulose. Opportunistiske infeksjoner, inkl. invasive soppinfeksjoner er observert hos pasienter som behandles med adalimumab. Disse infeksjonene er ikke konsekvent gjenkjent hos pasienter som tar TNF-antagonister, noe som har ført til forsinkelse med passende behandling og av og til har hatt fatale følger. Hos pasienter som utvikler symptomer som feber, malaise, vekttap, svette, hoste, dyspné og/eller lungeinfiltrat eller andre alvorlige systemiske sykdommer med eller uten samtidig sjokk, bør en invasiv soppinfeksjon mistenkes og behandling med adalimumab avbrytes omgående, og passende antimykotisk behandling startes. Reaktivering av hepatitt B har forekommet hos pasienter som er kroniske bærere av viruset og som behandles med TNF-antagonister. Noen tilfeller var fatale. Pasienter med risiko for HBV-infeksjon, bør utredes for HBV-infeksjon før start av behandling med adalimumab. HBV-bærere som krever behandling med adalimumab bør overvåkes nøye mht. sykdomstegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandlingen, og flere måneder etter avsluttet behandling. Adalimumab bør seponeres hos pasienter som utvikler HBV-reaktivering og effektiv antiviralterapi med passende støttebehandling bør startes. Forskrivende lege bør utvise varsomhet ved bruk til pasienter med tidligere eksisterende eller nylig oppståtte symptom på demyeliniserende sykdommer, inkl. multippel sklerose, i sentralnervesystemet. Beskyttelseshetten over sprøytespissen inneholder naturgummi (lateks). Dette kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner hos pasienter som er sensitive for lateks. Mulig risiko for utvikling av lymfomer, leukemi og andre maligniteter kan ikke utelukkes. Sjeldne tilfeller av hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter behandlet med adalimumab er identifisert. Denne sjeldne typen av T-cellelymfom har meget aggressivt sykdomsforløp og er vanligvis fatal. Alle pasienter, særlig de med en tidligere omfattende immunsuppressiv terapi eller psoriasispasienter med en tidligere PUVA-behandling, bør undersøkes for nærvær av ikke-melanom hudkreft, før eller under behandling med adalimumab. TNF-antagonister skal brukes med forsiktighet til KOLS-pasienter og storrøykere med økt risiko for maligniteter, pga. risiko for maligniteter. Sjeldne tilfeller av pancytopeni inkl. aplastisk anemi er rapportert med TNF-antagonister. Alle pasienter bør rådes til øyeblikkelig å søke medisinsk hjelp hvis de utvikler tegn og symptomer på bloddyskrasier (f.eks. vedvarende feber, bloduttredelser, blødninger, pallor) under behandling med adalimumab. Seponering av behandling med adalimumab bør vurderes hos pasienter med bekreftede hematologiske verdier signifikant avvikende fra normalområdet. Samtidig administrering av levende vaksine anbefales ikke, da data mangler. Det anbefales at pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt vaksineres fullstendig i tråd med gjeldende vaksinasjonsveiledninger før behandling startes. Ved samtidig bruk av en TNF-antagonist har det vært observert forverret hjertesvikt og økt mortalitet pga. hjertesvikt. Det bør utvises varsomhet ved bruk av adalimumab hos pasienter med lett hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Behandlingen skal seponeres hos pasienter som utvikler nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt. Videre behandling med adalimumab skal stoppes dersom pasienten utvikler symptomer på lupuslignende syndrom og er positiv for antistoffer mot dobbelkjedet DNA. Alvorlige infeksjoner er observert ved samtidig bruk av anakinra og etanercept (TNF-antagonist), uten å gi tilleggseffekt sammenlignet med etanercept alene. Lignende bivirkninger kan også forekomme ved kombinasjonen av anakinra og andre TNF-antagonister. Kombinasjonen av adalimumab og anakinra anbefales derfor ikke. Kombinasjonen av adalimumab og abatacept anbefales ikke pga. økt risiko for infeksjoner, inkl. alvorlige infeksjoner, sammenlignet med TNF-antagonister alene, uten økt klinisk nytte. Begrenset erfaring med kirurgiske inngrep hos pasienter behandlet med adalimumab. Under operasjon skal pasienten følges nøye opp mht. infeksjoner, og nødvendige tiltak må iverksettes. Manglende respons på behandling av Crohns sykdom kan indikere en vedvarende fibrotisk striktur som kan kreve kirurgisk behandling. Alvorlige infeksjoner forekommer oftere hos pasienter >65 år behandlet med adalimumab enn hos pasienter <65 år. Noen av dem fatale. Man skal være særlig oppmerksom på risiko for infeksjoner ved behandling av eldre.

**Graviditet/Amming:** *Overgang i placenta:* Bruk under graviditet anbefales ikke. Kvinner i fruktbar alder anbefales sterkt å benytte hensiktsmessig prevensjon under behandlingen og fortsette å bruke det i minst 5 måneder etter siste behandling. *Overgang i morsmelk:* Ukjent. Amming skal unngås i minst 5 måneder etter siste behandling.

**Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10):* Blod/lymfe: Leukopeni (inkl. nøytropeni og agranulocytose), anemi. Gastrointestinale: Abdominal smerte, kvalme, oppkast. Hud: Utslett (inkl. eksfoliativ utslett). Infeksiøse: Luftveisinfeksjon (inkl. nedre og øvre luftveisinfeksjon, lungebetennelse, sinusitt, faryngitt, nasofaryngitt og herpesinfeksjon). Lever/galle: Stigning i leverenzymer. Muskel-skjelettsystemet: Smerter i skjelettmuskulatur. Nevrologiske: Hodepine. Stoffskifte/ernæring: Økte lipider. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkl. erytem). *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Trombocytopeni, levkocytose. Gastrointestinale: Rektal blødning, dyspepsi, refluksøsofagitt (GERD), Sjøgrens syndrom. Hjerte/kar: Takykardi, hypertensjon, «flushing», hematomer. Hud: Pruritus, urticaria, blåmerker (inkl. purpura), dermatitt (inkl. eksem), onykolyse, hyperhidrose. Immunsystemet: Hypersensitivitet, sesongvariabel allergi. Infeksiøse: Systemiske infeksjoner (inkl. blodforgiftning, candidiasis og influensa), intestinale infeksjoner (inkl. viral gastroenteritt), infeksjoner i hud og myke vev (inkl. paronyki, cellulitt, impetigo, nekrotiserende fasciitt og Herpes zoster), øreinfeksjoner, orale infeksjoner (inkl. Herpes simplex, oral herpes, tanninfeksjoner), infeksjoner i reproduktivkanal (inkl. vulvovaginal soppinfeksjon), urinveisinfeksjoner (inkl. pyelonefritt), soppinfeksjoner. Luftveier: Hoste, astma, dyspné. Muskel-skjelettsystemet: Muskelspasmer (inkl. forhøyet kreatinfosfokinase i blod). Nevrologiske: Parestesier (inkl. hypestesi), migrene, isjias. Nyre/urinveier: Hematuri, nedsatt nyrefunksjon. Stoffskifte/ernæring: Hypokalemi, forhøyet urinsyre, unormale natriumverdier i blod, hypokalsemi, hyperglykemi, hyperfosfatemi, forhøyede kaliumverdier i blod. Svulster/cyster: Benign neoplasm, hudkreft unntatt melanom (inkl. basalcellekarsinom). Undersøkelser: Koagulasjons- og blødningsforstyrrelser (inkl. forlenget aktivert partiell tromboplastintid), positiv test på autoantistoff (inkl. dobbel kjedet DNA), forhøyet laktatdehydrogenase i blod). Øre: Svimmelhet. Øye: Synslidelser, konjunktivitt. Øvrige: Brystsmerter, ødem, svekket helbredelse. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Idiopatisk trombocytopenisk purpura. Gastrointestinale: Pankreatitt, dysfagi, ansiktsødem. Hjerte/kar: Arytmi, hjertesvikt. Hud: Nattesvette, dannelse av arr. Infeksiøse: Opportunistiske infeksjoner og tuberkulose (inkl. koksidioidomykose, histoplamose og mycobactrium avium kompleks-infeksjon), nevrologiske infeksjoner (inkl. viral meningitt), øyeinfeksjoner, bakterieinfeksjoner, leddinfeksjoner. Kjønnsorganer/bryst: Erektil dysfunksjon. Luftveier: Kronisk obstruktiv lungesykdom, interstitiell lungesykdom, pneumonitt. Muskel-skjelettsystemet: Rabdomyolyse. Nevrologiske: Tremor. Nyre/urinveier: Nokturi. Psykiske: Sinnslidelser (inkl. depresjon), angst, søvnløshet. Stoffskifte/ernæring: Dehydrering. Svulster/cyster: Lymfom, solide organnepotisme (inkl. brystkreft, lungenepotisme, skjoldbrusknepotisme), melanom. Øre: Døvhet, øresus. Øye: Blefaritt, hevelse i øye, diplopi. Øvrige: Inflammasjon. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Blod/lymfe: Pancytopeni. Hjerte/kar: Hjertestans, vaskulær okklusjon, tromboflebitt, aortaaneurisme. Lever/galle: Kolecystitt og kolelitiasis, hepatisk steatose, forhøyet bilirubin i blod. Muskel-skjelettsystemet: Systemisk lupus erythematosus. *Etter markedsføring:* Gastrointestinale: Intestinal perforasjon. Hjerte/kar: Hjerteinfarkt. Hud: Kutan vaskulitt, Stevens-Johnsons syndrom, angioødem, nytt tilfelle med eller forverring av psoriasis (inkl. palmoplantar pustular psoriasis), erythema multiforme, alopesi. Immunsystemet: Anafylaksi. Infeksiøse: Divertikulitt. Lever/galle: Reaktivering av hepatitt B. Luftveier: Lungeemboli. Muskel-skjelettsystemet: Lupuslignende syndrom. Nevrologiske: Multippel sklerose, demyeliniseringsforstyrrelser (f.eks. optisk nevritt, Guillain-Barrés syndrom), cerebrovaskulær sykdom. Svulster/cyster: Hepatosplenisk T-cellelymfom, leukemi.

**Overdosering/Forgiftning:** Dosebegrensende toksisitet er ikke observert. Høyeste doseringsnivå som har vært undersøkt er multiple intravenøse doser på 10 mg/kg.

**Egenskaper:** *Klassifisering:* Selektivt immunsuppressivt middel. Adalimumab er et rekombinant humant monoklonalt antistoff. *Virkningsmekanisme:* Binder seg spesifikt til TNF og nøytraliserer TNFs biologiske funksjon ved å blokkere interaksjonen med TNF-reseptorene p55 og p75 på celleoverflaten. Modulerer også biologiske responser som induseres eller reguleres av TNF, deriblant endringer i mengden av adhesjonsmolekyler som er ansvarlig for leukocyttmigrasjonen (ELAM, VCAM-1 og ICAM-1). *Fordeling:* Distribusjonsvolum: 5-6 liter. *Halveringstid:* Ca. 2 uker.

**Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap ved 2-8°C. Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen. Må ikke fryses.

**Andre opplysninger:** Leveres både i ferdigfylte penner og ferdigfylte sprøyter klare for bruk.

**Pakninger og priser:** 2 × 0,8 ml (ferdigfylt penn) + injeksjonstørk i blister 10854,70. 2 × 0,8 ml (ferdigfylt sprøyte) + injeksjonstørk i blister 10854,70.

**Sist endret:** 17.08.2010

©2010 Abbott Norge as • Postboks 1 • 1330 Fornebu • Tlf: 815 59 920 • August 2010

Abbott
A Promise for Life

# HUMIRA

## TNFα-hemmer, ved alvorlig kronisk inflammatorisk sykdom[1]

*... så livet kan gå videre*

HUMIRA
adalimumab

078-Aug-HUM-10.THAU

**Referanse:** 1. HUMIRA SPC

Abbott
A Promise for Life

# Akutt binyrebarksvikt

Akutt binyrebarksvikt er en tilstand som er vanskelig å oppdage, først og fremst fordi det forekommer sjelden og fordi mange av symptomene er uspesifikke. Tilstanden er livstruende og krever resolutt behandling på mistanke med hydrokortison og saltvann intravenøst. Ved akutte tilstander hos pasienter med kjent binyrebarksvikt er det legens ansvar å gi behandling uten opphold. Diagnostikk av binyrebarksvikt forringes ikke av at behandlingen er startet.

Kristian Løvås, Endokrinologisk avdeling, Haukeland universitetssykehus

Kristian Løvås

Figur 1. Hyperpigmentering ved Addison sykdom.

## HVA ER ADDISONKRISE?

Akutt binyrebarksvikt eller Addisonkrise er dårlig definert, men beskriver en tilstand med akutt mangel på binyrebarksteroider (1). Både glukokortikoider og mineralkortikoider er sentrale hormoner for opprettholdelse av sirkulasjon og blodtrykk. Addisonkrise innebærer derfor en grad av sirkulasjonssvikt. Begrepet Addisonkrise benyttes både ved primær (Addisons sykdom) og sekundær binyrebarksvikt, men er sjelden hos pasienter med sekundær binyrebarksvikt siden disse oftest har intakt utskillelse av mineralkortikoider. Tilstanden kan være vanskelig å oppdage fordi mange av symptomene er uspesifikke, dominert av slapphet, vekttap og gastrointestinale symptomer som kvalme og magesmerter. Salthunger, hyperpigmentering (Figur 1) og hypotensjon er spesifikke symptomer og tegn som kan vekke klinisk mistanke om binyrebarksvikt. Laboratoriemessig er det mest typiske alvorlig hyperkalemi og mild hyponatremi, men i akuttsituasjon med oppkast eller diare kan dette bildet være forstyrret.

## HVOR VANLIG ER ADDISONKRISE?

Den dominerende utløsende årsaken til akutt binyrebarksvikt er infeksjoner, og av disse er det gastrointestinale infeksjoner med oppkast eller diare som er vanligst. Oppkast og diare hos pasienter med kjent binyrebarksvikt er varsler som signaliserer økt behov for binyrebarksteroider og redusert opptak fra tarmen. Ved ulykker og operasjoner er behovet for disse hormonene økt, med risiko for Addisonkrise ved ikke erkjent binyrebarksvikt eller ved mangelfull dekning med glukokortikoider hos pasienter med kjent svikt. For øvrig er alle former for fysisk og psykisk stress rapportert å kunne utløse akutt binyrebarksvikt, avhengig av alvorlighetsgrad av stress og hvilke definisjoner man bruker på krise. Det verdt å merke seg at pasienter med primær binyrebarksvikt trenger natriumsalt i kosten; det er rapportert om slike pasienter innlagt med Addisonkrise på grunn av lavt inntak av natriumsalt etter helseinformasjon om saltets uheldige effekter. Det finnes lite forskning omkring forekomst av akutt binyrebarksvikt. I en nylig publisert retrospektiv studie i Tyskland rapporterte omkring 50% av pasienter med primær binyrebarksvikt av gjennomsnittlig 10 års varighet å ha hatt behov for parenteral tilførsel av glukokortikoider minst én gang (2). Dette ga beregnet insidens på 6,3 per 100 pasientår, som er i samme størrelsesorden som hypoglykemi ved diabetes tiltrengende intravenøs behandling med glukose.

## HVOR FARLIG ER AKUTT BINYREBARKSVIKT?

Det finnes ikke gode tall over dødelighet på grunn av akutt binyrebarksvikt. Nylig har vi hatt en gjennomgang av alle pasienter som er registrert med Addisons sykdom i Norge og som nå er døde. For hele populasjonen var det ingen overdødelighet, men blant dem som fikk diagnostisert sykdommen i ung alder var det en klar overdødelighet på grunn av Addisonkriser, infeksjoner og plutselig død (3). Det går ofte svært lang tid for mange pasienter å få stilt diagnosen Addisons sykdom; i en studie av norske pasienter med Addisons sykdom rapporterte 40% at de hadde symptomer i mer enn et halvt år og besøk hos flere leger før de fikk riktig diagnose (4). Rundt 60% av pasientene fikk diagnosen stilt ved akutt

sykehusinnleggelse. Når så mange bruker så lang tid på å få diagnosen stilt, og så mange blir så dårlige før de får diagnosen, er det ikke usannsynlig at en hel del pasienter dør av denne tilstanden uoppdaget.

## BEHANDLING AV AKUTT BINYREBARKSVIKT

Akutt binyrebarksvikt er en livstruende tilstand som må behandles raskt, og før diagnosen er bekreftet med hormonanalyser. Ved klinisk mistanke gis hydrokortison 100 mg hver 6. time; denne dosen er tilstrekkelig til å gi mineralkortikoid dekning. Like viktig er intravenøs tilførsel av isotont saltvann, både for å korrigere hypovolemi og natriummangel som følge av mangelen på mineralkortikoider. Pasienter med kjent binyrebarksvikt skal være utstyrt med hydrokortison (Solu-Cortef®) til intramuskulær injeksjon opplært til å sette dette ved tegn på Addisonkrise i påvente av videre legehjelp. De bør også ha en form for medisinsk nødbevis (Figur 2) som kan sikre at riktig akuttbehandling blir gitt av ambulansepersonell, legevakt og akuttmottak i sykehus. Pasienter med kjent binyrebarksvikt som blir akutt syke av ulike årsaker trenger kortikosteroider, og det er den behandlende leges ansvar å sørge for at dette blir gitt uten opphold. Det er et gjentakende problem at leger og sykepleiere som tar imot slike pasienter ikke gir hydrokortison som påkrevet til tross for at pasientene insisterer på dette (5).

**TABELL 1 SYMPTOMER OG TEGN VED PRIMÆR BINYREBARKSVIKT**

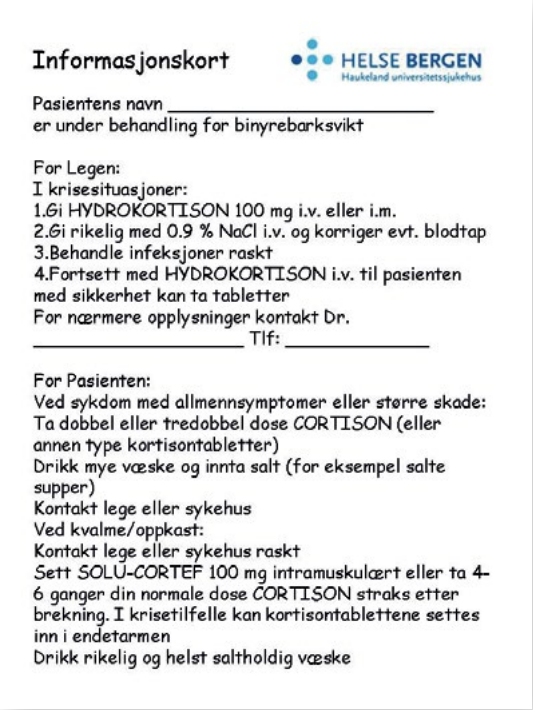
| | |
|---|---|
| **Symptomer** | |
| Slapphet | 95% |
| Nedsatt appetitt | 67% |
| Salthunger | 64% |
| Kvalme, oppkast, magesmerter | 62% |
| Svimmelhet | 56% |
| Muskel- eller leddverk | 40% |
| | |
| **Tegn** | |
| Hyperpigmentering | 74% |
| Vekttap | 73% |
| Lavt blodtrykk | 68% |

Prosenter angir andelen av pasienter som retrospektivt anga å ha hatt disse symptomene eller tegnene ved diagnosetidspunktet (4).

