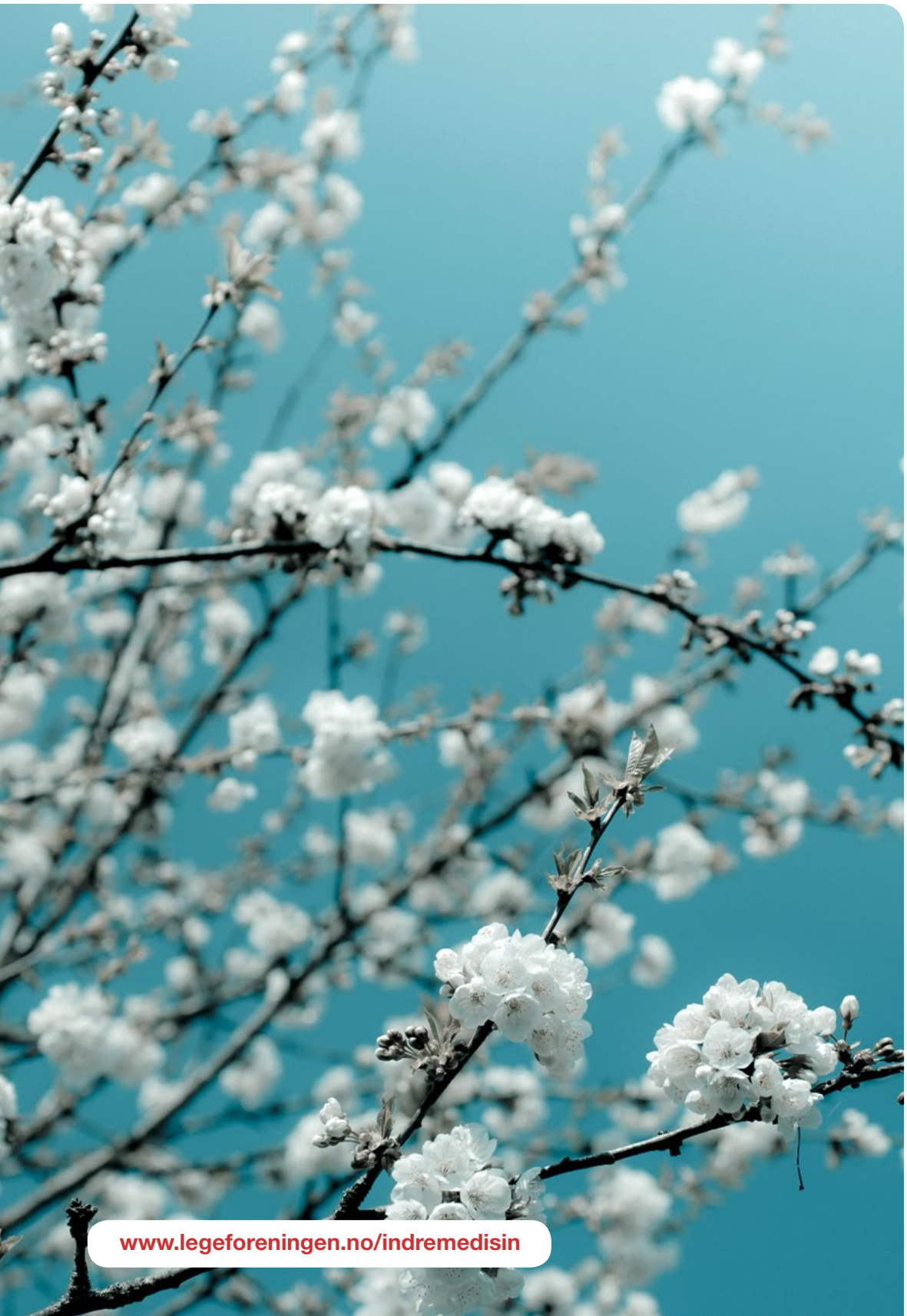
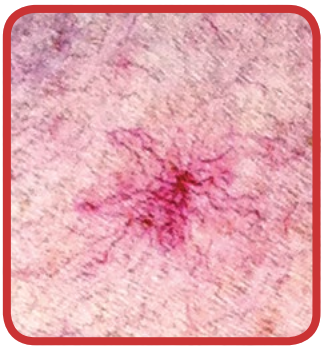
Indremedisineren

Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 1 • 2011



www.legeforeningen.no/indremedisin



Akutt på kronisk leversvikt
s. 12

ABO uforlikelig transplantasjon
s. 18

European Doctors Orchestra til Norge
s. 34

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 Ca^{2+}-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

Styret i Norsk indremedisinsk forening:

Hanne L. Thürmer
Leder
Sykehuset Telemark
hanne.thurmer@live.no
T: 901 51 761

Knut E. A. Lundin
OUS Rikshospitalet

Cathrine Lofthus
OUS Aker

Steinar Madsen
Statens Legemiddelverk
Kasserer

Ole Kristian H. Furulund
Ous Aker

Anette Løken Eilertsen
OUS Ullevål

Bjørn Jørgensen
Sykehuset Asker og Bærum

Rune Isene
OUS Aker
Høstmøtekomitéen

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

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 2000, samt til andre med interesse for faget, som sykehusavdelinger, medisinske læresteder, forskningsmiljøer og legemiddelfirmaer.

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

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. 2	15/5	20/6
Nr. 3	9/9	10/10
Nr. 4	18/11	16/12
Nr. 1 2012	10/2	10/3

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 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

Innhold

Faste spalter

Redaktørens spalte 4
Leder 5

Fagartikler

Omtale av fagartiklene 6
Noen vanlige feil ved antibiotikabruk i sykehus 8
Akutt på kronisk leversvikt 12
Akutt respirasjonssvikt 14
ABO uforlikelig transplantasjon – en immunologisk barriere å krysse 18
Inkretinbasert behandling av type 2 diabetes 20
Alkohol, omega-3-fettsyrer og kardiovaskulær sykdom 23
En uvanlig psoas abscess 26

Foreningsnytt

Verdens cøliakiekspertise samles i Oslo 29
Norsk forening for lungemedisin (NFL) 32
Helge Lyder Waldum utnevnt til ridder 33
European Doctors Orchestra 34
Norsk representasjon på den første ESIM Winter School 36
Debatt: Blir vi bedre indremedisinere av mindre forskning? 38

Bidragsytere i Indremedisineren nr. 1:

Den nye tid…

Kjære lesere av "Indremedisineren". Jeg synes det har vært en kald og seig vinter, og jeg gleder meg til våren. Jeg registrerte forresten nylig at jeg nærmer meg pensjonsalderen, kanskje det er derfor jeg begynner å interessere meg for værmeldingene?

Da jeg begynte min legegjerning i 1970 ved Ullevål sykehus handlet all virksomhet (tror jeg) om medisinsk behandling, sykepleie og forskning. Overlegen var sjefen, og oversøster holdt orden på logistikken. Reservelegen var den som kunne "alt". "Fjerdevakten" hadde oversikt over sengekapasiteten om kvelden og natten. Jeg husker det slik at alle kjente sin plass i systemet og visste hva som ble forventet. Andre funksjoner ble tilpasset "kjerneaktiviteten". Arbeidsdagen var lang, vaktene strakk seg ofte over flere dager, lønnen var beskjeden for underordnede leger i forhold til timeinnsatsen. For å få den tjenesten man måtte ha for å bli spesialist var flytting nødvendig (ofte også til utlandet), stillingene var åremålsbaserte, man trengte gruppe A og gruppe B tjeneste, og det var "kamp" om kortvarige vikariater for å få fotfeste ved en utdannelsesavdeling. Vakansvakter var et ukjent begrep, og ved nødvendighet byttet legene vakter. På slutten av 60-tallet var det like mange norske leger som var utdannet i utlandet som i Norge. Ved trekning av turnusplass skulle hjemmestudentene velge først, så fikk vi andre ta det som ble til overs. Jeg fikk siste nummer. Det var altså ikke ideelle forhold, og det kunne gå hardt utover det familiære og sosiale liv.