## DIAGNOSEN KAN STILLES I ETTERKANT

Behandling av mistenkt akutt binyrebarksvikt skal aldri vente til hormonanalyser foreligger. Hydrokortison har kort halveringstid, og selv om det er gitt store doser om kvelden vil en morgenprøve av kortisol og ACTH avsløre Addisons sykdom. Dersom det er tvil om diagnosen etter dette, eller om det er mistanke om sekundær binyrebarksvikt, kan dette avklares nærmere med Synacthentest (=syntetisk ACTH) og måling av aldosteron, renin og dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS). Ved påvist primær binyrebarksvikt analyseres for å bedømme om det foreligger antistoffer mot binyrebarken. Dersom diagnosen autoimmun Addisons sykdom bekreftes med positive 21-hydroksylase antistoff, er det sterkt ønskelig at pasienten inkluderes i det nasjonale registeret for Addisons sykdom ved Haukeland Universitetssykehus (www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/organspesifikke-autoimmune-sjukdommar), som inngår i det EU-finansierte forskningssamarbeidet Euradrenal (www.euradrenal.org). Dersom 21-hydroksylase antistoff er negative, er det indikasjon for videre utredning med CT binyrer med spørsmål om tuberkulose eller tumorsykdom, og eventuelt måling av ultralange fettsyrer med spørsmål om adrenoleukodystrofi ●

> Den dominerende utløsende årsaken til akutt binyrebarksvikt er infeksjoner



Informasjonskort

HELSE BERGEN
Haukeland universitetssjukehus

Pasientens navn _____
er under behandling for binyrebarksvikt

For Legen:
I krisesituasjoner:
1.Gi HYDROKORTISON 100 mg i.v. eller i.m.
2.Gi rikelig med 0.9 % NaCl i.v. og korriger evt. blodtap
3.Behandle infeksjoner raskt
4.Fortsett med HYDROKORTISON i.v. til pasienten med sikkerhet kan ta tabletter
For nærmere opplysninger kontakt Dr.
_____ Tlf: _____

For Pasienten:
Ved sykdom med allmennsymptomer eller større skade:
Ta dobbel eller tredobbel dose CORTISON (eller annen type kortisontabletter)
Drikk mye væske og innta salt (for eksempel salte supper)
Kontakt lege eller sykehus
Ved kvalme/oppkast:
Kontakt lege eller sykehus raskt
Sett SOLU-CORTEF 100 mg intramuskulært eller ta 4-6 ganger din normale dose CORTISON straks etter brekning. I krisetilfelle kan kortisontablettene settes inn i endetarmen
Drikk rikelig og helst saltholdig væske

Figur 2. Pasient-informasjonskort som utstedes til pasienter med binyrebarksvikt.


**Referanser**

1. Husebye ES 2001 Akutt binyrebarksvikt - diagnose og behandling. Tidsskr Nor Laegeforen 121:1260
2. Bleicken B, Hahner S, Ventz M, Quinkler M Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. Am J Med Sci 339:525-531
3. Erichsen MM, Løvås K, Fougner KJ, Svartberg J, Hauge ER, Bollerslev J, Berg JP, Mella B, Husebye ES 2009 Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. Eur J Endocrinol 160:233-237
4. Erichsen MM, Løvås K, Skinningsrud B, Wolff AB, Undlien DE, Svartberg J, Fougner KJ, Berg TJ, Bollerslev J, Mella B, Carlson JA, Erlich H, Husebye ES 2009 Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. J Clin Endocrinol Metab 94:4882-4890
5. Aas T 2010 Rapport fra Addison-pasientens verden. Tidsskr Nor Laegeforen:475

# Redusert nyrefunksjon og fremtidig risiko for svangerskapskomplikasjoner

I en oppfølgingsstudie av ca 3400 kvinner fant man ikke sammenheng ved eGFR 60-89 og påfølgende svangerskapskomplikasjoner generelt, men det var økt risiko om det i tillegg forelå hypertensjon. Hypertensjon bør mulig inkluderes i definisjonen av nyresvikt stadium 1 og 2.

John Munkhaugen, Medisinsk avdeling, St Olavs Hospital, Orkdal sjukehus

John Munkhaugen

Tidligere studier har vist at kvinner med kronisk nyresykdom stadium 3-5, dvs eGFR <60 ml/min/1,73m$^2$, har en betydelig økt risiko for å utvikle svangerskapskomplikasjoner[1-3]. Preeklampsi, hypertensjon, keisersnitt og forverring av nyrefunksjonen etter fødsel er rapportert hos mor, mens avkommene ofte blir født for tidlig eller for små i forhold til svangerskapsalderen (SGA). Forekomsten av mild redusert nyrefunksjon (eGFR 60-89 ml/min pr 1.73 m$^2$) i den generelle befolkningen er betydelig, men det er ikke kjent hvorvidt disse kvinnene har økt risiko for svangerskapskomplikasjoner[4,5].

> Mikro-albuminuri er en viktig prediktor for fremtidig hjerte-kar sykdom

## HUNT2 OG MEDISINSK FØDSELSREGISTER

Ved å koble HUNT 2 (1995-97) til Medisinsk Fødselsregister ønsket vi å se hvorvidt redusert nyrefunksjon (definert som eGFR alene eller i kombinasjon med henholdsvis mikroalbuminuri eller hypertensjon) var assosiert med risiko for fremtidige svangerskapskomplikasjoner[6]. Tvillingsvangerskap og kvinner som fødte i løpet av de første 9 månedene etter deltagelse i HUNT 2 ble ekskludert fra studien. Baseline eGFR ble beregnet ved å benytte MDRD formelen med standardiserte serum kreatinin verdier[7,8]. I HUNT 2 ble urin albumin-kreatinin-ratio målt hos alle med kjent hypertensjon og diabetes, samt et tilfeldig utvalg på 5 % (totalt ca 10 000). Manglende albuminverdier ble estimert ved hjelp av multippel imputasjon. Denne metoden benytter informasjon fra alle andre tilgjenglige variabler til prediksjon av de manglende albuminverdiene[9,10].

## MATERIALE

I løpet av 11 års oppfølging inkluderte vi 3405 kvinner og deres 5655 barn (i snitt 4,7 ± 2,5 år etter HUNT 2). Vi identifiserte 885 (17.7 %) svangerskap med vårt hovedutfall preeklampsi (n= 204), SGA (n = 537) eller preterm fødsel (n = 285). Gjennomsnittlig eGFR var 107,6 ± 19,4 ml/min/1,73m$^2$ ved baseline, og prevalensen av mikroalbuminuri var 3,2 %. Prevalensen av kronisk nyresykdom var 3,3 %, og stadium 1, 2 og 3 forekom hos henholdsvis 2,4 %, 0,8 % og 0,1 %. Ingen kvinner med stadium 4 eller 5 fødte barn i løpet av oppfølgingstiden. Tabell 1 viser svangerskapskomplikasjoner stratifisert etter kategorier av eGFR. Sammenlignet med kvinner med eGFR ≥90 var gjennomsnittlig svangerskapslengde signifikant lavere hos kvinner med eGFR i kategorien 60-74. Odds ratio for preterm fødsel i denne kategorien var 2,69 (95 % KI 1,38-5,24, P = 0,004). Vi fant ingen økt risiko for lav fødselsvekt, preeklampsi, keisersnitt, blødning hos mor, dystoci, for tidlig vannavgang, apgar skår ≤7, død fødsler eller medfødte misdannelser hos kvinner med eGFR i området 60-89.

**TABELL 1. SVANGERSKAPSKOMPLIKASJONER STRATIFISERT ETTER BASELINE EGFR**

| | eGFR (ml/min/1,73m2) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ≥90 | 75-89 | 60-74 | <60 |
| N (% av alle svangerskap) | 4656 (82,3) | 867 (15,3) | 126 (2,2) | 6 (0,1) |
| Gjennomsnittlig eGFR ± SD, ml/min/1.73m$^2$ | 113,0 ± 16,8 | 84,2 ± 4,0 | 71,1 ± 3,3 | 56,8 ± 3,6 |
| Gjennomsnittlig fødselsvekt ± SD, gram | 3611,1 ± 605,7 | 3602,8 ± 587,9 | 3505,1 ± 669,3 | 4054,7 ± 338,3 |
| Gjennomsnittlig svangerskaps-lengde ± SD, dager | 279,0 ± 14,9 | 278,9 ± 14,0 | 274,5 ± 18,8 | 284,4 ± 5,2 |
| For tidlig fødsel, % | 5,0 | 5,8 | 10,7 | 0,0 |
| SGA (z-skår <10 persentilen), % | 9,6 | 11,3 | 10,8 | 0,0 |
| Preeklampsi, % | 3,6 | 3,9 | 2,4 | 16,7 |
| Medfødte misdannelser, % | 2,1 | 2,0 | 4,0 | 0,0 |
| Keisersnitt, % | 3,6 | 3,9 | 2,4 | 16,7 |
| Planlagt | 4,7 | 4,8 | 2,4 | 0,0 |
| Akutt | 5,4 | 6,1 | 7,9 | 16,7 |
| Dystoci, % | 14,0 | 12,9 | 12,7 | 0,0 |
| For tidlig vannavgang, % | 4,1 | 4,2 | 4,0 | 0,0 |
| Blødning >500 ml, % | 7,5 | 7,5 | 11,1 | 0,0 |
| Apgar skår <7 etter 5 minutter, % | 0,9 | 0,6 | 2,4 | 0,0 |

I figur 1 ser vi imidlertid at risikoen for det kombinerte utfallet preeklampsi, SGA eller preterm fødsel øker kontinuerlig fra 0,20 til 0,27 med fallende eGFR, men økningen var ikke statistisk signifikant før eGFR var 0,65 eller lavere. Kvinner med både redusert nyrefunksjon og hypertensjon hadde en betydelig økt risiko for preeklampsi, SGA eller preterm fødsel (Tabell 2). Sammenlignet med normotensive kvinner med eGFR >90, var odds ratio henholdsvis 2,58 (95 % KI 1,40-4,75, P < 0,001) og 10,09

(95 % KI 2,38-42,87, P < 0,001) hos hypertensive kvinner med eGFR på 75-89 og 60-74. Vi fant også en signifikant biologisk interaksjon mellom redusert eGFR og hypertensjon på 2,23 (95 % KI 1,35-3,10, P < 0,001). I denne studien fant vi ingen sammenheng mellom mikroalbuminuri alene, eller i kombinasjon med redusert eGFR, og svangerskapskomplikasjoner.

**TABELL 2. ODDS RATIO FOR PREEKLAMPSI, SGA ELLER PRETERM FØDSEL STRATIFISERT ETTER NYREFUNKSJON OG BLODTRYKK**

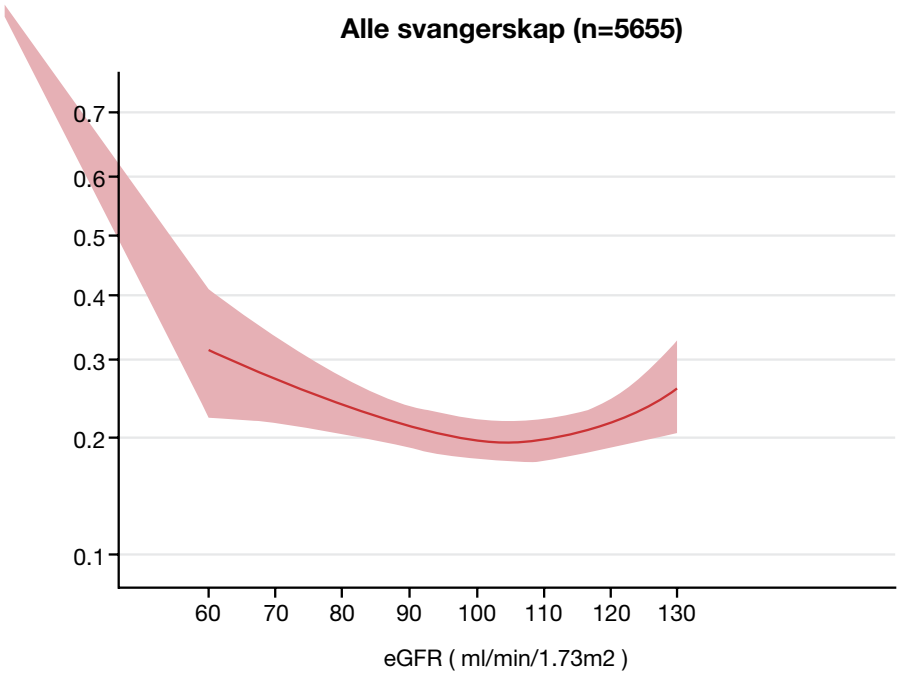
| | Odds ratio (95 % KI, P-verdi) | |
|---|---|---|
| | eGFR ≥90 | eGFR <90 |
| BT <140/90 mmHg | 1,0 (ref) (n=4352 ) | 1,18 (0,85-1,63, P = 0,31) (n=906) |
| BT ≥140/90 mmHg eller behandlet | 1,82 (1,12-2,97, P = 0,015) (n=304) | 4,24 (1,89-9,50, P < 0,001) (n=93) |
| | Biologisk interaksjon = 2,23 (1,35-3,10, P < 0,001) | |

Estimatene er justert for mors alder, paritet, oppfølgingstid, tidligere preeklampsi, preterm fødsel eller SGA, BMI, diabetes, røyking, hjerte-karsykdom hos mor, hjerte-karsykdom i familien og utdanning.

## DISKUSJON

Hovedfunnene i dette arbeidet er at kvinner med eGFR i området 60-89 ml/min/1.73m$^2$ ikke hadde økt risiko for fremtidige svangerskapskomplikasjoner med unntak av risikoen for preterm fødsel som økte 2 til 3 ganger. Vi fant imidlertid en sterk økt risiko for preeklampsia, SGA eller preterm fødsel når kvinner med redusert eGFR også hadde hypertensjon. Videre fant vi en signifikant biologisk interaksjon mellom redusert eGFR og hypertensjon, noe som betyr betydelig økt risiko for svangerskapskomplikasjoner hos kvinner med begge disse risikofaktorene. Prevalensen av kronisk nyresykdom i denne populasjonen har tidligere vært ukjent. Vi fant en prevalens på 3,3 % i denne studien, noe som ligger nært opptil den aldersjusterte prevalensen i den generelle befolkning[4,5]. Vi bekreftet også tidligere antagelser om at alvorlig nyresykdom er svært sjelden hos kvinner som føder barn ettersom ingen av de nesten 5700 svangerskapene forkom hos kvinner med kronisk nyresykdom stadium 4 eller 5. Fertiliteten er imidlertid sterkt redusert hos disse kvinnene, og tidlige aborter forekommer hyppig[11]. Vi fant en betydelig andel kvinner med eGFR i området 60-89 ml/min/1.73m$^2$ (18 %), og det er derfor et gledelig funn at de aller fleste av disse kvinnene ikke har økt risiko for fremtidig svangerskapskomplikasjoner. Det var overraskende at mikroalbuminuri alene eller i kombinasjon med redusert eGFR ikke var assosiert med økt risiko. Det var imidlertid svært få kvinner med mikroalbuminuri som fødte barn, og usikkerheten i estimatene ble derfor stor. Mikroalbuminuri er en viktig prediktor for fremtidig hjerte-kar sykdom[12,13], og risikofaktorer for hjerte-kar sykdom er også nylig vist å være assosiert med preeklampsi[14]. Den glomerulære filtrasjonsraten er i dag det klart beste enkeltmålet på nyrefunksjonen, men i de tidlige stadier av kronisk nyresykdom skal også andre tegn på nyresykdom som proteinuri, hematuri, radiologiske eller histologiske være tilstede. I retningslinjene fra K/DOQI ble det også diskutert hvorvidt høyt blodtrykk skulle inkluderes i definisjonen av kronisk nyresykdom stadium 1 og 215. Vår studie støtter denne tanken ettersom vi finner en sterk og synergistisk risiko for svangerskapskomplikasjoner hos kvinner med både redusert eGFR og hypertensjon. Det bør vurderes om slike kvinnene skal følges opp også etter fødselen med tanke på fremtidig hjerte-kar risiko, samt ved planlegging av evt. nye svangerskap for å hindre ytterligere reduksjon i nyrefunksjonen ●

For referanseliste, kontakt forfatteren




Figur 1. Risko for preeklampsi, SGA eller preterm fødsel som kontinuerlig funksjon av eGFR. Modellen som benytter fraksjonerte polynomer med 95 % KI (skravert området) er justert for mors alder og paritet.

# Preeklampsi er assosiert med økt risiko for nyresykdom

Svangerskapskomplikasjoner gir økt risiko for terminal nyresvikt (ESRD), og risikoen øker med antall svangerskap med preeklampsi. De har begge sammenfallende risikofaktorer, udiagnostisert nyresvikt kan forekomme, og preeklampsi kan forårsake nyreskade.

Bjørn Egil Vikse, Medisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus og Institutt for indremedisin, UiB

Bjørn Egil Vikse

## BAKGRUNN

Tidligere studier har vist at kvinner som har hatt preeklampsi har økt risiko for hjerte-kar sykdom[1]. En studie fra HUNT-materialet viste at høyt blodtrykk er en viktig prediktor for preeklampsi i senere svangerskap[2] og andre studier har vist at kvinner som har hatt preeklampsi har mer hypertensjon, overvekt, metabolisk syndrom og endotel dysfunksjon enn kvinner som ikke har hatt preeklampsi. To mindre studier har også vist at 20-40 % av kvinner som har hatt preeklampsi har mikroalbuminuri circa 5 år senere, i motsetning til kun 2 % av kvinner som ikke hadde preeklampsi[3,4]. For to år siden publiserte vi en studie i Journal of American Society of Nephrology som viste at preeklampsi var en viktig risikofaktor for senere å få utført en nyrebiopsi, og preeklampsi var omtrent like sterk risikofaktor for de ulike diagnosene ved nyrebiopsi[5].

## PREEKLAMPSI OG NYRESVIKT – PUBLISERT I NEJM

Ved å koble data fra Medisinsk Fødselsregister, Norsk Nefrologiregister og Dødsårsaksregisteret, ønsket vi å undersøke om preeklampsi også var risikofaktor for utvikling av terminal nyresvikt (ESRD)[6]. Vi inkluderte alle kvinner som fødte sitt første barn i Norge mellom 1967 og 1991 og fulgte disse kvinnene opp med tanke på utvikling av ESRD. Totalt inkluderte vi da 570.000 kvinner hvorav 477 utviklet ESRD etter en gjennomsnittlig oppfølgningstid på 17 år. Etter 38 års oppfølgning hadde 0,17 % av alle kvinner utviklet ESRD.

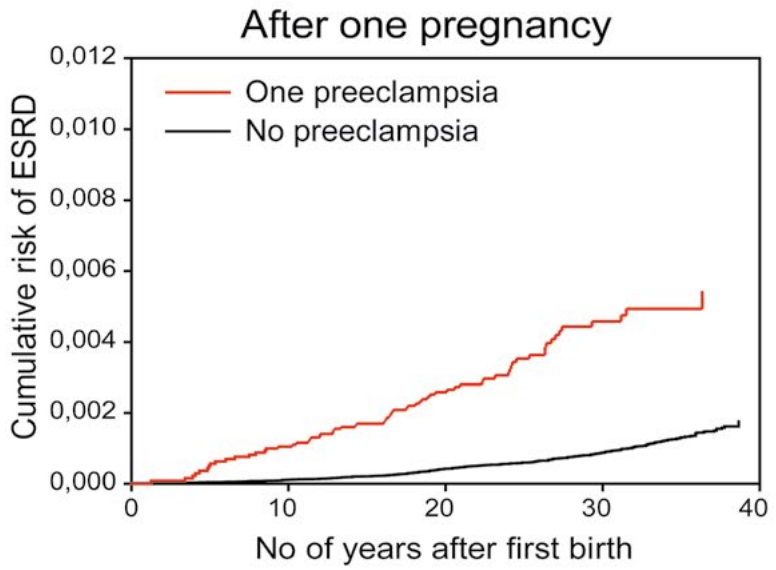
Blant kvinner som hadde vært gravide minst en gang, var preeklampsi i det første svangerskapet assosiert med en relativ risiko (RR) på 4,7 (95 % konfidensintervall 3,6-6,1). Blant kvinner som hadde vært gravide minst to ganger, var preeklampsi i det første svangerskapet assosiert med en RR på 3,2 (2,2-4,9), preeklampsi i det andre svangerskapet var assosiert med en RR på 6,7 (4,3-10,6) og preeklampsi i begge svangerskapene var assosiert med en RR på 6,4 (3,0-13,5). Blant kvinner som hadde vært gravide minst tre ganger, var preeklampsi i et svangerskap assosiert med en RR på 6,3 (4,1-9,9) og preeklampsi i to eller flere svangerskap var assosiert med en RR 15,5 (7,8-30,8). Kvinner som fødte barn med lav fødselsvekt eller kort svangerskapsvarighet hadde høyere risiko for ESRD. Resultatene var relativt uendrete selv etter justering for svangerskaps-relaterte faktorer og eksklusjon av kvinner som hadde nyresykdom, revmatisk sykdom, essensiell hypertensjon og diabetes mellitus før svangerskapet.

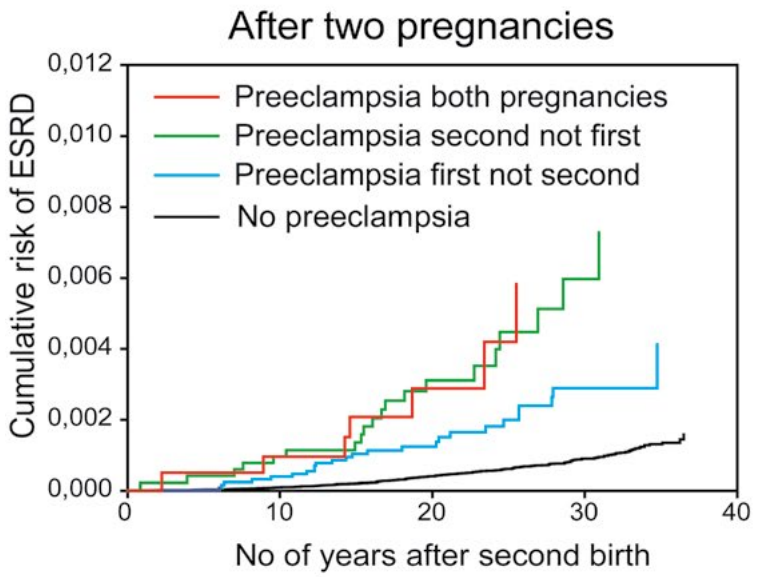
## KONKLUSJON OG VIDERE TANKER

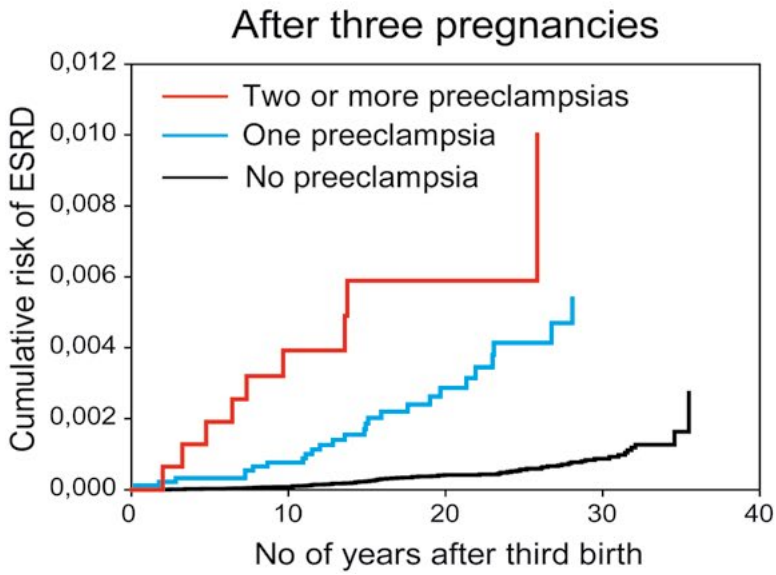
Preeklampsi virker altså å være sterkt assosiert med senere utvikling av nyresykdom og assosiasjonen virker å være sterkere enn hva som er vist for hjerte-kar sykdom. Det er uklart hvorfor preeklampsi er så sterkt assosiert til nyresykdom men vi har tre hovedteorier som må undersøkes nærmere:

1) Risikofaktorer for preeklampsi og nyresykdom er like, for eksempel hypertensjon, overvekt, endotel dysfunksjon etc. Disse vil derfor både gi preeklampsi og nyresykdom.
2) Ikke erkjent nyresykdom til stede før svangerskapet forverres av et svangerskap komplisert av hypertensjon, og kvinnene får økt risiko for senere nyresykdom. Det er godt mulig at nyresykdommen ofte ikke erkjennes før mange år senere. Det er for eksempel vist at 5 % av antatt nyrefriske har IgA nedslag i glomeruli[7], og det er nok en glidende overgang mot mer uttalt nyresykdom.
3) Preeklampsi kan direkte forårsake varig nyreskade. For eksempel er glomerulær endoteliose omfattende ved preeklampsi, og det er godt mulig at denne gir vedvarende arrforandringer. At så mange som 20-40 % av kvinner med preeklampsi har mikroalbuminuri senere støtter en slik teori.

Vi er nå i gang med planlegging av videre studier for å kartlegge assosiasjoner mellom svangerskapsrelaterte faktorer og nyrsykdom nærmere. Vi skal også gjøre oppfølgningsstudier av kvinner som har hatt preeklampsi for å forsøke å kartlegge mekanismene videre.




Kumulativ risiko for ESRD etter preeklampsi, sammenliknet med fravær av preeklampsi. Separate kurver for om kvinnen har hatt 1, 2 eller 3 svangerskap.

> Preeklampsi virker altså å være sterkt assosiert med senere utvikling av nyresykdom og assosiasjonen virker å være sterkere enn hva som er vist for hjerte-kar sykdom

**PASIENTOPPFØLGING**

På bakgrunn av vår studie og andre studier som har vist økt risiko for hjerte-karsykdom hos kvinner med preeklampsi, samt at kvinner som har hatt preeklampsi har økte risikofaktorer for hjerte-karsykdom senere, har vi valgt å anbefale at kvinner som har hatt preeklampsi har oppfølgning hos fastlegen sin med tanke på intervensjon for overvekt, røyking, blodtrykk og dyslipidemi. Det er et langt tidsvindu mellom preeklampsi og klinisk sykdom, og kun mindre intervensjoner vil kunne gi betydelig forebyggende gevinst. Ingen studier har imidlertid studert om en slik kontroll vil være regningssvarende ●

**Referanser**

1. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. BMJ 2001;323(7323):1213-7.
2. Magnussen EB, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI, Salvesen KA, Davey Smith G, Romundstad PR. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study. BMJ 2007;335(7627):978.
3. Bar J, Kaplan B, Wittenberg C, et al. Microalbuminuria after pregnancy complicated by pre-eclampsia. Nephrol Dial Transplant 1999;14(5):1129-32.
4. Nisell H, Lintu H, Lunell NO, Mollerstrom G, Pettersson E. Blood pressure and renal function seven years after pregnancy complicated by hypertension. Br J Obstet Gynaecol 1995;102(11):876-81.
5. Vikse BE, Irgens LM, Bostad L, Iversen BM. Adverse perinatal outcome and later kidney biopsy in the mother. J Am Soc Nephrol 2006;17(3):837-45.
6. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. N Engl J Med 2008;359(8):800-9.
7. Waldherr R, Rambausek M, Duncker WD, Ritz E. Frequency of mesangial IgA deposits in a non-selected autopsy series. Nephrol Dial Transplant 1989;4(11):943-6.

# Nye retningslinjer for behandling av atrieflimmer

Det viktigste i ESC/EHRA retningslinjer 2010 er at Gråsonen for antikoagulasjon CHADS2-skår 1 utdypes med hensyn til alder (65-75 år), kjønn (kvinne) og karsykdom Dronedaron er anbefalt som nytt rytmestabiliserende medikament. Hvilepuls opptil 110/min kan tåles hvis pasienten har det bra. Kateterablasjon kan vurderes som første behandlingsvalg i noen tilfeller, men vanligvis først når medikamentbehandling ikke er bra nok.

Knut Gjesdal, Hjertemedisinsk avdeling, Oslo Universitetssykehus Ullevål

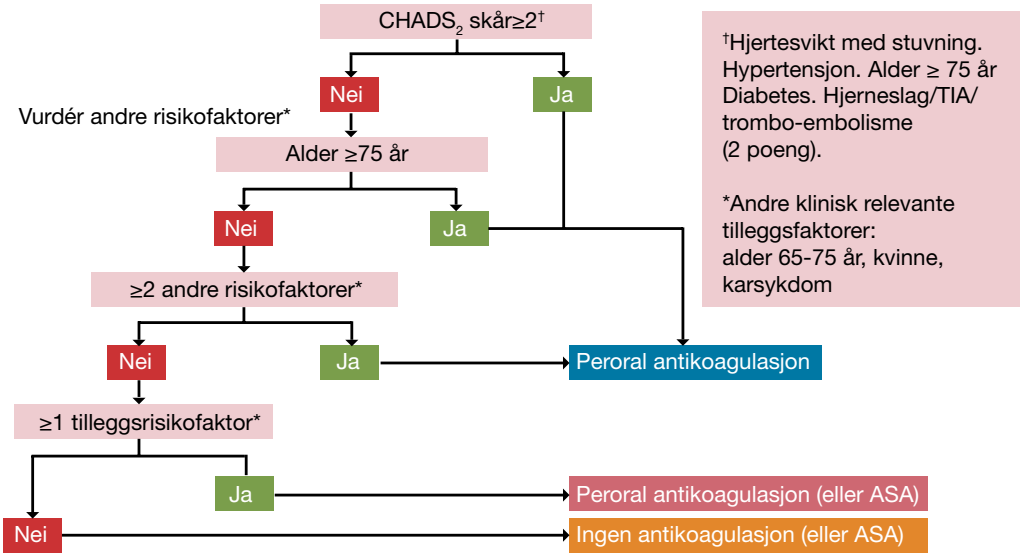
Knut Gjesdal

I høst kom nye retningslinjer om atrieflimmer (AF) fra ESC og EHRA (European Society of Cardiology, European Heart Rhythm Association) (1). Atrieflimmer rammer fortrinnsvis eldre, i løpet av livet ca ¼ av oss alle. Insidens og prevalens har økt gjennom de siste årtier, likeså antallet sykehusinnleggelser. Dødeligheten per år er 50-100% høyere ved AF enn hos pasienter i sinusrytme, og noe, men ikke alt av dette tilskrives økt komorbiditet ved AF. Også innleggelser i sykehus er økende. Ca 20% av alle hjerneslag tilskrives AF, og dessuten er demensforekomsten økt.

| RISIKOFAKTOR | SKÅR |
|---|---|
| Hjertesvikt med stuvning/VV dysfunksjon | 1 |
| Hypertension | 1 |
| Alder ≥75 | 2 |
| Diabetes mellitus | 1 |
| Hjerneslag/TIA/tromboembolisme | 2 |
| Karsykdom[a] | 1 |
| Alder 65-74 | 1 |
| Kjønn (i,e, kvinne) | 1 |
| **Maksimalt skår** | **9** |

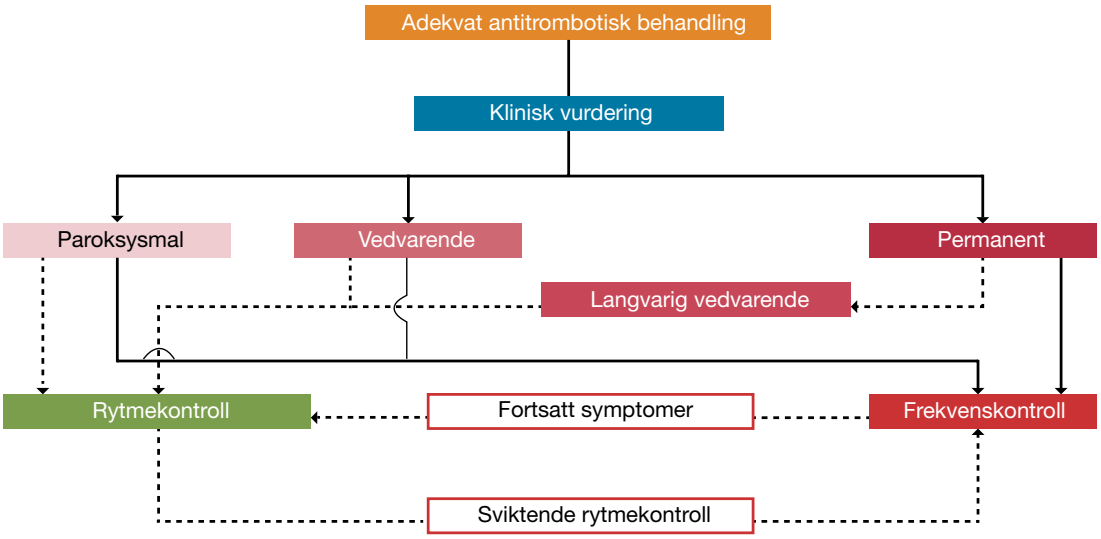
Figur 1. CHA2DS2-VASc skår: Ved to poeng bør warfarin brukes.

## Vurdering av blodfortynning




Figur 2. Flytskjema for strategivalg mellom rytme- eller frekvenskontroll.

# Frekvens- og rytmekontroll




Figur 3. Flytskjema for medikamentvalg ved rytmekontroll av atrieflimmer. Medikamentene er i alfabetisk rekkefølge.

## TROMBOEMBOLISME-FAREN

Tromboembolisme-faren er den største trussel, som reduseres av warfarin og nye antikoagulantia som snart blir godkjent også i Norge. Blødningsfaren gjør at vi bare behandler de som har høy risiko beregnet som CHADS2-skår. Ett poeng gis for C for Cardiac failure, H for Hypertension, A for Age (75+), D for Diabetes, og to poeng for S for stroke eller annen embolisme. Skår på 0 tilsier ikke antikoagulasjon, mens 2+ skal behandles. Det nye i retningslinjene er at når skår blir 1, bør en findele med tilleggspoeng for karsykdom (V), alder (A 65-75 gir 1 poeng, 75+ gir 2) og kjønn (S for sex, kvinner får 1 poeng). Dette gir CHA2DS2-VASc skår, og ved to poeng her, bør warfarin brukes.

ASA's rolle er tonet ned, men kan brukes ved CHADS2 ett poeng med eller uten ett tilleggspoeng fra –VASc. Det er stadig slik at permanent og anfallsvis flimmer (og flutter) vurderes likt med hensyn til antikoagulasjon. HAS-BLED er et skåringssystem som er lansert for å kvantitere blødningsfaren under behandling. H står for hypertensjon, A for abnorm lever eller nyrefunksjon (ett poeng for hver), S for tidligere slag, B for tidligere blødning, L for labil INR, E for elderly (65+), D for drugs og alkohol (ett poeng hver). Det gir en skala fra 0-9 poeng. Foreløpig er ikke dette så nyttig ettersom behandlingsgevinsten ved antikoagulasjon overstiger faren selv i høyrisikogruppene or blødning. Men når de dyre nye antikoagulasjonsmidlene kommer som ikke krever INR-måling og gir mindre blødninger, er det tenkelig at myndighetene bare vil dekke behandlingskostnadene ved CHADS2- og HAS-BLED-skår over en terskelverdi.

## TRINN I ATRIEFLIMMERUTVIKLINGEN

AF begynner som regel med sjeldne, kortvarige selvbegrensede anfall som etter hvert kommer oftere og varer lengre. I denne fasen brukes ofte "pill in the pocket"-strategi med selvadministrert flekainid initiert i sykehus. Så kommer den vedvarende flimmer hvor medikament eller elektrokonvertering trengs for omslag og etter hvert for å beholde sinusrytmen. I denne fasen må en stadig revurdere strategien med hensyn på frekvens- eller rytmekontroll. Flimmeren er permanent når den har vart utover et år og det ikke er planer om å konvertere, men retningslinjene nå tar inn en ny fase "langvarig vedvarende" som uttrykk for at kateterablasjon eller kirurgi av og til kan vende også denne situasjonen.