Det har vært store medisinske fremskritt i mine 41 år som lege, og helsevesenet har forandret sin struktur på godt og vondt. Mange ikke-medisinske profesjoner har fått innpass, og særlig har økonomi fått en (alt for) dominerende plass. Ofte får man følelsen av at man må ta avgjørelser som ikke er i tråd med det man finner faglig tilfredstillende.

Da jeg var avdelingssjef ved Medisinsk avdeling på Haukeland universitetssykehus på 2000-tallet var det en stor utfordring å forsøke å tilpasse avdelingens drift til endringer som kortere arbeidstid, sjeldnere og mer oppdelte vakter samtidig som kvaliteten på pasientbehandlingen skulle ivaretas, flere utenlandske kolleger som skulle sette seg inn norske forhold, tilpasse regelverket til EU og ikke minst forholde seg til den nye norske foretaksmodellen. Mye av min tid gikk med til å lage budsjetter som stadig måtte endres, rapporter skulle skrives (om noen leste dem tviler jeg på), timelange møter for å lage virksomshetsbeskrivelser etc. Samtidig skulle man sørge for god sykehusdrift og optimal spesialistutdannelse, undervisning av ansatte og studenter etc. Ikke alle forstår at sykehusene også er store undervisningsenheter for mange faggrupper.

I norsk helsevesen har noen personellgrupper fått bedret sine arbeidsforhold sammenlignet med mange andre land. Spørsmålet er likevel om vi nå har fått for mange "høvdinger" og kontrollører. Mange aktører i helsevesenets randsone krever også mye tid og penger. Jeg har arbeidet lenge både i Tyskland og USA, og i disse landene sies det at en gjennomsnittlig sykehuslege kan brødfø flere advokater. Mange fagområder kan skape seg en arena innen helsevesenet. "Ledere" er et begrep i tiden, men hva en leder er, kan være vanskelig å definere klart i helsevesenet. For meg var, og er, en god sykehusleder en person som ikke glemmer det arbeidet som sykehuset egenlig skal drive med. Dette kan gjerne være en lege…

Dagens IT-muligheter har utvilsomt gjort mye arbeid lettere enn før. Skriver man feil kan man rette uten rettetast, og mange programmer har gjort mye arbeid lettere og mer oversiktlig. Spørsmålet er om alt som kan gjøres også skal gjøres. Moderne IT-teknologi kan også være farlig fristende: den siste måneden har jeg på nært hold fulgt den tyske forsvarsminister Karl-Theodor zu Guttenbergs (39) rekordraske fall fra toppen i tysk politikk. Han var en populær og nærmest genierklært politiker og ble ansett som mulig tysk kansler ved neste korsvei. Hva skjedde? Mange av oss har fått med seg at det var hans doktorgrad som felte ham. Han ble fristet til å kutte noen svinger ved å benytte "copy and paste" mulighetene bl.a. på Internett. Han "glemte dessverre" å oppgi kildene. Hans politiske karriere er derfor forløbig over og doktorgraden inndradd.

Jeg ønsker dere alle en riktig god påske!

Beste hilsen

Svein Ødegaard
Redaktør

Påskehilsen fra Telemark

Endelig begynner det å bli lysere igjen, det er lyst når vi kjører på jobben, og lyst når vi kjører hjem! Sne og mer og mer sol, kalde men lyse dager, fortsatt vinterstemning i Telemark. Det er en vakker tid i fjellet! Med en påske så sent som i år, får vi komme oss til fjells eller ut i marka før føret forsvinner! Senest i dag, 18. mars kom et nytt snøfall, og fortsatt er det flotte fohold i fjellene i Telemark!