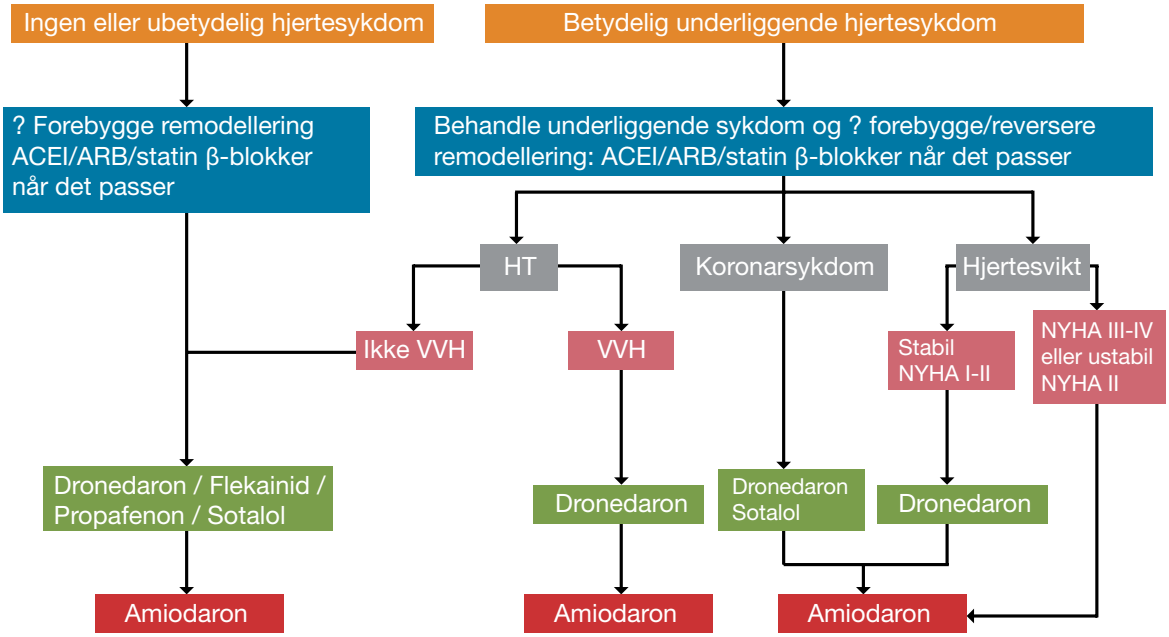
## FREKVENS- ELLER RYTMEKONTROLL

Ved nyoppstått eller paroksystisk AF tilstrebes alltid sinusrytme.
Er AF vedvarende, forsøker en gjerne konvertering noen ganger, etter hvert kombinert med medikamenter eller kateterablasjon for å hindre tilbakefall (2). AFFIRM-studien viste imidlertid at det gikk like godt (eller like dårlig) for pasienter hvor man satset på rytme- som på frekvenskontroll. Studien har mange svakheter, men gir grunnlag for at man kan nøye seg med frekvenskontroll av flimmeren hos pasienter som er fornøyde med det. Hvis pasientene derimot er plaget av sin flimmer, bør man gjøre mer for å bevare sinusrytmen. En hovedgrunn til at det kan gå dårlig for de som satser på rytmekontroll, er at medikamentene som brukes ofte fungerer dårlig (sotalol), gir bivirkninger (sotalol, amiodaron) eller er direkte farlige gitt til feil eller dårlig oppfulgte pasienter (flekainid, sotalol, amiodaron). Nye medikamenter (dronedaron og snart konverteringsmedisinen vernakalant) og bedre resultater ved kateterablasjon kan endre dette bildet.

## NYTT MEDIKAMENT DRONEDARON

Mange kontrollerte kliniske studier ligger bak dronedaron som rytmestabiliserende medisin. Det likner amiodaron, men har vesentlig mindre bivirkninger og elimineres raskt ved seponering. Amiodaronets overføl-

# Valg av anti-arytmisk medikament ved ulik bakgrunnssykdom




Figur 4. Moderat intens frekvenskontroll med hvilepuls <110/min er greit når alt er bra.

> Ved nyoppstått eller paroksystisk atrieflimmer tilstrebes alltid sinusrytme

somhet for sollys er borte, likeså tyreoideaproblemer, corneanedslag og den sjeldne, men fryktede lungefibrosen. S-kreatinin øker noe når man tar dronedaron, og i en studie hos hjertesviktpasienter førte det til at ACEI- og ARB-dosene ble redusert og dødeligheten gikk opp. Økningen i s-kreatinin skyldes imidlertid ikke at nyrefunksjonen svekkes, og tilsier ikke dosereduksjon av ACEI/ARB. Foreløpig frarådes likevel medisinen ved nyoppstått eller ukontrollert hjertesvikt. De nye retningslinjene gir dronedaron en tidlig og bred plass i flimmerbehandlingen. I Norge må vi foreløpig søke individuell refusjon for dronedaron, begrunnet med at minst én annen rytmemedisin har sviktet eller ikke blir tålt. Effekten av dronedaron ved AF er på ca 2/3 av amiodaronets, så fremdeles er amiodaron en aktuell medisin, særlig ved samtidig hjertesykdom.

## KATETERABLASJON

Dette er sjelden et kurativt inngrep, men de fleste pasienter blir kvitt flertallet av sine anfall, som også ofte blir mildere. Resultatene er best ved paroksystisk AF, men selv langvarig permanent AF kan hjelpes. Retningslinjene nå åpner for at kateterablasjon kan være første behandlingsvalg i spesielle tilfeller. Ved inngrepet er det et par prosent betydelige komplikasjoner som tambonade, tromboembolisme og øsofagusskade, og ofte kreves gjentatt prosedyre for å få suksess. Ikke sjelden får pasienten etter inngrepet ny arytmi i form av venstresidig terapiresistent atrieflutter. Hos de fleste bør derfor ablasjon fortsatt bare gjøres når medikamentell rytmekontroll svikter. I Norge har vi underkapasitet på behandlingen og lang venteliste, og det er å håpe at vi ruster opp hjemme fremfor at vi eksporterer penger og kompetansebygging og importerer komplikasjoner, behandlingssvikt og MRSA.

## STRENG ELLER MODERAT FREKVENSKONTROLL

Før skulle man alltid tilstrebe hvilepuls 60-80/min og puls <110/min ved moderat anstrengelse, om nødvendig med bruk av β-blokker, Ca2+antagonist og/eller digitalis. Dette gir god beskyttelse mot frekvensutløst hjertesvikt (takykardiomyopati), men hos mange reduseres den fysiske yteevnen og livskvaliteten av behandlingen. Nå er resultatene av RACE II-studien implementert i retningslinjene, idet en kan akseptere hvilepuls helt opp til 110/min forutsatt at pasienten har det bra og følges opp. Ved behov innskjerpes frekvenskontrollen ●

**Litteratur**

1. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Europace. 2010;12:1360-420.
2. Gjesdal K. Hjertearytmier. Norsk Legemiddelhåndbok for helsepersonell 2010 (red T Fjeldstad) s 316-28. ISBN: 978-82-90732-10-8. www.legemiddelhandboka.no

# Små lymfocyttkloner og klinisk sykdom

Sykdommer med ekspansjon av monoklonale celler er ofte kreftsykdommer der tumormanifestasjoner, slik som volumeffekt, vevsskade og organkompromittering, er avgjørende for patogenese og klinikk. Dersom de klonale cellene er immunkompetente, kan små cellekloner som ikke gir noen tumoreffekt, likevel være sterkt patogene. Kronisk kuldeagglutininsykdom (CAD) er en B-lymfocyttmediert sykdom med slik patogenese, mens storcellet granulær lymfocyttleukemi (LGL-leukemi) er et eksempel på at også små T-cellekloner kan gi uttalte kliniske manifestasjoner uten egentlige neoplastiske fenomener.

Sigbjørn Berentsen, Medisinsk klinikk, Haugesund sjukehus, e-post: sigbjorn.berentsen@haugnett.no

Sigbjørn Berentsen

Ved neoplastiske hematologiske sykdommer som myelomatose og non-Hodgkins B-cellelymfomer er de egentlige tumormanifestasjonene av sentral betydning, men noen få kliniske manifestasjoner er immunologisk mediert selv ved disse typiske kreftsykdommene. Ved andre klonale sykdommer mangler tumoreffekten helt, og alle kliniske manifestasjoner skyldes at cellene er immunkompetente (Figur 1). Merlini og Stone ga i 2006 en klassisk beskrivelse av dette fenomenet under tittelen "Dangerous small B-cell clones".[1] Tabell 1 gir en oversikt over slike tilstander. De er enkeltvis uvanlige, men er underdiagnostisert[2,3] og stiller krav til klinisk årvåkenhet og kjennskap til sykdomsgruppen for å oppdages. Som eksempler omtales her en B-celle- og en T-cellemediert sykdom innen denne gruppen.

**TABELL 1. SYKDOMMER FORÅRSAKET AV SMÅ LYMFOCYTTKLONER**

**B-lymfocytter**
- Avleiring av monoklonale lette Ig-kjeder
  - AL-amyloidose (primær amyloidose)
  - Light chain deposition disease
- IgM-relaterte sykdommer (IgM-RD)
  - IgM-relatert nevropati
  - Kryoglobulinemi type 1 og 2
  - Primær kronisk kuldeagglutininsykdom (CAD)
  - IgM-relatert amyloidose

**T-lymfocytter**
- Storcellet granulær lymfocytt(LGL)-leukemi

**TABELL 2. AUTOIMMUNE HEMOLYTISKE ANEMIER**

**Varmeantistofftype**
- Primær
- Sekundær

**Kuldeantistofftype**
- Kronisk kuldeagglutininsykdom (CAD)
  - Primær
  - Sekundær
- Akutt, infeksjonsassosiert AIHA
- Paroksystisk kuldehemoglobinuri

## KRONISK KULDEAGGLUTININSYKDOM

### Immunpatogenese og klinikk

Autoimmun hemolytisk anemi er en samlebetegnelse for flere ulike sykdommer (Tabell 2), og kronisk kuldeagglutininsykdom (CAD) er en av disse.[4] Autoantistoffet ved CAD er vanligvis et IgM kappa[5] og fungerer som kuldeagglutinin, dvs. agglutinerer røde blodceller ved lavere temperatur enn normal sentral kroppstemperatur. Klinisk sykdom oppstår dersom kuldeantistoffets såkalte termale amplitude er høy nok til at agglutinasjon skjer ved temperaturer som ordinært forekommer i den perifere sirkulasjonen. Antigen-antistoffkomplekset som dannes på erytrocyttoverflaten, initierer en komplementmediert hemolyse som i hovedsak foregår ekstravasalt i leveren.[6,7]

De viktigste diagnostiske kriteriene er kronisk hemolyse, kuldeagglutinintiter ≥ 64 i en serumprøve som har holdt 37°C fra taking til avpipettering, og positiv direkte antiglobulintest (DAT) for komplementprotein C3d. Videre utredning er omtalt andre steder i litteraturen.[4,7] I et populasjonsbasert materiale var median hemoglobinverdi 8,9 g/dL (spredning: 4,5-15,0).[2] Ca. 90% av pasientene har kuldeinduserte sirkulatoriske symptomer, som kan variere fra lett akrocyanose til invalidiserende Raynaud-fenomener.
Om lag halvparten blir på et eller annet tidspunkt vurdert som transfusjonstrengende, og minst to tredeler får akutt forverring av hemolysen ved febril sykdom.[2,8] Rundt 70% av norske CAD-pasienter har forsøkt medikamentell behandling.[2] Hos et flertall er derfor CAD ikke en "indolent" sykdom med hensyn til kliniske manifestasjoner og livskvalitet.

### Klonalitet

Monoklonalt immunglobulin kan påvises ved serumelektroforese med immunfiksasjon hos 90% av pasientene under forutsetning av korrekt prøvehåndtering.[2,7] Hos en like stor andel kan klonal ekspansjon av kappa-positive B-lymfocytter påvises ved væskestrømscytometrisk immunfenotyping i beinmargsaspirat.[2]

Histologiske beinmargsfunn forenlig med non-Hodgkins B-cellelymfom finnes hos 75%. Den hyppigst rapporterte undergruppen er lymfoplasmacytisk lymfom (hos 50%), og den nest hyppigste er marginalsonelymfom.2 Det innebærer at nær 50% av pasienter med primær CAD har både

monoklonalt IgM i serum og lymfoplasmacytisk lymfom i beinmarg, dvs. Waldenströms makroglobulinemi. Hos mange av de øvrige pasientene vil man klassifisere sykdommen som en IgM-relatert tilstand (IgM-related disorder). I realiteten dreier det seg om et kontinuerlig spektrum heller enn to atskilte grupper.

Foreløpige resultater fra en ny studie av beinmargsbiopsier fra over 30 CAD-pasienter viser imidlertid et mer ensartet histologisk bilde enn tidligere antatt, og det ser ut til at morfologiske, immunologiske og molekylære funn verken passer helt med lymfoplasmacytisk lymfom eller marginalsonelymfom. Det er derfor mulig at lymfoproliferasjonen ved primær CAD representerer en egen histopatologisk entitet.[9]

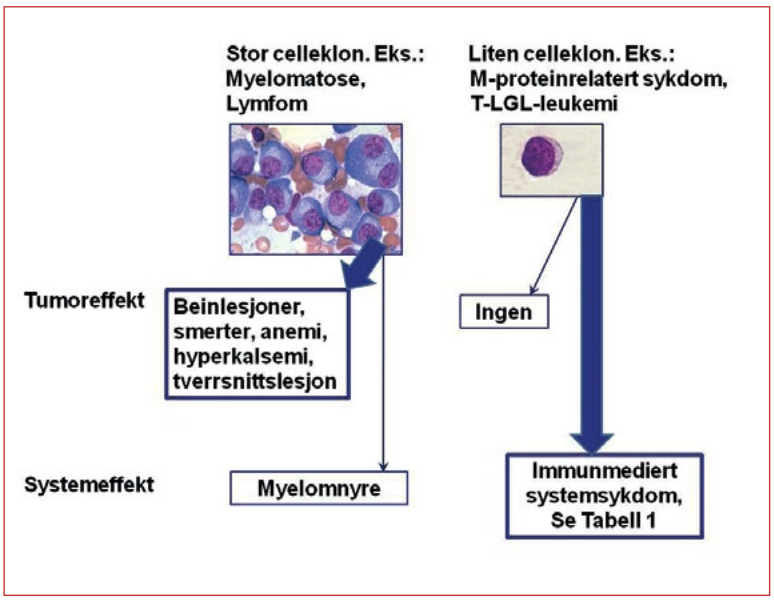
> Om lag 50% av pasientene med T-LGL-leukemi blir vurdert som ikke behandlingstrengende

### Behandling

Ikke-medikamentell behandling går ut på å unngå avkjøling, særlig av ansikt og ekstremiteter. Mange opplever forbigående bedring under opphold i varme strøk, men sterkt symptomgivende sykdom forekommer også der. Den ikke-medikamentelle behandlingen er dårlig vitenskapelig dokumentert. Vår kliniske erfaring er at den synes å ha en reell, men relativt beskjeden effekt. Transfusjon kan gis under forutsetning av at visse forsiktighetsregler følges.[4,7]

En del typer medikamentell behandling har enten ingen effekt eller gir partiell respons hos mindre enn 15-20%. Dette gjelder kortikosteroider, azatioprin og monoterapi med interferon-alfa, alkylerende cytostatika eller kladribin.[2] Slik behandling bør derfor ikke brukes. Splenektomi er ikke indisert, da erytrocyttdestruksjonen foregår i leveren.

Erkjennelsen av at primær CAD er en klonal B-cellesykdom har ført til utprøving av behandling rettet mot den patologiske celleklonen. Monoterapi med rituximab ga i to prospektive, ikke-randomiserte studier partiell respons hos 50-55% av pasientene.[10,11] Komplette remisjoner forekom sjelden, og median remisjonsvarighet var 11 måneder. I en nylig publisert prospektiv, ikke-randomisert studie av kombinasjonsbehandling med rituximab og fludarabin oppnådde hele 76% av pasientene remisjon, herav komplett remisjon hos 21%.[12] Estimert median remisjonsvarighet var mer enn 66 måneder, og remisjon ble oppnådd også hos pasienter som ikke hadde hatt effekt av rituximab monoterapi. Kombinasjonsbehandlingen er dermed vist å være svært effektiv, men hematologiske bivirkninger, særlig nøytropeni, forekom hyppig. Det bør gjøres en individuell avveiing av fordeler mot ulemper før slik kombinasjonsbehandling startes.12




Figur 1. To ulike typer patogenese ved klonal lymfoproliferativ sykdom[1].

## STORCELLET GRANULÆR LYMFOCYTTLEUKEMI

### Hematologiske karakteristika

Bilde 1 viser store granulære lymfocytter (large granular lymphocytes, LGL-celler). Hos friske personer utgjør LGL-celler 10-15% av de mononukleære cellene i blodet, gjerne rundt 0,2 x $10^9$/L. Verdier over 0,5 x $10^9$/L regnes som sikkert patologisk. Ved storcellet granulær lymfocyttleukemi (LGL-leukemi) kan de klonale LGL-cellene være enten T-lymfocytter eller naturlige drepeceller (NK-celler).[3,13,14] NK-celleformen er aggressiv og ekstremt sjelden, og bare T-celleformen blir omtalt her.

Om lag 70% av pasienter med T-LGL-leukemi har nøytropeni. Relativ eller absolutt lymfocytose er karakteristisk. Anemi og/eller trombocytopeni er rapportert med varierende frekvens. Væskestrømscytometri i perifert blod og beinmarg viser ekspansjon av celler med immunfenotype $CD3^+$,$CD8^+$,$CD16^+$,$CD57^+$.[15] Polyklonal økning av slike celler forekommer imidlertid som et reaktivt fenomen, og for å stille diagnosen LGL-leukemi må monoklonalitet påvises. Dette kan gjøres ved å lete etter klonale cytogenetiske avvik eller påvise klonalitet av T-cellereseptoren, vanligvis ved hjelp av PCR-metodikk eller væskestrømscytometri.[3,15]

Da mengden av klonale celler kan være liten, er de histologiske beinmargsfunnene noen ganger ukarakteristiske og lite framtredende, og beinmargsbiopsi gir ikke alltid diagnosen.[16,17] Det har vært beskrevet histologiske karakteristika som kan komme til å bedre sensitiviteten av histopatologisk diagnostikk.[17] Det er sjelden man finner så stor infiltrasjon av LGL-celler i beinmargen at det i seg selv skulle gi produksjonssvikt, og man antar at nøytropenien, trombocytopenien og anemien oftest er immunologisk betinget.

### Klinikk og assosierte sykdommer

T-LGL-leukemi er en symptomfri tilstand hos 30-50% av pasientene.[3,13,18] Splenomegali er rapportert hos 20-25%.[3,18] Alle andre sykdomsmanifestasjoner, cytopenier medregnet, er i hovedsak immunologisk, ikke direkte neoplastisk betinget. Det hyppigst forekommende kliniske problemet

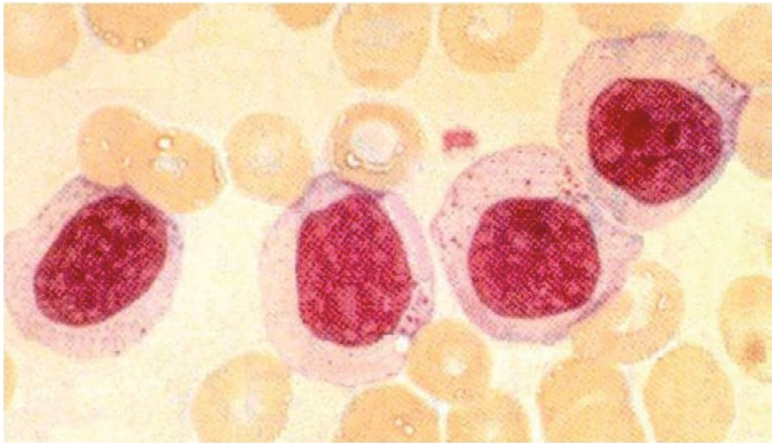
er residiverende og/eller alvorlige bakterielle infeksjoner relatert til nøytropenien. Residiverende munnsår er vanlig.

Tilstanden er i utpreget grad assosiert med autoimmune sykdommer. Den hyppigste er revmatoid artritt, som er rapportert hos 17-40% av pasientene.[13,18] Andre assosierte immunologiske sykdommer er myasthenia gravis, erytroaplasi (pure red cell aplasia), autoimmun hemolytisk anemi (DAT-positiv eller -negativ), autoimmun trombocytopeni (ITP), inflammatorisk tarmsykdom og autoimmune endokrinopatier. Assosiasjonen til revmatoid artritt kan medføre differensialdiagnostiske problemer overfor Feltys syndrom, og det er ikke utelukket at noen pasienter diagnostisert med dette syndromet i virkeligheten kan ha LGL-leukemi. Væskestrømscytometri og klonalitetsanalyser vil bidra til avklaring.

Ved en sykdom så sterkt preget av immunologiske manifestasjoner er det ikke uventet at serologiske immunmarkører ofte kan påvises, slik som antinukleært antistoff, revmafaktor og positiv DAT. Dette viser at denne T-cellesykdommen også fører til B-cellemedierte fenomener. Polyklonal hypergammaglobulinemi er rapportert hos 35-45% av pasientene og monoklonal gammopati hos ca. 10%.[3,14,18]

## Behandling

Om lag 50% av pasienter med T-LGL-leukemi blir vurdert som ikke behandlingstrengende. Hos de som trenger behandling, er det fortsatt medikamenter rettet mot de immunologiske manifestasjonene som har dokumentert virkning.[3,14,18] Kortikosteroider har liten eller ingen effekt.[18] Både i et norsk-britisk og i et fransk retrospektivt materiale responderte et flertall av pasientene på behandling med lavdose metotreksat.[14,18] Andre aktuelle legemidler er ciklosporin A, som hyppigere førte til remisjon i det norsk-britiske enn i det franske materialet, og cyklofosfamid, der forholdet var omvendt. Samlet sett er det foreløpig rimelig å anse ciklosporin eller metotreksat som førstevalg. Det er interessant og klinisk viktig at slik behandling gir bedring også av nøytropeni og infeksjonstendens.[3,14,18] Behandlingseffekten vedvarer vanligvis ikke etter seponering. Filgrastim kan være nyttig som supplement i spesielle tilfeller.[3]



Bilde 1. Store granulære lymfocytter (LGL-celler).

Splenektomi har effekt hos sannsynligvis mindre enn halvparten av pasientene.[18] Anslaget bygger på små, retrospektive serier. Det er derfor ikke grunnlag for å tilrå splenektomi som generelt behandlingsalternativ, men i noen få tilfeller er splenomegalien plagsom, og da skal man være oppmerksom på muligheten for effekt også på systemsykdommen.

Behandling rettet mot den patologiske T-celleklonen har vært forsøkt i form av purinanaloger (desoksykoformycin eller fludarabin) eller monoklonalt antistoff (alemtuzumab). Små tall og mangel på systematiske undersøkelser gjør det umulig å trekke sikre konklusjoner, men purinanaloger eradikerer ikke de klonale cellene, og for alemtuzumab er observasjonene få og motstridende.[14,18] Det er foreløpig ingen grunn til å anbefale disse behandlingsalternativene i klinisk praksis.

## KONKLUSJON

Små B- og T-cellekloner kan forårsake klinisk sykdom som ikke skyldes tumorfenomener, men inntrer fordi cellene er immunkompetente. Disse sykdommene er enkeltvis uvanlige, men er underdiagnostisert. Tenk derfor på slike tilstander. Spesifikk behandling kan ha god effekt. Behandlingstrengende pasienter bør inkluderes i prospektive studier dersom tilgjengelig.

*Takk til Geir E. Tjønnfjord for omfattende og godt samarbeid om forskning som denne presentasjonen bygger på. Takk også til Elling Ulvestad, Ruth Langholm, Ulla Randen og Klaus Beiske, til alle medforfattere av originalartikler, kolleger som har levert data til kliniske studier og finansielle bidragsytere til disse studiene*

**Referanser**

1. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. Blood. 2006;108:2520-2530.
2. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. Haematologica. 2006;91:460-466.
3. Michalsen S, Schrumpf E, Beiske K et al. Storcellet granulær lymfocytt-leukemi. Tidsskr Nor Laegeforen. 2009;129:1098-1102.
4. Berentsen S, Sundic T, Hervig T, Tjønnfjord GE. Autoimmun hemolytisk anemi. Tidsskr Nor Laegeforen. 2009;129:2226-2231.
5. Harboe M, van Furth R, Schubothe H et al. Exclusive occurrence of K chains in isolated cold haemagglutinins. Scand J Haematol. 1965;2:259-266.
6. Jaffe CJ, Atkinson JP, Frank MM. The role of complement in the clearance of cold agglutinin-sensitized erythrocytes in man. J Clin Invest. 1976;58:942-949.
7. Berentsen S, Beiske K, Tjønnfjord GE. Primary chronic cold agglutinin disease: an update on pathogenesis, clinical features and therapy. Hematology. 2007;12:361-370.
8. Ulvestad E, Berentsen S, Mollnes TE. Acute phase haemolysis in chronic cold agglutinin disease. Scand J Immunol. 2001;54:239-242.
9. Randen U, Tierens A, Tjønnfjord G et al. Chronic cold agglutinin disease (CAD): a distinct type of lymphoproliferative disease? 15th Meeting of the European Association for Haematopathology, Uppsala, Sweden: 25-30 Sep 2010.
10. Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. Blood. 2004;103:2925-2928.
11. Schöllkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. Leuk Lymphoma. 2006;47:253-260.
12. Berentsen S, Randen U, Vågan AM et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. Blood. 2010;116:3180-3184.
13. Loughran TP, Jr., Starkebaum G. Large granular lymphocyte leukemia. Report of 38 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore). 1987;66:397-405.
14. Osuji N, Matutes E, Tjønnfjord G et al. T-cell large granular lymphocyte leukemia: A report on the treatment of 29 patients and a review of the literature. Cancer. 2006;107:570-578.
15. Loughran TP, Jr. Clonal diseases of large granular lymphocytes. Blood. 1993;82:1-14.
16. Berentsen S, Bruserud Ø, Ulvestad E. Storcellet granulær lymfocyttleukemi. Tidsskr Nor Laegeforen. 1998;118:1045-1048.
17. Osuji N, Beiske K, Randen U et al. Characteristic appearances of the bone marrow in T-cell large granular lymphocyte leukaemia. Histopathology. 2007;50:547-554.
18. Bareau B, Rey J, Hamidou M et al. Analysis of a French cohort of patients with large granular lymphocyte leukemia: a report on 229 cases. Haematologica. 2010;95:1534-1541.

## c Januvia «MSD»

*Antidiabetikum.*

ATC-nr.: A10B H01

T **TABLETTER,** ***filmdrasjerte 100 mg:*** *Hver tablett inneh.:* Sitagliptinfosfatmonohydrat 100 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Gult og rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** Behandling av diabetes mellitus type 2 for å bedre glykemisk kontroll. *Som monoterapi* hos pasienter som ikke er adekvat kontrollert med diett og fysisk aktivitet alene og metformin er uhensiktsmessig pga. kontraindikasjoner eller intoleranse. *Som oral kombinasjonsbehandling:* Med metformin når diett og fysisk aktivitet sammen med metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. Med sulfonylurea når diett og fysisk aktivitet sammen med høyeste tolererte dose av sulfonylurea alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll, og når metformin er uhensiktsmessig pga. kontraindikasjoner eller intoleranse. Med PPARγ-agonist (f.eks. tiazolidindion) når bruk av PPARγ-agonist er hensiktsmessig og når diett og fysisk aktivitet sammen med en PPARγ-agonist alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. *Som oral trippelbehandling:* I kombinasjon med sulfonylurea og metformin når diett og fysisk aktivitet sammen med begge disse preparatene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. I kombinasjon med PPARγ-agonist og metformin når bruk av PPARγ-agonist er hensiktsmessig og når diett og fysisk aktivitet sammen med begge disse preparatene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. *Januvia er også indisert i tillegg til insulin* (med eller uten metformin) når diett og fysisk aktivitet sammen med stabil dose insulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll. **Dosering:** 100 mg 1 gang daglig. Når Januvia brukes i kombinasjon med metformin og/eller en PPARγ-agonist, bør dosen av metformin og/eller PPARγ-agonist opprettholdes, og Januvia bør tas samtidig. I kombinasjon med sulfonylurea eller med insulin, kan en lavere dose av sulfonylurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi. Kan tas med eller uten mat. Nyresvikt: Ingen dosejustering er påkrevd ved mild nyresvikt (kreatininclearance ($Cl_{CR}$) ≥50 ml/minutt). Sitagliptin anbefales ikke ved moderat eller alvorlig nyresvikt. *Leversvikt:* Ingen dosejustering er påkrevd ved mild eller moderat leversvikt. Sitagliptin er ikke undersøkt ved alvorlig leversvikt. ***Eldre:*** Ingen dosejustering er påkrevd. Det foreligger begrensede sikkerhetsdata hos pasienter ≥75 år, og forsiktighet må utvises. ***Barn og ungdom:*** Anbefales ikke til barn <18 år, da effekt og sikkerhet ikke er klarlagt. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene. **Forsiktighetsregler:** Bør ikke brukes ved diabetes mellitus type 1 eller ved behandling av diabetisk ketoacidose. Ved bruk av sitagliptin i kombinasjon med legemidler som er kjent for å forårsake hypoglykemi, som f.eks. sulfonylureapreparater eller insulin, bør en lavere dose av sulfonylureapreparatet eller insulin overveies for å redusere risikoen for hypoglykemi. Bør ikke brukes ved moderat eller alvorlig nyresvikt pga. begrenset erfaring. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner er rapportert, inkl. anafylaksi, angioødem, grov avskalling av huden inkl. Stevens-Johnsons syndrom. Disse reaksjonene har inntruffet i løpet av de 3 første månedene etter behandlingsstart og i noen tilfeller etter første dose. Ved mistanke om en overfølsomhetsreaksjon, avsluttes behandlingen, andre potensielle årsaker for hendelsen vurderes og alternativ behandling initieres. Pasienter som opplever svimmelhet eller søvnighet, bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner. **Interaksjoner:** Effekt av andre legemidler på sitagliptin: Liten risiko for klinisk relevante interaksjoner. Klinisk relevante interaksjoner med p-glykoproteinhemmere (som f.eks. ciklosporin) forventes ikke. Risiko for klinisk relevante interaksjoner med OAT3-hemmere anses å være liten in vitro. Det er mulig at potente CYP 3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromycin) kan endre farmakokinetikken til sitagliptin ved alvorlig nyresvikt eller «end-stage renal disease». Effekt av sitagliptin på andre legemidler: Gir ikke relevante endringer i farmakokinetikken til metformin, glibenklamid, simvastatin, rosiglitazon, warfarin eller perorale antikonseptiva, noe som viser liten tilbøyelighet til å forårsake interaksjoner med substrater av CYP 3A4, CYP 2C8, CYP 2C9 og organisk kationtransportør (OCT). Gir en liten økning i plasmakonsentrasjonen for digoksin. Ingen dosejustering av digoksin anbefales, men pasienter med risiko for digoksinforgiftning bør monitorers ved samtidig bruk. **Graviditet/Amming:** *Overgang i placenta:* Ikke tilstrekkelige data ved bruk hos gravide. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye doser. Bør ikke brukes under graviditet. *Overgang i morsmelk:* Ukjent. Går over i morsmelk hos dyr. Bør ikke brukes av ammende. **Bivirkninger:** I kombinasjon med metformin: *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Kvalme. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Smerte i øvre abdomen, diaré. Nevrologiske: Somnolens. Øvrige: Reduksjon i blodglukose. I kombinasjon med sulfonylurea: *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. I kombinasjon med metformin og sulfonylurea: *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Forstoppelse. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. I kombinasjon med pioglitazon: *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Flatulens. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. Øvrige: Perifert ødem. I kombinasjon med metformin og rosiglitazon: *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Diaré, oppkast. Nevrologiske: Hodepine. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. Øvrige: Perifert ødem. I kombinasjon med insulin (med eller uten metformin): Vanlige (≥1/100 til <1/10): Infeksiøse: Influensa. Nevrologiske: Hodepine. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Tørr munn, forstoppelse. Etter markedsføring: *Ukjent frekvens:* Overfølsomhetsreaksjoner inkl. anafylaksi, angioødem, utslett, urticaria, kutan vaskulitt, grov avskalling av huden inkl. Stevens-Johnsons syndrom, pankreatitt. **Overdosering/Forgiftning:** Enkeltdoser på opptil 800 mg er vanligvis godt tolerert. Ingen erfaring med doser >800 mg. Ved doser opptil 600 mg pr. dag i perioder opptil 10 dager og 400 mg pr. dag i perioder opptil 28 dager, er ingen doserelaterte bivirkninger observert. *Behandling:* Vanlige støttetiltak, f.eks. fjerning av uabsorbert materiale fra fordøyelseskanalen, klinisk monitorering (inkl. elektrokardiogram) og ev. iverksetting av støttebehandling hvis nødvendig. Dialyseres bare i liten grad. Forlenget hemodialyse kan vurderes hvis dette anses klinisk egnet. Se Giftinformasjonens anbefalinger A10B H01. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Antihyperglykemisk middel i klassen dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmere. *Virkningsmekanisme:* Hindrer hydrolysering av inkretinhormoner via enzymet DPP-4 og øker derved plasmakonsentrasjonene av de aktive formene av inkretinhormonene, glukagonlignende peptid-1 (GLP 1) og glukoseavhengig insulinotropt peptid (GIP). Inkretinhormoner frigjøres fra tarmen og øker som respons på et måltid. Ved normale og forhøyede blodsukkernivåer øker GLP 1 og GIP-biosyntesen, og frigjøringen av insulin. I tillegg senker GLP 1 glukagonsekresjonen. Normal glukagonrespons på hypoglykemi svekkes ikke. Hos type 2-diabetikere med hyperglykemi gir dette lavere $HbA_{1C}$ og lavere fastende og postprandiale glukosekonsentrasjoner. *Absorpsjon:* Raskt. Maks. plasmakonsentrasjon etter 1-4 timer. Absorpsjonen påvirkes ikke av mat. Absolutt biotilgjengelighet 87%. *Proteinbinding:* 38%. *Fordeling:* Distribusjonsvolum ca. 198 liter. *Halveringstid:* Ca. 12,4 timer. *Metabolisme:* Begrenset. Hovedsakelig via CYP 3A4 med bidrag fra CYP 2C8. *Utskillelse:* 79% uendret i urinen. **Pakninger og priser:** 28 stk. (blister) kr 460,50. 98 stk. (blister) kr 1524,30.

*Sist endret: 27.11.2009*

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

**Refusjonskode ICPC:** T90, Diabetes ikke-insulinavhengig, 170. ICD: E11

Diabetes mellitus type 2,170. Vilkår: 170 i) Refunderes kun som kombinasjonsbehandling med metformin eller sulfonylurea til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll med metformin og sulfonylurea, eller som av tungtveiende medisinske grunner ikke kan bruke metformin eller sulfonylurea, og ii) kun til pasienter som ikke bør bruke insulin på det nåværende tidspunkt.