Legerollen er under debatt igjen, nå med nye momenter og argumenter. Per Fuggeli beskriver et oppstykket lege-pasientforhold da han var i kontakt med 37 ulike leger i løpet av sine tre sykehusopphold. Leder Arne Laudal Refsum i norsk overlegeforening skrev en glitrende kommentar, sjelden har morgenmøtet på Notodden sykehus vært mer enig. Det er på tide å ”ta tilbake” lege-pasient-relasjonen. Å være lege for syke mennesker krever tid og kontinuitet. Kanskje det er på tide med oppgavesamling framfor oppgavedeling? Hvorfor kan ikke samme lege både ha polikliniske konsultasjoner og behandlingsansvar under innleggelsen for noen av ”sine” pasienter? Ja – hvorfor kan man ikke ha ”sine” pasienter? Selv på et lite sykehus er vi ofte fordelt slik at man enten er her eller der, enten går visitt eller har poliklinikk, enten har fri etter helgevakt eller avspaserer overtid. Den som går visitt er ofte LIS-lege, og vil få en komplisert arbeidsdag hvis ulike overleger skal komme inn på ”sine” pasienter. Pasientansvarlig lege er i hovedsak en papirbestemmelse for å tilfredsstille byråkratiske regler. Samtidig er det verken mulig å være tilstede hele tiden eller å beherske alle deler av medisinen. Både pasient og pasientansvarlig lege vil søke kompetanse hos andre leger og på andre sykehus. Kunsten å holde det hele sammen er hos fastlegen. Det er mangt å undres over for en sykehuslege som ønsker å se hele pasienter!

Legeforeningen har nå landet på en søknadsbasert turnustjeneste. Det blir en interessant øvelse for både turnusleger og sykehus å finne hverandre på en hensiktsmessig måte. Jeg håper ikke vi skal lese 900 søknader til våre 4 plasser, og oppleve at de som får tilbud vakler mellom å ta jobb hos oss eller håpe på et enda ”bedre” tilbud fra et annet sykehus. Her kan det bli mange arbeidstimer som kastes bort til liten nytte. Men i utgangspunktet er jeg for at starten på legeyrket normaliseres, dvs at leger som andre akademikere må søke jobb, være på intervju, finne et arbeidsgiver og vise seg fram. Det er ikke vanlig at yrkeslivet starter med en loddtrekning? I midten av februar ble vi kjent med 4 nye turnusleger på vei inn i legeyrket – fulle av kunnskap, forventninger, bekymringer og pågangsmot. Vi har et to-ukers introduksjonsprogram med teori og praksis og rekker å bli godt kjent med våre nye kolleger. Mitt håp er at mange av dem vil finne veien til indremedisinen med dens mange interessante grener.

Hanne Thürmer
Leder Norsk indremedisinsk forening

Omtale av fagartiklene

Vi presenterer i denne utgaven av Indremedisineren noen flere innlegg etter høstmøtet, samt noen på forespørsel og etter innsending på eget initiativ. Temaene er alle aktuelle og burde være relevante for den interesserte indremedisiner.

Dag Berild og medarbeidere går gjennom bruk av antibiotika på sykehus. I Norge har vi fortsatt begrenset resistensproblematikk og bør ofte kunne klare oss med smalspektrede antibiotika. Forfatterne gjør også et godt poeng av at "man skal gi antibiotika lenge nok til å utrydde de patogene bakteriene og kort nok til å begrense antibiotikas påvirkning av normalfloraen".

Også leversvikt fremviser akutt-på-kroniske tilstander, og John Willy Haukeland beskriver hvordan utløsende faktorer kan forverre en tilgrunnliggende tilstand, og at pasienter med leversvikt har høy risiko for multiorgansykdom og død. Det kan her være mye å vinne på å raskt identifisere utløsende forhold og å starte behandling mot dette og eventuelle komplikasjoner.

Espen Rostrup Nakstad tar for seg hvordan ulike mekanismer gir akutt respirasjonssvikt type 1 og type 2, og at skader og sjokk-tilstander også av andre årsaker kan medføre akutt lungeskade. I behandlingen har mange intensivpasienter også behov for mekanisk ventilasjonsstøtte, og maskebehandling reduserer behovet for intubasjon betydelig.