---

## c Janumet «MSD»

*Antidiabetikum.*

ATC-nr.: A10B D07

T **TABLETTER,** ***filmdrasjerte 50 mg/850 mg og 50mg/1000 mg:*** *Hver tablett inneh.:* Sitagliptinfosfatmonohydrat 50 mg, metforminhydroklorid 850 mg, resp. 1000 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Rødt og sort jernoksid (E 172). **Indikasjoner:** Diabetes mellitus type 2: Til pasienter hvor diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med maks. dose metformin ikke gir adekvat glykemisk kontroll alene, eller til pasienter som allerede behandles med en kombinasjon av sitagliptin og metformin. Indisert i kombinasjon med et sulfonylureapreparat (dvs. en trippelkombinasjon) til pasienter hvor diett og fysisk aktivitet i tillegg til maks. dose av metformin og sulfonylureapreparatet ikke gir adekvat glykemisk kontroll. Indisert for trippel kombinasjonsbehandling med en PPARγ-agonist (f.eks. et tiazolidindion) som et supplement til pasienter hvor diett og fysisk aktivitet i tillegg til maks. dose av metformin og en PPARγ-agonist ikke gir adekvat kontroll. Også indisert i kombinasjon med insulin (dvs. trippel kombinasjonsterapi) som tillegg til diett og fysisk aktivitet for å forbedre glykemisk kontroll hos pasienter hvor stabil dose av insulin og metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll. **Dosering:** Skal tilpasses hver enkelt pasient basert på pasientens pågående behandlingsregime, effekt og tolerabilitet, men dosen skal ikke overstige maks. anbefalt daglige sitagliptindose på 100 mg. Tas 2 ganger daglig i forbindelse med måltid for å redusere uønskede gastrointestinale bivirkninger forbundet med metformin. *Pasienter som ikke oppnår adekvat glykemisk kontroll med metformin alene:* Vanlig startdose: Sitagliptin 50 mg 2 ganger daglig (100 mg total daglig dose) i tillegg til metformindosen som allerede tas. *Pasienter som allerede kombinerer sitagliptin og metformin:* Startdosen skal tilsvare sitagliptin- og metformindosen som allerede tas. *Pasienter som ikke oppnår adekvat glykemisk kontroll med kombinasjonsterapi med maks. dose metformin og sulfonylureapreparat:* Dosen skal tilsvare sitagliptin 50 mg 2 ganger daglig (100 mg total daglig dose) og metformindose lik den som allerede tas. I kombinasjon med sulfonylureapreparat kan det være nødvendig å redusere dosen av sulfonylureapreparatet for å redusere risiko for hypoglykemi. *Pasienter som ikke er adekvat kontrollert med kombinasjonsterapi med maks. dose metformin og en PPARγ-agonist:* Dosen skal tilsvare sitagliptin 50 mg 2 ganger daglig (100 mg total daglig dose) og metformindose lik den som allerede tas. *Pasienter som ikke er adekvat kontrollert med kombinasjonsterapi med insulin og høyest tolererte dose metformin:* Dosen skal tilsvare 50 mg sitagliptin 2 ganger daglig (100 mg total daglig dose) og en dose metformin lik den dosen som allerede er tatt. Når Janumet gis i kombinasjon med insulin, kan det være nødvendig å redusere dosen av sulfonylureapreparatet for å redusere risikoen for hypoglykemi. Alle pasienter skal fortsette med et kosthold som sørger for god fordeling av karbohydratinntaket i løpet av dagen. Overvektige skal fortsette med et kosthold med begrenset energiinnhold. *Nyresvikt:* Skal ikke gis ved moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <60 ml/minutt). *Leversvikt:* Skal ikke gis ved nedsatt leverfunksjon. ***Eldre:*** Skal brukes med forsiktighet. Monitorering av nyrefunksjonen er nødvendig for å forhindre metforminrelatert laktacidose, spesielt hos eldre. Det foreligger begrensede sikkerhetsdata hos pasienter ≥75 år, og forsiktighet må utvises. ***Barn: <18 år:*** Ikke anbefalt da effekt og sikkerhet ikke er klarlagt. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for virkestoffet eller noen av hjelpestoffene. Diabetes ketoacidose og diabetisk prekoma. Moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <60 ml/minutt). Akutte tilstander som kan påvirke nyrefunksjonen, f.eks. dehydrering, alvorlige infeksjoner, sjokk og intravaskulær administrering av jodholdige kontrastmidler. Akutt eller kronisk lidelse som kan medføre vevshypoksi, f.eks. hjerte- eller respirasjonssvikt, nylig hjerteinfarkt og sjokk. Nedsatt leverfunksjon. Akutt alkoholforgiftning eller alkoholisme. Amming. **Forsiktighetsregler:** Skal ikke brukes ved diabetes mellitus type 1 eller ved behandling av diabetisk ketoacidose. Laktacidose kan forekomme pga. akkumulering av metformin, og er primært rapportert ved betydelig nedsatt nyrefunksjon. Serumkreatininnivået bør derfor fastsettes regelmessig minst 1 gang i året ved normal nyrefunksjon, og minst 2-4 ganger i året ved serumkreatininnivåer i øvre grense av normalområdet og hos eldre. Nedsatt nyrefunksjon forekommer ofte og asymptomatisk hos eldre. Særskilt forsiktighet bør utvises i situasjoner hvor nyrefunksjonen kan være redusert, f.eks. ved behandlingsoppstart med antihypertensiver, NSAIDs eller diuretikabehandling. Risikoen for laktacidose kan og bør reduseres ved å ta hensyn til andre risikofaktorer, f.eks. inadekvat kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste, overdrevet alkoholinntak, nedsatt leverfunksjon og tilstander forbundet med hypoksi. Ved mistanke om metabolsk acidose bør behandlingen seponeres og pasienten legges inn på sykehus umiddelbart. Pasienter med tidligere kontrollert diabetes type 2 som får unormale laboratorieresultater eller klinisk sykdom (spesielt vage og vanskelig definerbare tilstander), skal undersøkes umiddelbart for ketoacidose eller laktacidose. Laboratorieundersøkelsene bør omfatte serumelektrolytter og ketoner, blodsukker og, ved indikasjon, pH i blodet, laktat-, pyruvat- og metforminnivåer. Ved acidose i en eller annen form, skal preparatet seponeres umiddelbart, og egnet behandling må innledes. Bruk i kombinasjon med sulfonylureapreparat eller med insulin, kan gi økt risiko for hypoglykemi. Reduksjon av dosen av sulfonylureapreparatet eller insulin kan være nødvendig. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner er rapportert ved bruk av sitagliptin, inkl. anafylaksi, angioødem og grov avskalling av huden inkl. Stevens-Johnsons syndrom. Disse reaksjonene inntraff i løpet av de første 3 månedene etter behandlingsstart og i noen tilfeller etter 1. dose. Ved mistanke om overfølsomhetsreaksjon avsluttes behandlingen, andre potensielle årsaker vurderes, og alternativ behandling initieres. Behandlingen bør seponeres 48 timer før elektiv kirurgi med generell, spinal eller epidural anestesi, og bør vanligvis ikke startes opp igjen før 48 timer etter inngrepet og kun etter at nyrefunksjonen er undersøkt og erklært normal. I.v. administrering av jodholdige kontrastmidler kan føre til nyresvikt. Janumet bør seponeres før eller ved tidspunktet for undersøkelsen og ikke startes opp igjen før 48 timer etter undersøkelsen, og først etter at nyrefunksjonen er undersøkt på nytt og funnet normal. Pasienter som opplever svimmelhet og søvnighet, bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner. Pasientene må også advares om risikoen for hypoglykemi når Janumet brukes samtidig med sulfonylureapreparater eller med insulin. **Interaksjoner:** Alkohol bør unngås, da akutt alkoholforgiftning fører til økt risiko for laktacidose. Spesielt gjelder dette ved faste, feilernæring eller nedsatt leverfunksjon. Når kationiske legemidler som elimineres via renal tubulær sekresjon (f.eks. cimetidin) gis samtidig, bør nøye monitorering av glykemisk kontroll, dosejustering innenfor anbefalt doseområde og endring i diabetesbehandlingen vurderes. Intravaskulær administrering av jodholdige kontrastmidler kan føre til nyresvikt med metforminakkumulering og risiko for laktacidose. Glukokortikoider (systemiske og lokale), beta2-agonister og diuretika har hyperglykemisk effekt. Pasienten må informeres og blodsukkermonitorering må utføres oftere, særlig i starten av behandlingen. ACE-hemmere kan senke blodsukkernivået. Om nødvendig justeres dosen av antihyperglykemisk legemiddel under behandling med ACE-hemmere og ved seponering av disse. Klinisk relevante interaksjoner med p-glykoproteinhemmere (som f.eks. ciklosporin) forventes ikke. Det er mulig at potente CYP 3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, klaritromycin) kan endre farmakokinetikken til sitagliptin ved alvorlig nyresvikt eller terminal nyresvikt. Sitagliptin gir ikke klinisk relevante endringer i farmakokinetikken til metformin, glibenklamid, simvastatin, rosiglitazon, warfarin eller perorale antikonseptiva, noe som viser liten tilbøyelighet til å forårsake interaksjoner med substrater av CYP 3A4, CYP 2C8, CYP 2C9 og organisk kationtransportør (OCT). Sitagliptin gir en liten økning i plasmakonsentrasjonen for digoksin. Ingen dosejustering av digoksin anbefales, men pasienter med risiko for digoksinforgiftning bør monitorers ved samtidig bruk. **Graviditet/Amming:** *Overgang i placenta:* Ikke tilstrekkelige data ved bruk hos gravide. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye sitagliptindoser. Bør ikke brukes under graviditet. *Overgang i morsmelk:* Ukjent. Går over i morsmelk hos dyr. Bør ikke brukes av ammende. **Bivirkninger:** *Kombinasjon sitagliptin og metformin: Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Kvalme. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Diaré, smerter i øvre abdomen. Nevrologiske: Somnolens. Undersøkelser: Reduksjon i blodsukker. *Kombinasjon sitagliptin, metformin og sulfonylurea: Svært vanlige (≥1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Forstoppelse. *Kombinasjon sitagliptin, metformin og rosiglitazon: Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Diaré, oppkast. Nevrologiske: Hodepine. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. Øvrige: Perifert ødem. *Metformin: Svært vanlige (≥1/10):* Gastrointestinale: Gastrointestinale symptomer (hyppigst ved behandlingsstart) som kvalme, oppkast, diaré, magesmerter og manglende matlyst. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Nevrologiske: Metallsmak i munnen. *Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent:* Hud: Urticaria, erytem, pruritus. Lever/galle: Leverfunksjonslidelser, hepatitt. Stoffskifte/ernæring: Laktacidose, vitamin $B_{12}$-mangel. Sitagliptin: *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Luftveier: Infeksjoner i øvre luftveier, nasofaryngitt. Muskel-skjelettsystemet: Artrose, smerte i ekstremitetene. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Endokrine: Hypoglykemi. Gastrointestinale: Forstoppelse. Nevrologiske: Hodepine, svimmelhet. *Kombinasjon med metformin og insulin: Svært vanlige (≥1/10):* Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Tørr munn. Nevrologiske: Hodepine. Etter markedsføring: *Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent:* Overfølsomhetsreaksjoner inkl. anafylaksi, angioødem, utslett, urticaria, kutan vaskulitt, grov avskalling av huden inkl. Stevens-Johnsons syndrom, pankreatitt. **Overdosering/Forgiftning:** Enkeltdoser på opptil sitagliptin 800 mg er vanligvis godt tolerert. Ingen erfaring med doser >800 mg. Ved sitagliptindoser opptil 600 mg pr. dag i 10 dager og 400 mg pr. dag i opptil 28 dager er det ikke sett doseavhengig klinisk bivirkning. *Behandling:* Vanlige støttetiltak, f.eks. fjerning av uabsorbert materiale fra fordøyelseskanalen, klinisk monitorering (inkl. elektrokardiogram) og ev. iverksetting av støttebehandling hvis nødvendig. Sitagliptin dialyseres bare i liten grad. Forlenget hemodialyse kan vurderes hvis dette anses klinisk egnet. En stor metforminoverdose (eller konstatert risiko for laktacidose) kan føre til laktacidose, som er en akutt medisinsk tilstand som krever behandling på sykehus. Den mest effektive metoden for eliminering av laktat og metformin er hemodialyse. Se Giftinformasjonens anbefalinger for metformin A10B A02 og sitagliptin A10B H01. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Kombinasjon av 2 antihyperglykemiske midler med komplementær virkningsmekanisme: Sitagliptinfosfat, en potent og svært selektiv dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hemmer, og metforminhydroklorid, et biguanid. Preparatet er bioekvivalent med samtidig administrering av virkestoffene gitt hver for seg. *Virkningsmekanisme:* Hindrer hydrolysering av inkretinhormoner via enzymet DPP-4, og øker derved plasmakonsentrasjonene av de aktive formene av inkretinhormonene, glukagonlignende peptid-1 (GLP-1) og glukoseavhengig insulinotropt peptid (GIP). Ved normale eller forhøyede blodsukkernivåer øker GLP-1 og GIP-insulinsyntesen og frigjøringen av insulin. I tillegg senker GLP-1 glukagonsekresjonen. Når blodsukkernivået er lavt, sees ingen stimulering av insulinfrigjøring eller suppresjon av glukagonsekresjonen. Gir signifikant reduksjon i hemoglobin A1C (HbA1C) og fastende og postprandial glukose (PPG) uten økning av kroppsvekt. Metformin: Kan virke via 3 mekanismer: Reduserer leverens glukoseproduksjon ved å hemme glukoneogenesen og glykogenolysen. Øker følsomheten for insulin og forbedrer perifert glukoseopptak og utnyttelsen av glukose i musklene. Reduserer glukoseabsorpsjon fra tarmen. Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese ved å påvirke glykogensyntetase og øker transportkapasiteten for spesifikke typer membranglukosetransportører (GLUT-1 og GLUT-4). Reduserer både basalt og postprandialt blodsukkernivå. Stimulerer ikke insulinsekresjonen og fremkaller derfor ikke hypoglykemi. *Absorpsjon:* Sitagliptin: Absorberes raskt. Median Tmax etter 1-4 timer. Absolutt biotilgjengelighet 87%. Absorpsjonen påvirkes ikke av mat. AUC dobles ved moderat nyresvikt og firedobles ved alvorlig nyresvikt og for pasienter med terminal nyresykdom på hemodialyse. Metformin: Mettet og ufullstendig. Absorberes raskt. Tmax innen 2,5 timer. Absolutt biotilgjengelighet av 500 mg er 50-60%. Ikke-fraksjonert fraksjon i feces: 20-30%. Mat reduserer graden av og forsinker absorpsjonen (40% lavere Cmax, 25% av AUC, 35 minutter forlengelse av tiden for Tmax). Klinisk relevans er ukjent. *Proteinbinding:* Sitagliptin: 38%. Metformin: Ubetydelig. *Fordeling:* Distribusjonsvolum: Sitagliptin ca. 198 liter, metformin 63-276 liter. *Halveringstid:* Sitagliptin: Ca. 12,4 timer. Metformin: Ca. 6,5 timer. Antatt ikke-lineær absorpsjonsfarmakokinetikk. «Steady state»-plasmakonsentrasjon ved anbefalt dosering og doseringsintervall nås innen 24-48 timer og er vanligvis <1 µg/ml. *Metabolisme:* Sitagliptin: Begrenset. Hovedsakelig via CYP 3A4 med bidrag fra CYP 2C8. Akkumuleres minimalt etter gjentatte doser. Metformin: Utskilles uomdannet i urinen. Ingen metabolitter er påvist hos mennesker. *Utskillelse:* Sitagliptin: 79% uendret i urinen. Involverer aktiv tubulær sekresjon. Renal clearance 350 ml/minutt. Metformin: Renal clearance er >400 ml/minutt, som indikerer utskillelse ved glomerulær filtrering og tubulær sekresjon. Ved nedsatt nyrefunksjon er renal clearance redusert i forhold til clearance av kreatinin, og dermed er eliminasjonstiden forlenget, noe som fører til økt metforminnivå i plasma. **Pakninger og priser:** ***50 mg/850 mg:*** 56 stk. (blister) kr 460,50. 196 stk. (blister) kr 1524,30. ***50 mg/1000 mg:*** 56 stk. (blister) kr 460,50. 196 stk. (blister) kr 1524,30.

*Sist endret: 18.12.2009*

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

**Refusjonskode** ICPC: T90 Diabetes ikke-insulinavhengig (171). ICD: E11 Diabetes mellitus type II (171). 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.

NÅ PÅ BLÅ RESEPT
OGSÅ VED OPPSTART I ALLMENNPRAKSIS*

# To effektive valg
## for dine type 2-diabetikere

1x daglig
100 mg sitagliptin

Én gang daglig
**Januvia®**
(sitagliptin, MSD)

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

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

**Refusjonskode ICPC:** T90, Diabetes ikke-insulinavhengig, 170. ICD: E11. Diabetes mellitus type 2,170. Vilkår: 170 i) Refunderes kun som kombinasjonsbehandling med metformin eller sulfonylurea til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll med metformin og sulfonylurea, eller som av tungtveiende medisinske grunner ikke kan bruke metformin eller sulfonylurea, og ii) kun til pasienter som ikke bør bruke insulin på det nåværende tidspunkt.

JANUVIA er kontraindisert hos pasienter som er overfølsome mot noen av komponentene i produktet.

Når JANUVIA brukes i kombinasjon med et sulfonylurea, kan en lavere dose av sulfonylurea anses å redusere risikoen for sulfonylurea-indusert hypoglykemi.

En dosejustering anbefales hos pasienter med moderat eller alvorlig nyresvikt eller med end-stage renal sykdom som krever hemodialyse eller peritoneal dialyse.

I kliniske studier rapporterte bivirkninger, uavhengig av undersøkeren vurdering av kausalitet, i ≥ 3% av pasientene behandlet med sitagliptin som monoterapi og i kombinasjonsbehandling med metformin eller pioglitazon og mer vanlig enn hos pasienter behandlet med placebo, ble det øvre luftveisinfeksjon, nasofaryngitt, og diaré.

**Før forskrivning, vennligst se fullstendige preparatomtale.**

2x daglig

| 50 mg sitagliptin | 50 mg sitagliptin |
|---|---|
| 850 mg metformin | 1000 mg metformin |

**Janumet®**
(sitagliptin/metformin, MSD)

JANUMET er indisert for pasienter med diabetes mellitus type 2: Janumet er indisert hos pasienter hvor diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med maksimal dose metformin ikke gir adekvat glykemisk kontroll alene, eller til pasienter som allerede behandles med en kombinasjon av sitagliptin og metformin. Janumet er indisert i kombinasjon med et sulfonylureapreparat (dvs. trippel kombinasjonsterapi) hos pasienter hvor diett og fysisk aktivitet i tillegg til maksimaldose av metformin og sulfonylureapreparatet ikke gir adekvat glykemisk kontroll. Janumet er indisert for trippel kombinasjonsbehandling med en PPARγ-agonist (glitazon) (f. eks. en tiazolidindion) som et supplement hos pasienter hvor diett og fysisk aktivitet i tillegg til maksimal dose av metformin og en PPARγ-agonist (glitazon) ikke gir adekvat kontroll. Janumet er også indisert i kombinasjon med insulin (dvs. trippel kombinasjonsterapi) som tillegg til diett og fysisk aktivitet for å forbedre glykemisk kontroll hos pasienter hvor stabil dose av insulin og metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

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

**Refusjonskode ICPC:** T90 Diabetes ikke-insulinavhengig (171). ICD: E11 Diabetes mellitus type II (171). 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.

JANUMET er kontraindisert hos pasienter med:
- Nyresykdom eller nedsatt nyrefunksjon, for eksempel, som foreslått av serumkreatinin nivå ≥ 1,5 mg / dL (menn), ≥ 1,4 mg / dL (kvinner)
- Kjent overfølsomhet for sitagliptin fosfat, metformin hydroklorid, eller noen annen komponent i JANUMET
- Akutt eller kronisk metabolsk acidose, inkludert diabetisk ketoacidose

Når JANUMET brukes i kombinasjon med et sulfonylurea, kan en lavere dose av sulfonylurea redusere risikoen for hypoglykemi.

I kliniske studier, rapporterte de vanligste bivirkningene, uansett etterforsker vurdering av kausalitet, i ≥ 5% av pasientene og mer vanlig enn hos pasienter behandlet med placebo var som følger: diaré, øvre luftveisinfeksjon, og hodepine (for sitagliptin og metformin kombinasjonsbehandling), nasofaryngitt (for sitagliptin monoterapi) og diaré, kvalme / oppkast, flatulens, abdominalt ubehag, fordøyelsesbesvær, asteni, og hodepine (for metformin terapi).

**Før forskrivning, vennligst se fullstendige preparatomtale.**

09-2011-JAN-2010-SCAN(NO)-4935-0

MSD

MSD (Norge) AS, Postboks 458 Brakerøya, 3002 Drammen, telefon 32207300, telefaks 32207310.
JANUVIA er et registrert varemerke tilhørende Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.
Copyright © 2007 Merck & Co., Inc. All rights reserved.

Leder, Høstmøtet 2010, Rune Isene.

# Høstmøtet 2010

Norsk indremedisinsk forenings Høstmøte 2010 ble avviklet 4. og 5. november. Møtets første dag hadde tema "Indremedisineren i akuttmottaket", noe som så ut til å fenge de ca 140 tilhørerne. Dette må sies å være meget gode besøkstall sammenlignet med de siste års møter.

Rune Isene, Høstmøtekomitéen

## GODE TILBAKEMELDINGER

Undertegnede fikk særlig gode muntlige tilbakemeldinger fra publikum på Vibeke Juliebøs innlegg om delir og Aud Høieggens innlegg om akutt nyreskade/-svikt, og alle presentasjonene oppfylte våre forventninger meget godt. Vi fikk blant annet høre om koagulopati ved akutt sykdom fra Per Morten Sandset, akutt-på-kronisk leversvikt ved John Willy Haukeland, og akutt

binyrebarksvikt ved Kristian Løvås fra Haukeland.