De senere årene har interessen for ABO uforlikelige nyretransplantasjoner økt, skriver Anna Varberg Reisæter. Med det kan man utvide behandlingstilbudet og i større grad benytte nyre fra levende giver. Nye protokoller er tatt i bruk for å redusere antistoffer mot de respektive AB-antigenene i tillegg til immunsuppresjon.

Tarmhormonene inkretinene har tiltrukket seg mye oppmerksomhet innen diabetesbehandlingen de siste årene. Kåre Birkeland redegjør i sitt innlegg for nye medikamenter som er tatt i bruk, hvordan disse påvirker inkretinene og stimulerer insulinfrigjøringen, og han drøfter hvilken plass de bør ha i behandlingsrekken.

I flere epidemiologiske og andre observasjonsstudier har et moderat alkohol-bruk vist gunstige assosiasjoner med hensyn på hjerte- og karsykdommer. Knud Landmark og Carina Alm viser i sitt innlegg til interessante studier der alkohol synes å øke nivåene av omega-3-fettsyrene, og at alkohol slik kan ledsages av "en fiskeliknende effekt".

Psoas-abscesser diagnostiseres ikke så ofte. Ole Kristian Furulund med medforfattere går gjennom temaet generelt med utgangspunkt i en kasuistikk og viser til noen diagnostiske utfordringer man kan møte. For eksempel nyresvikt, urinveisinfeksjon og nyrestein - ja, resten får dere lese selv.

Det er meget hyggelig å bli møtt med så positiv respons på vår kontakt med forfatterne, og vi takker alle nok en gang for interessante og aktuelle bidrag ●

Med vennlig hilsen
Stephen Hewitt,
Redaksjonen

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. Nevrolo¬giske: 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

Noen vanlige feil ved antibiotikabruk i sykehus

Cirka 20-25% av norske sykehuspasienter får antibiotika. Overforbruk og feil bruk av antibiotika er en viktig årsak til den økning av antibiotikaresistente bakterier vi nå ser i Norge. Vi omtaler kort de vanligste feilene man gjør ved bruk av antibiotika i sykehus og hvordan man kan unngå disse.

Dag Berild[1], Jon Birger Haug[1], Per Espen Akselsen[2] , Hege Salvesen Blix[3].
Infeksjonsavdelingen, Oslo Universitetssykehus[1], Seksjon for pasientsikkerhet, Haukeland universitetssykehus[2], Nasjonalt Folkehelseinstitutt[3], Oslo.

Dag Berild

BAKGRUNN

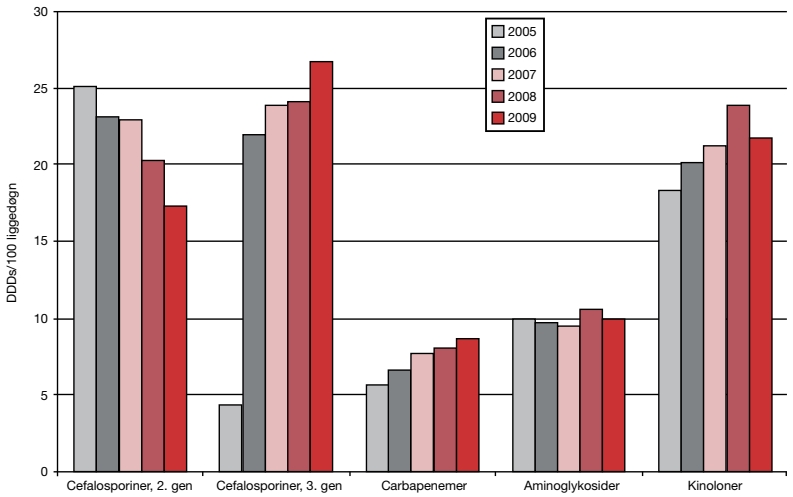
All bruk av antibiotika kan føre til antibiotikaresistens, og forekomsten av resistens er proporsjonal med omfanget av antibiotikabruken (1). Resistente mikrober kan føre til økt sykelighet, dødelighet, forlenget liggetid og økte kostnader. Antibiotika endrer også den normale bakteriefloraen og selekterer frem potensielt sykdomsfremkallende bakterier f.eks Clostridium difficile og/eller sopp (2). Overforbruk av antibiotika kan også gi unødige toksiske og allergiske bivirkninger.

I Norge har vi hittil hatt lite resistens, men totalbruken av antibiotika har økt de siste 30 årene. Bruken av bredspektrede antibiotika har også økt uten at resistenssituasjonen rettferdiggjør dette (Figur 1). Dette er uheldig fordi bredspektrede antibiotika påvirker normalfloraen mer enn smalspektrede midler og gir mer resistens. De siste 4-5 årene har vi derfor sett tendenser til en økning av resistente bakterier i Norge, blant annet meticillinresistente gule stafylokokker (MRSA), ciproflokasinresistente E.coli (Figur 2) og utvidet spektrum betalaktamase-produserende gramnegative stavbakterier (ESBL) (3). Slike multiresistente bakterier spres mye lettere til pasienter som behandles med bredspektrede midler. Det kommer ingen nye antibiotika fra de farmasøytiske firmaene, så vi kan risikere å ikke ha effektive antibiotika om noen år. For å bevare antibiotika som virksomme midler må vi derfor redusere den totale bruken, og spesielt bruken av bredspektrede antibiotika (4). I det følgende omtales noen vanlige feil i forbindelse med antibiotikabehandling og hvordan man kan prøve å unngå disse. Problemstillingene kan kanskje virke banale, men etter vår erfaring er det områder hvor det ofte "syndes".

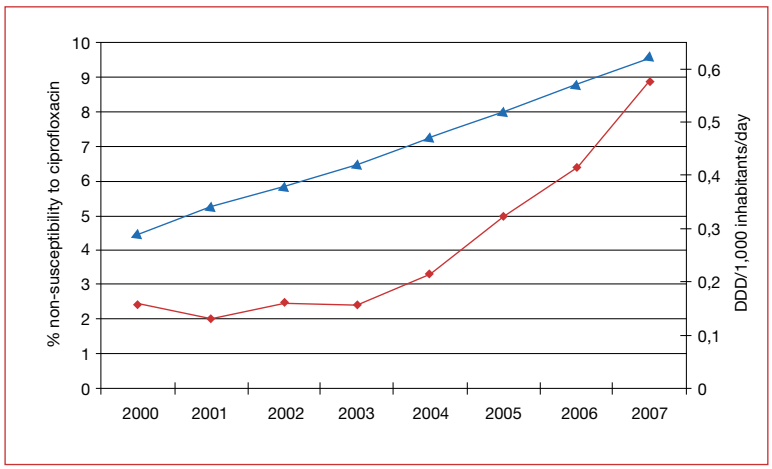
1. MANGLENDE BAKTERIOLOGISK PRØVETAKING

Ta alltid bakteriologiske prøver fra mistenkte foci før start av antibiotika. Det er utilgivelig å starte behandling av en infeksjon som krever langvarig behandling f.eks osteomyelitt uten å ha identifisert bakteriologisk agens. Korrekt prøvetaking og transport av prøver er viktig. Konferer med mikrobiologene ved tvil om prøvetaking og forsendelse.

Endring over tid;
Bruk av cefalosporiner, carbapenemer, aminoglykosider og kinoloner i norske sykehus 2005 - 2009, målt i DDDs/100 liggedøgn.



Figur 1



Figur 2. Prevalenden av ciprofloxacinresistente i E. coli (rød linje) i Norge sammenholdt med forbruket av ciprofloxacin (blå linje) (NORM).