## MANGE "GODBITER"

Dag 2 inneholdt forelesninger under overskriften "Nytt fra grenspesialitetene", og trakk ca 100 tilhørere. Knut Gjesdal informerte om nye europeiske retningslinjer for behandling av atrieflimmer, og Kåre Birkeland snakket om nye medikamenter basert på inkretinprinsippet i behandling av diabetes mellitus type 2. Vi kunne glede oss over møtets mest genreoverskridende formidling i form av Bente Bergersens miming av Atripla, i et didaktisk meget vellykket innlegg om HIV. Gode muntlige tilbakemeldinger ble også gitt til Hege Ihle-Hansens innlegg om antitrombotisk profylakse hos eldre og Vemund Paulsens innlegg om ballong- og kapselenteroskopi.

## KASUISTIKKONKURRANSE

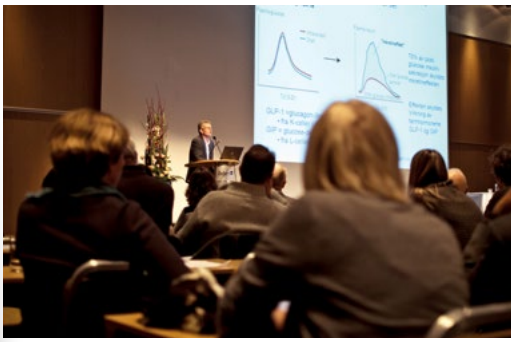
Høstmøtets kasuistikkonkurranse ble avholdt første dag. Fem kolleger fikk presentere sine kasuistikker: Carl Bjørnstad, Geir Nordbø, Heidi Bakken, Kiarash Tazmini, og Thomas Bøhmer. Det var interessant å registrere at noen av deltagerne hadde valgt utradisjonelle måter å angripe en ellers nokså konvensjonsbunden

Torgeir Bruun Wyller og Hanne Thürmer som delte ut prisen “Beste Abstrakt 2010”.

Prisvinnere Kiarash Tazmini og Geir Nordbø.

Sigbjørn Berentsen.

Olav Lutro og Rune Isene.



Engasjerte tilhørere.

Olav Lutro i samtale med noen av deltagerne.

genre på. Juryen besto av NIF’s formann Hanne Thürmer, geriater Torgeir Bruun Wyller, og gastroenterolog John Willy Haukeland. Førsteprisen gikk til Geir Nordbø med en kasuistikk om trombotisk trombocytopen purpura/hemolytisk-uremisk syndrom (TTP-HUS) under behandling med Gemsar. Andreprisen gikk til Kiarash Tazmini for en kasuistikk om hemosiderose/jernavleiring i multiple organer under langvarig transfusjonbehandling for myelodysplastisk syndrom.

Norsk indremedisinsk forening avholdt også sitt årsmøte på fredagen – se egen sak.

## TAKK TIL BIDRAGSYTERE!

Vi i Høstmøtekomitéen er meget godt fornøyd med den høye kvaliteten på foredragene på årets møte, og takker for den gode oppslutningen fra våre tilhørere. Til neste år vil vi ønske oss enda større geografisk spredning på foredragsholderne – selv om vi i år hadde forelesere fra både Haugesund, Bergen og Bodø, kom langt de fleste fra Oslo-området.

Tusen takk til våre foredragsholdere, og til lederne av de respektive grenforeninger som har funnet foredragsholdere for oss. Takk til alle som har sendt inn kasuistikker – og husk: dersom din ikke nådde helt til topps i år, kommer det en ny sjanse neste år.

**På gjensyn!**

# Debatt:
# Har du innspill til helsepolitiske saker?

Det er neppe en dag uten overskrifter og artikler om helsepolitiske saker. Mye av det berører vår arbeidssituasjon, rekruttering til legeyrket og forholdet til pasienter. Jeg ønsker å få fram meninger i Indremedisineren. Har vi ikke meninger og melder oss på i debatten, kan vi oppleve at vi blir overkjørt. Styret skal gjenspeile medlemmenes synspunkter, men da må vi vite hva dere mener. Har tillatt meg å gi noen innspill til sentrale saker.

Hanne Thürmer, leder, Norsk indremedisinsk forening

Hanne Thürmer

## 1. KONTINGENTDISKUSJONER I LEGEFORENINGEN

Endring av kontingentmodellene i den norske legeforening utredes for tiden. Pengene strekker ikke til, og legeforeningen forsøker å skille mellom kjerneoppgaver og "frivillige" oppgaver. Det er mange meninger om hva som er hva! Ikke uventet synes alle underforeningene at egne oppgaver er kjerneoppgaver, mens andre underforeninger sikkert kan drive billigere. Legeforeningen skal fortsatt kreve inn all kontingent samlet på en giro, men ber om at spesialforeninger med ekstra behov må vedta en ekstrakontingent som så legges inn i fellesinnkrevingen.

NIF har argumentert for at kjerneoppgaver vil variere med type forening og dennes oppgaver, slik at felles kjerneoppgaver må suppleres med spesifikke oppgaver. Vi får se hvordan debatten utvikler seg framover. Summen av grunn- og ekstrakontingenter må ikke bli så høy at leger melder seg ut av hele legeforeningen. Det er viktig at vi beholder den høye andel leger som er fagorganisert, det gir en sterk legeforening!

## 2. NYBYRJARSTILLING ELLER ALTERNATIVER TIL TURNUSLEGEN

Hele turnuslegeordningen er i endring. Direktoratet argumenterer sterkt for å forlenge tjenesten, men tilbyr færre nybegynnerstillinger. Alle høringsinstanser ser ut til å være enig om at generell indremedisin er viktig for turnuslegene, og for pasientene. Men hvordan kan en felles indremedisinsk tjeneste få plass i et evt. nytt søknadsbasert og mye mer variert system for begynnerstillinger? Flere sykehus mister kirurgiske vakter og tilbud, og vil kanskje redusere antall turnusleger? I de nye "nybegynnerstillinger" kan man kombinere mange ulike fag på mange ulike måter.

Teoretisk kan jeg se for meg tjenester helt uten indremedisin. Det kan også bli 6 mnd. indremedisin med to 3-mnd alternativer som gynekologi, psykiatri, kirurgi og ortopedi eller sykehjem? Noen vil søke seg til tjenester som er på 2x6 mnd, noen til 6+2x3 og noen til 3x4 mnd. Deretter skal alle etter direktoratets mening ut i allmennmedisin i 12 mnd. Logistikken for alle parter kan bli krevende, og den felles normative forming av norske leger forsvinner kanskje. "Mitt" sykehus på Notodden er vant til å få 4 turnusleger hvert halvår, to begynner på "kirurgen" og to på "medisin". Etter 6 mnd bytter de plass, og systemet går greit med felles introduksjon og felles vakter i kirurgi og medisin.

Vi har selvsagt lagt merke til at færre og færre har studert i Norge, og at noen ikke har planer om å bli i Norge når turnustiden er over. Systemet gir urimelig lang ventetid på turnusplass for mange, og Norge kan ikke bare øke og øke antall turnusleger. Det vil bli utfordrende å studere søknadspapirer på et ukjent antall håpefulle kandidater, og finne måter å gjøre saklige valg. Siste ord i denne saken er sikkert ikke sagt, men som leder av NIF støtter jeg alle som synes generell indremedisin bør inngå i alle "nybegynnerstillinger". Så håper jeg på turnuslegenes vegne at man finner et bedre navn enn nybegynnerlege!

## 3. SAMHANDLINGREFORMEN

På legeforeningens ledersamling 16-17. november var samhandlingsreformen et hett tema. Hva ligger i de over 800 sider med dokumenter? Torunn Janbu innledet med tittelen "2 lover og 1 plan" . Og det er to nye lover og en ny helse- og omsorgsplan som ligger på bordet:

En helse- og sosiallov skal erstatte kommunehelsetjenesteloven og sosialtjenesteloven. Her samordnes mange bestemmelser og det ryddes i begreper, regler og profesjoner. Alt personell innen disse virkeområdene skal underlegges lovverket som gjelder helsepersonell, noe som vil bety endringer og nye kompetansetiltak innen sosialtjenesten. Det er ikke så mye nytt, men en skikkelig ryddejobb.

Ny Folkehelselov vil erstatte lov om fylkeskommuners oppgaver i folkehelsearbeid og enkelte bestemmelser i kommunehelsetjenesteloven. "Helse i alt vi gjør" er et gjennomgangstema. Folkehelse løftes fram som et ansvar for hele kommunen, ikke bare for kommunens helsetjeneste. Mye diskusjon dreide seg om fastlegenes ansvar for å finne "risikanter" blant sine pasienter. Fastlegene pålegges et betydelig ansvar for primærforebyggende individrettet helsehjelp. Spissformulert kan det bli liten tid til de som allerede er syke? Gisle Roksund fra allmenn-legeforeningen appellerte til den sunne fornuft hos helsebyråkrater og politikere, så får vi se hvor forslagene lander etter høringen.

Nasjonal helseplan inneholder en rekke forslag som delvis henger sammen med de to nevnte lover, og delvis er mer generelle meninger fra departe-

ment og direktorat. Blant tema som berører indremedisinske avdelinger er tankene om å hindre "unødvendige innleggelser". Kommunene ser ut til å få medfinansieringsansvar for noen pasientgrupper. Om dette skal være alle 80-åringer eller utvalgte grupper kronikere, er ikke avklart, men det er store indremedisinske pasientgrupper som diskuteres. Lokalmedisinske sentre og alternativer til innleggelser for de "medfinansierte" pasientene kan fort bli et svarteperspill. Det kan bli et spill hvor fattige kommuner ikke har råd til å bruke spesialisthelsetjenesten, eller et spill hvor sykehus med svak økonomi prøver å skremme befolkningen til å bruke sykehus "for mye".

Blant de klareste formuleringene i disse høringsdokumentene og lovforslagene er at kommunene skal betale for utskrivningsklare pasienter fra 1. dag. Dette kan lette trykket på overbelagte generelle indremedisinske avdelinger? Det er uklart om pengene først tas ut av sykehuset basert på utskrivningsklare liggedøgn slik at kommunen tjener og sykehuset taper på en nedgang i antall utskrivningsklare pasienter. Da vil "verstingkommunene" sitte igjen med gevinsten, og de kommunene som tar "sine" allerede i dag, vil tape. Hvis man lar sykehusene beholde sin finansiering og lar kommunen betale per døgn vil kommuner som allerede sliter med sin eldreomsorg få store ekstraregninger. Det kan igjen gå ut over andre pasienter med behov for helsehjelp.

Kvalitet løftes fram og får en definisjon som i hvert fall inkluderer "forbedret helsevelferd" og kunnskap. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten skal være mottaker av avviksmeldingene framfor helsetilsynet. Sykehus og kommuner skal i sine samarbeidsavtaler også følge kvaliteten og melde avvik på selve samhandlingen.

Igjen er det behov for engasjement og høringsuttalelser fra legeforeningen og fra underforeningene. Helseplanen åpner for at alle kan melde inn sine synspunkter direkte på nett så her er det åpent for alle ●

Leger får hjelp på Ressurssenteret Villa Sana

# Fremmer legers helse og mestring

Leger er ikke alltid flinke til å ta vare på sin egen helse. – Leger tar i stor grad ansvar for andres helse, men vier ikke sine egne behov nok oppmerksomhet, sier psykiater Olav Lund.

Unni Tobiassen Lie, Modum Bad

Unni Tobiassen Lie

Lund er leder for Ressurssenteret Villa Sana ved Modum Bad, som tilbyr rådgivning og kurs med sikte på å forebygge utbrenthet blant leger. Undersøkelser blant helsepersonell viser at de har mer psykiske plager og symptomer på utbrenthet enn andre grupper. Samtidig oppsøker de i mindre grad hjelp og behandling.

- I en belastende jobb, med høyt arbeidstempo og stort forventningspress, er det ikke alltid leger får anledning til å ta nok vare på seg selv, sier Lund.

Etter at Den norske legeforening inngikk en avtale med Modum Bad om å opprette Villa Sana i 1998, har over 1700 leger fått hjelp til å forebygge utbrenthet og fremme livskvaliteten på Villa Sana.

## RAUS OG ROMSLIG

-På Villa Sana ønsker vi å møte våre gjester på en raus og romslig måte, sier leder Olav Lund.
Den mangeårige allmennlegen og psykiateren ønsker at ressurssenterets gjester skal kunne ta med seg alt de har i bagasjen når de kommer til et opphold eller for rådgivning.
-De skal bli sett som hele mennesker, bestående av kropp, sjel og ånd i den ”sunne villaen” – Villa Sana.

## KOLLEGIALT MØTE

På Villa Sana møtes gjestene av kolleger med samme yrkesbakgrunn som dem selv.

-Dette er nettopp noe av filosofien bak Villa Sana – at man skal møtes som likemenn, forklarer Lund. De ansatte gir rådgivning og undervisning, finansieringen skjer i regi av Den norske legeforening.
At man i tillegg oppholder seg i en god atmosfære, omgitt av mye natur og et vakkert arkitektonisk miljø, regnes med som en betydelig faktor.

-Faktisk viser mange tilbakemeldinger at fellesskapet og de vakre omgivelsene verdsettes - nesten i større grad enn undervisningen. Villa Sana har tatt opp i seg det som Modum Bad sto for veldig tidlig – og som de gamle filosofer i Antikken visste; det er en sammenheng mellom det vakre og det sunne. At det er vakkert her utgjør en forskjell, og folk føler seg verdsatt, sier Lund.

## TILRETTELEGGERE

Sammen med den øvrige staben på Ressurssenteret Villa Sana regner han seg som en tilrettelegger for å skape en hjemlig og trygg atmosfære for gjestene.

## Fakta om Ressurs-senteret Villa Sana

- Etablert ved Modum Bad i 1998
- Et ressurssenter for leger og annet helsepersonell
- Basert på samarbeidsavtaler mellom Modum Bad og Den norske legeforening
- Målsetning: Å fremme medlemmenes helse og livskvalitet, forebygge utbrenthet og styrke bevisst-heten om yrkesrollen.
- Hovedaktivitet: Kurs og rådgivning
- Rundt 1700 leger og 700 sykepleiere har til nå benyttet seg av tilbudet

-Vi legger rammene for at det kan starte gunstige prosesser i og rundt folk. Gode rammer for det gode møte. Og et av de viktigste møter i livet er å møte seg selv, mener Lund.

Å tenke at staben på Villa Sana skal kunne dekke alle behov, mener han likevel ikke er realistisk.
-Ingen kan dekke alle behov. På Villa Sana dekker vi imidlertid flere fasetter og arbeider etter tanken om at mennesket består både av kropp, sjel og ånd. Vi kan bidra til å avdekke både behov og ressurser hos gjestene som de ikke var så oppmerksomme på før besøket.

### FOREBYGGE UTBRENNING

På dagsprogrammet står bevegelse hver dag: turer, lek, svømming og sykling. Mange helsearbeidere som er på besøk gjenoppdager gleden ved å bevege seg. De oppdager at det å engasjere seg i andre ting utenom jobb, og bruke kropp og hode litt annerledes, gir mening.

Gjennom oppholdet er det mange som henter styrke til å endre livet sitt, som eksempelvis å endre forhold på jobben.

-Vi er ikke interessert i at folk skal bli mer tilpasningsdyktige i vanskelige arbeidsforhold, men heller flinkere til å endre på dem. Bli flinkere til å si nei, enn ja, understreker Lund.
I tillegg til arbeidsdyktige kolleger, trenger vi også kampdyktige tillitsvalgte som kan bidra til endringer i arbeidsforholdene.

### FORSKNING

At det forebyggende arbeidet på Villa Sana bærer frukt viser Karin Røs forskning som hun tok en doktorgrad på i juni: Leger viser færre tegn på utbrenthet, depresjon og jobbstress etter et opphold ved ressurssenteret. Røs forskning viser at legene klarer å gjøre noe med sin arbeidssituasjon og i privatlivet etter oppholdet.
- De har klart å gjøre endringer i arbeidstid, oppsøkt terapi eller tilegnet seg mestringsstrategier som hjelper dem til å takle en travel hverdag, sier Rø.

### -TA GREP

Oppholdet ved Villa Sana er ofte start-en på, eller en del av en prosess, hvor helsepersonell gjør riktige endringer i sin arbeidssituasjon og privatliv.
Rø mener det handler mye om å motivere den enkelte til erkjennelse og refleksjon rundt egen situasjon og egne behov.
- Man må ta tid til seg selv. Det er ikke alle leger og sykepleiere som er vant til å gjøre det. Dette er mennesker som er i yrker hvor de er vant til å ha et konstant fokus på andre.
For å få en bedre hverdag må man ofte ta noen grep. Det handler om å se sin egen jobbsituasjon, og å se den i sammenheng med sin livssituasjon for øvrig. Sentrale spørsmål blir: Hvordan har jeg det? Hvordan vil jeg ha det? – og: Hvem kan endre min situasjon om ikke meg selv?

# En liten reiserapport fra Tropemedisinkurs i India…

Silje Helland Kaada og Brigitte Michelsen, Medisinsk klinikk, Haraldsplass Diakonale Sykehus, Ulriksdal 9, 5009 Bergen

Det er nok med et tak…

Silje Helland Kaada

Brigitte Michelsen

Fra 25.januar til 6. Februar i år, arrangerte Tropemedisinsenteret ved Haukeland Universitetssykehus, i samarbeid med Christian Medical College Vellore kurs i tropemedisin i India. Det er fjerde gang kurset arrangeres. I år var det 26 deltakere fra 7 land (Canada, Polen, Danmark, Sverige, India, USA og Norge).
Vi var blant de heldige, og etter en del forberedelser med visumsøknad, permisjoner, vaksiner, flybilletter og ikke minst innkjøp av anstendig badetøy begynte India å bli mer enn en fjern drøm.

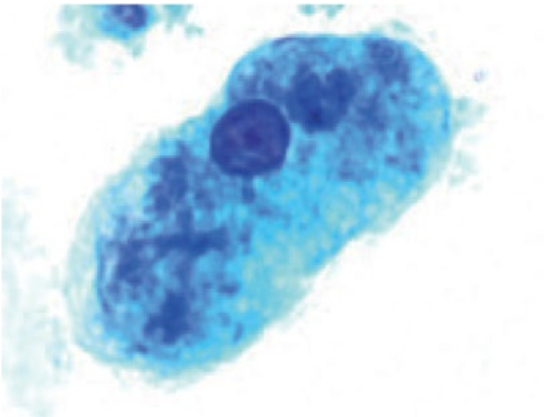
Detaljkunnskapene om Indias geografi var heller laber, så det måtte et Atlas til… Vellore er en liten by med ca 900 000 innbyggere i sørøst-India.
Byen ligger mellom de to større byene Chennai og Bengaluru.
Vi tok fly til Chennai, hadde en kort natt på et bedre hotell, før vi neste morgen dro med buss ca 3,5 time til Vellore og sykehuset Christian Medical College (CMC Vellore). På veien var det vanskelig ikke å la seg påvirke av kontrastene en så… der levde folk på gaten… en verden langt unna baderom dekorert med friske roseblader, bugnende frokostbord og svømmebasseng, som vi nettopp hadde nytt godt av.

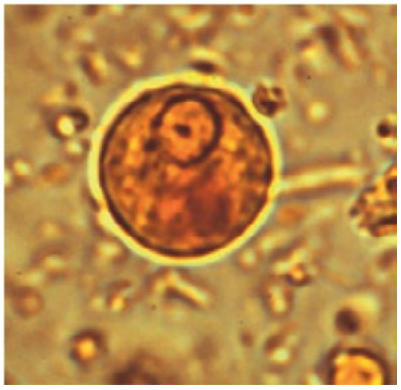
CMC Vellore regnes som et av Indias beste sykehus, og mange av pasientene reiser langt for å komme til sykehuset for utredning og behandling. Utrednings- og behandlingsmulighetene ved CMC Vellore er på høyde med det vi er vant til her, men det er ofte et prisspørsmål om pasienten har råd til full utredning/ behandling eller ikke. Sykehuset har i tillegg midler som i noen tilfeller kan dekke behandling for de fattigste. Interessant er et slags Robin Hood prinsipp, der økonomisk heldigstilte kan komme til å betale flere ganger det en undersøkelse koster, overskuddet brukes så til behandling av de fattige.

Fagkunnskapen blant legene ved CMC Vellore var imponerende, og deres dyktighet på klinisk undersøkelse var det bare å ta lærdom av. Tilsvarende høyt fagnivå som de lokale legene viste, var det også lagt opp til på Tropemedisinkurset. Vi nøt godt av spennende undervisning fra kl 8-17 hver dag, inkludert lørdagene! Undervisningen var delt i forelesninger, laboratoriearbeid og visitter på sykehusets ulike avdelinger. Det var bare å la seg fascinere over alle de utrolige organismene som kan invadere menneskekroppen og lage krøll. På laboratoriet så vi for eksempel skremmende Naegleria fowleri (Primary amoebic meningoencephalitis), vakre Giardia flagellater, Trypanosomer, sjokkerende mikroskopipreparater av Echinococcus granulosus, for ikke å snakke om mengder av pene egg, som for eksempel Trichuris trichuria! Hodet ble fullere og fullere av eksotiske mikrober med vanskelige navn og til sist kom kursprøven… Puh! Det var nok en del som ble litt svett da, men heldigvis kom vi oss alle greit gjennom den.

Men det var ikke bare sykehuslivet og dets mikrober vi fikk med oss i India. En kursdag falt nemlig på en av de tre indiske nasjonaldagene (26.januar) og ble dermed fridag. Vi ble invitert på utflukt til to landsbyer i et fjellområde en times tid unna med buss. Vi gikk i fjellet mesteparten av dagen i deilig varme og flott natur. Godt at vi da ikke hadde lært om slangene på stedet! Innbyggerne i landsbyene var utrolig hjertelige. De bodde i enkle kår, sett med norske øyne. Husene var i realiteten jordhytter med stråtak. Maten de laget til oss besto av ris

India er et folkerikt land.





Entabmøba histolytika.

med sterke sauser, egg og nanbrød, servert på bananblader. Vi må nok øve litt mer før vi elegant klarer å spise med fingrene! Desserten var banan og søt kake. Barna var pyntet med blomster i håret og hadde forberedt dans, som de utførte med stor entusiasme. Da vi mette og gode la i vei hjemover og passerte oppvasken på bakken der de lokale hundene allerede hadde startet rengjøringen, kom en liten skepsis frem igjen fra bakhodet…. Nasjonaldagen var over og mikrobene tilbake i bevisstheten…

Å reise på tropemedisinkurs i India med en rekke leger (som i utgangspunktet ofte er mer enn gjennomsnittet opptatt av sykdom og helse), var både morsomt og interessant. Sykdommene florerer sammenlignet med her hjemme og fallgruvene for å pådra seg sykdom er mange. Det ble flere gode diskusjoner om mat man kan spise, ikke bør spise og absolutt må unngå. For

> Fagkunnskapen blant legene ved Christian Medical College var imponerende

eksempel spiste vi alle Paneer, en upasturisert ost, mens vi iherdig lærte om Brucellose. Og ikke alle tenkte på å holde seg unna vann fra springen til tannpuss da vi kom frem etter en lang flyreise fra Europa og kun drømte om puten… ja, da var det bare å telle ned inkubasjonstiden og håpe på det beste. Oddsene var heldigvis på vår side og ingen ble alvorlig syke (så vidt vi vet…). Overraskende bra gikk det også på utallige Rickshaw turer, tross inntrykk av å være med i et heller avansert bilspill…

Vel tilbake i Bergen sitter vi igjen med begeistring over det innblikket vi har fått i infeksjonssykdommenes spennende og kompliserte verden, gode minner fra to uker med hyggelige kollegaer og mange inntrykk fra indisk kultur og levesett.

**Tusen takk til Tropemedisinsenteret og CMC Vellore!**

Det sosiale er en viktig del ved internasjonalt samarbeide.

# Lege og stipendiat
## – tre kolleger forteller om sine erfaringer

Roald Flesland Havre[1], Kim Nylund[1], Jo Waage[2]
[1]Institutt for indremedisin, Universitetet i Bergen, [2]Kirurgisk Avdeling, Haukeland universitetssykehus

Å ta en doktorgrad er blitt stadig vanligere i løpet av de siste årene. Det er opprettet "forskerskoler" som har det formål å gi innføring i forskningsmetoder og etikk for å sikre en at forskningsløpet frem mot Philosophiae Doctor (PhD) -tittelen holder en viss standard og danner en plattform for videre forskning, og ikke blir for omfattende. Kravet om kurspoeng, presentasjoner, populærfaglig formidling etc. er konkretisert, mens kravet til antall selvstendige fagfellevurderte artikler er noe redusert fra Dr. Med. tittelen som forsvant med kvalitetsreformen i høyere utdanning i tiåret vi har bak oss. Så hvorfor velger leger å forske? Savner de student-tilværelsen? Er det nysgjerrighet som driver dem? Er det for at pasientene skal få bedre behandling? Eller er det rett og slett egenutvikling og karrierebygging som er målet?

> Forsknings-kompetanse gir bedre forutsetninger for å forstå strømmen av faglig informasjon

Vi er tre leger som er stipendiater knyttet til Nasjonalt Kompetansesenter for Gastrointestinal Ultrasonografi ved Haukeland Universitetssykehus i Bergen.
Vi har sett oss selv i speilet og stilt hverandre noen spørsmål for å belyse bakgrunn for å ta en PhD utdanning som sykehuslege og fordeler og ulemper dette medfører.

*Hvorfor ville du ta PhD utdannelse?*
**Kim:** Jeg har alltid ville forske, og medisinstudiet var en vei å få både en yrkesutdanning og en naturvitenskapelig utdanning på universitetsnivå. I preklinikken formidlet dessverre foreleserne mer plagen ved å undervise enn gleden i forskning.
I klinikken skiftet fokus til pasientene, og det daglige legearbeidet fremstod mest interessant. Metode og kritisk tenkning kom med, men bare i smaksprøveformat. Det tok derfor litt tid før jeg kom i gang. Senere har det tilkommet elementer av strategisk tenkning. Som arbeidstaker er jeg mer attraktiv når jeg har PhD. Men det er jo ikke sikkert det stemmer.

**Roald:** Forskningskompetanse gir bedre forutsetninger for å forstå strømmen av faglig informasjon vi må forholde oss til. Jeg var nysgjerrig på problemstillingen og opplever det som mer kreativt arbeid enn det daglige arbeidet som sykehuslege. Problemstillingen jeg forsker på handler om å benytte en ny billeddiagnostisk teknikk for å skille maligne tumores fra benigne prosesser. Dette virket spennende og konkret samtidig som det var knyttet nært til klinisk arbeid.

**Jo:** Jeg har alltid likt å fordype meg og å undervise. Som en av studentene på det første medisinerkullet med forskerlinje ved UiB ble jeg tidlig på studiet involvert i et forskninsprosjekt. Her fikk jeg gjennomført den formelle/utdanningsdelen av PhD graden. Samtidig fikk jeg smaken på arbeidsformen, og dermed lysten på å fortsette med forskning som en del av den videre yrkeskarriæren.

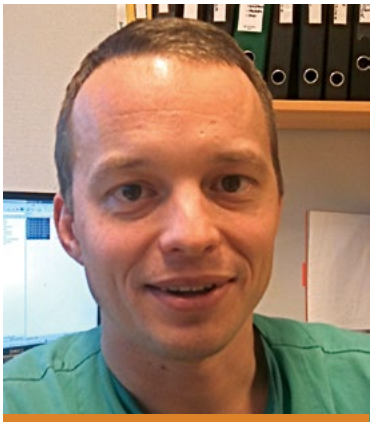
*Hvordan opplevde du veien frem til stipendiatstilling?*
**Kim:** Jeg søkte meg tilbake til HUS og medisinsk avdeling etter turnus og ble raskt dratt inn i miljøet ved seksjon for fordøyelsesykdommer hvor jeg både fant veiledere og prosjekt. Eller de fant meg. Etter 3. gangs stipendsøknad fikk jeg 4 års stipendiatstilling ved Institutt for Indremedisin. Det var en lang prosess og fordypningstillinger savnes.

**Roald:** Oppfordringen til å drive forskning var sterk ved medisinsk avdeling. Man fikk og et inntrykk av at det var en forutsetning for senere overlegestilling. Jeg fikk hjelp gjennom frikjøp fra klinisk stilling i 50 % mens vi gjennomførte første del av arbeidet som ledet frem mot den første selvstendige artikkelen. Dette var en viktig fase der prosjektet fant sin form. Etter flere søknader om doktorgradsstipend fra bl.a. universitet og helseforetak fikk jeg det til slutt.

**Jo:** Veldig lang og kronglete. Jeg brukte enormt mye tid og krefter på et prosjekt som aldri gav de store vitenskapelige resultatene mens jeg gikk på forskerlinjen. I tillegg måtte jeg erkjenne at det fagområdet som hadde interessert meg mest i starten av studiet ikke var det samme som mot slutten. Nesten 2 års leting etter et nytt prosjekt endte på gastrokirurgisk avdeling på Haukeland, som i tillegg hadde midler til at jeg kunne forske i 100% stilling. Etter 1 ½ år var kassen tom, men heldigvis sammenfalt dette med at jeg fikk et 3 årig PhD stipend fra Helse Vest.

*Hvilke fordeler er det ved å jobbe som stipendiat?*
**Kim:** Man går fra å være en slave av klokka til å bli en slave av kalenderen. Du trenger ikke å være på jobben kl 08.00, men 15.9 bør du søke om penger og 01.12. skal du ha klart et abstrakt eller to. Ingen av delene høres attraktivt ut, men i det siste tilfellet er man fleksibel og bestemmer mer over egen arbeidstid. Dagarbeid oppleves dessuten som en kjærkommen luksus etter noen år i primærvakt. Forskningsprosessen er både

**Kim Nylund**, f. 1974, Cand.Med. 2000 UiB. Turnustjeneste 2001-2002 Stokmarknes sykehus/ Tjeldsund Kommune. Jobbet 5 år med Medisinsk Avdeling, HUS. Gift, 2 barn. Tema: UL av tarm ved Crohn sykdom. Stipend fra UiB siden 2007. Institutt for Indremedisin, UiB.



**Jo Erling Rise Waage**, f: 1976. Cand.Med. UiB, forskerlinjen, 2007. Startet med forskning før turnustjenesten. Gift, 3 barn. Forskningstema: Avansert ultralyddiagnostikk av rektumsvulster. Stipend fra Helse Vest siden 2009. Kirurgisk avd. HUS og Institutt for Kirurgiske fag, UiB.

**Roald Flesland Havre**, f. 1970. Cand.Med. 1997 UiB/NTNU. Turnustjeneste: Nordfjord Sjukehus/Eid kommune. Arbeidet ved medisinske avdelinger siden 2002. Gift, 4 barn. Forskningstema: Vevskarakterisering ved ultralydbasert elastografi i GI traktus. Stipend fra UiB fra 2008, Institutt for indremedisin UiB.

frustrerende og givende, og begge deler anser jeg som positivt. Man får faktisk anledning til å undersøke om de spørsmålene og ideene man har er relevante. Det er et priviliegium.

**Roald:** Man får flere bein å stå på. Det gir faglig tyngde. Privat kan jeg også tillate meg å se tre barn ut døren for å gå på skolen for så å ta med yngstemann i barnehagen før jeg selv går på jobb. Det å ikke regelmessig ha vakter på netter og i helger gir bedre livskvalitet. Den kreative prosessen ved å bearbeide egne data, presentere egne funn på møter eller konferanser og ikke minst klare å formulere en artikkel som kommer på trykk, hører med til oppturene for en stipendiat.

**Jo:** Litt forenklet er det to fordeler: 1) Mulighet til en intelektuell og litt masokistisk ego-tripp hvor jeg får fordypet meg, lært meg et relativt smalt område veldig godt og får reist rundt for å vise frem det jeg har gjort. I tillegg gir det en lagfølelese å jobbe sammen med likesinnede som jeg har savnet siden tenårene. 2) Familien. Jeg kan styre min egen arbeidssituasjon på en helt annen måte enn ved klinisk arbeid, selv om det også betyr at man aldri helt har 100% fri heller.

*Er det noen ulemper med å være forskningsstipendiat?*

**Kim:** Lønn. Det er direkte usselt å avspise folk med 12 år på skole, 6 år på universitet og 5 år i arbeid med 20 000 kr netto i måneden. En elendig lønn selekterer dessuten forskere uten økonomisk sans som så senere skal søke om og forvalte forskningsmidler. Det kan ikke gå bra i lengden. Jeg mener dessuten leger har dårlige forutsetninger for å gjennomføre PhD. Ved andre fakulteter har man terpet metode gjennom cand. mag og mastergrad mens vi må lære oss dette i løpet av stipendiattiden.

**Roald:** Lav lønn signaliserer at arbeidet du gjør ikke er så betydningsfullt. Selv har jeg kompensert noe ved å ta vakansvakter i helger og vikariat i en ferie samt å utsette investeringer for å holde privatøkonomien i sjakk. Den tilsynelatende friheten vi har innebærer likevel klare forventninger om at man bruker tiden godt og at man har noe nytt å publisere flere ganger i året. Spesialitetsutdanningen stopper opp. Selv har jeg få måneder igjen til fullført spesialitet i indremedisin, men stipendiatperioden på fire år setter dette på vent. Dersom man forsker med "en fot i klinikken" skal en passe seg for at den kliniske avdelingen ikke samtidig benytter seg av eventuell spesialkompetanse du måtte ha til andre formål uten å kompensere dette, men her har man jo selv et ansvar for å sette grenser.

**Jo:** Uten å utdype mer: Lønn. I tillegg så er det veldig lett å la seg rive med i prosjekter og arbeidsoppgaver som er litt perifere og plutselig så har man fyllt opp dagene med alt mulig annet enn PhD prosjektet.

*Har dine forventninger til stipendiattilværelsen blitt oppfylt?*

**Kim:** Både de positive og negative sidene ved å være stipendiat har blitt bekreftet. Den intellektuelle utfordringen ville jeg imidlertid ikke ha vært foruten.

**Jo:** Ja, og vel så det. Jeg synes det har vært utrolig spennende og givende, og jeg gleder meg helt enormt til å få fullført datainnsamlingen og komme i gang med å bearbeide resultatene. Jeg har fått et stort kontaktnett både nasjonalt og internasjonalt og gleder meg allerede til å planlegge nye prosjekter.

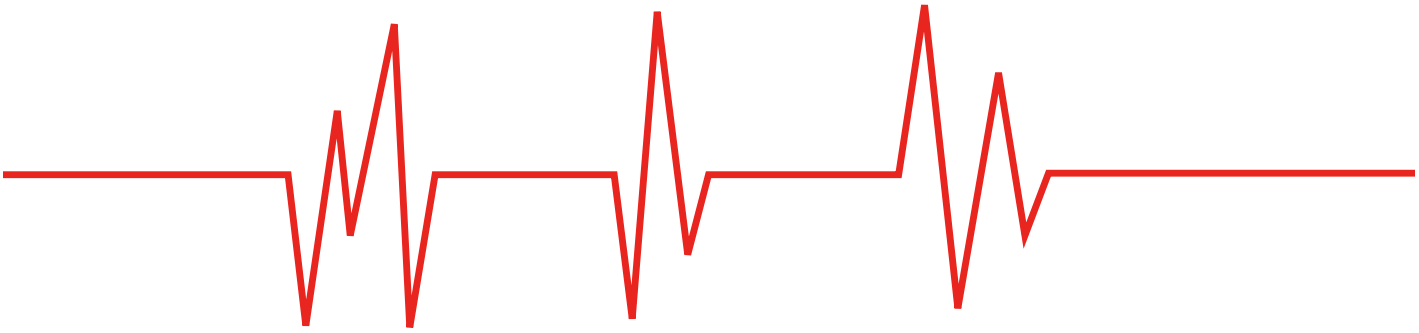
**Roald:** I stor grad synes jeg det. Jeg har både tilegnet meg klinisk kompetanse og fått erfaring med prosjektplanlegging, datainnsamling, statistisk bearbeiding og skriveprosessen. I tillegg er jeg blitt introdusert for nye fagmiljøer og personer som gir muligheter for fremtidig forskningssamarbeid ●

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 deflasjonshastighet, unøyaktige avlesninger, trykkmansjetter i feil størrelse og resultater basert på kun én måling, er noen. Og selv om det er bred enighet om at 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 pasientens trygghet og effektiviserer pasientbehandlingen. Metode og utstyr tilbys nå for første gang i Norge.

**Når gjennomsnittet er det som teller.**
Bp TRU-apparatet er en automatisk, non-invasive blodtrykksmåler - portabel og kompakt i størrelse.
Den unike metoden baseres på etablering av en adekvat gjennomsnittsverdi for diastolisk og systolisk trykk, gjennom 6 målinger i sekvens, der første måling alltid strykes fra gjennomsnittsmålingen.

Med apparatet kan blodtrykket måles automatisk (3) og uten lege tilstede under målingen, slik at den såkalte "white coat" -effekten reduseres. (4) (5)
Apparatet kommer med 3 ulike mansjettstørrelser.
Alle data blir presentert direkte på en kompakt dataskjerm, og denne har USB-port for elektronisk overføring av data til pasientfiler.
Apparatet er tatt i bruk av norske medisinske poliklinikker, spesialistpraksiser og allmennleger.
Ta kontakt for referanser og informasjon om utstyret.

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

**Pris komplett:**
**9.500,-** 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