Sepsis og endokarditt. Ved feber av ukjent årsak skal det alltid tas to sett blodkulturer. Ved mistanke om endokarditt tas flere sett blodkulturer. Et negativt resultat kan være like verdifullt som et positivt resultat. Ta alltid konsekvensen av funnene (5). Har man startet med bredspektret behandling og det er oppvekst av f.eks pneumokokker bør man innsnevre behandlingen til penicillin monoterapi.

Urinveier. Ta bakteriologiske prøver fra urinen hvis pasienten har symptomer fra urinveiene som nytilkommen svie, hyppig vannlatning og inkontinens. Sterk urinlukt eller pyuri er ikke indikasjon for bakteriologisk prøvetaking eller antibiotikabehandling. Prøvetaking uten indikasjon fører lett til unødvendig behandling. Mange eldre har asymptomatisk bakteriuri, og dette skal ikke behandles fordi det øker risikoen for reinfeksjon med mere virulente bakterier.Ved mistanke om pyelonefritt skal det både tas blodkulturer og urindyrkning.

Luftveisinfeksjoner. Rustrødt ekspektorat kan indikere pneumokokkpneumoni, og man kan da finne pneumokokker i ekspektoratet, men ekspektoratundersøkelser er sjeldent nyttige med mindre pasienten kan prestere et skikkelig "morrahark". Bruk nasofarynksprøve til dyrking av vanlig luftveispatogener. Ta i bruk PCR-på nasopfarynksprøve som gjør det mulig raskt å detektere Mycoplasma- og Chlamydophila pneumoniae, kikhostebakterie og luftveisvirus i samme prøve. Antistoffbestemmelser har liten nytteverdi og er stort sett avskaffet. Ved ca. 20% av pneumokokk-pneumonier er det oppvekst i blodkulturer. Ta også pneumokokkantigen i urinen ved alvorlig pneumoni og Legionellantigen hos pasienter som kommer fra utlandet.

Sterile steder. Bruk mikroskopi og Gramfarging fra puss, ledd-, spinal-, og pleuravæske og andre sterile steder. På denne måten kan man få en veiledning på hva som er agens før dyrkningssvar foreligger og etter at det eventuelt er gitt antibiotika.

2. KOLONISERING FEILTOLKES SOM INFEKSJON

Alle mennesker har en stor normal bakterieflora (ca. 2 kg), og funn av bakterier er ikke ensbetydende med infeksjon. Vurder alle bakteriologiske funn kritisk og i relasjon til sykehistorie og kliniske funn. For eksempel vil et dren fra abdomen alltid være kolonisert med E.coli eller andre bakterier, men bør ikke føre til behandling i motsetning til når man finner E.coli i blodkulturer.

Sår. Alle sår er kolonisert med bakterier. Det bør kun gis antibiotika hvis det er rødt, varmt og ømt rundt såret og eventuelt pussekresjon. Unntaket er funn av streptokokker gruppe A som bør føre til behandling. Diabetiske fotsår kan være vanskelig å bedømme klinisk, og her er man litt mer liberal med antibiotisk behandling.

> Man bør gi antibiotika lenge nok til å utrydde de patogene bakteriene og kort nok til å begrense antibiotikas påvirkning av normalfloraen

Asymptomatisk bakteriuri med eller uten pyuri skal *ikke* behandles med antibiotika unntatt hos gravide og pasienter som gjennomgår urologiske/genitouretrale kirurgiske inngrep. Mange eldre, og alle med urinveiskateter, er kolonisert med bakterier i urinveiene. Behandling av asymptomatisk bakteriuri hjelper ikke pasienten, men selekterer frem en mer resistent bakterieflora.

Sopp. Hos pasienter som er antibiotikabehandlet, finner man ofte Candida albicans i ekspektorat eller urin, men Candida gir aldri pneumoni eller urinveisinfeksjoner hos immunkompetente individer. Hvis man derimot finner vekst av Candida flere steder hos en pasient med risiko for candidemi dvs. immunosuppresjon, steroidbruk, neutropeni, store kirurgiske inngrep, langvarig bredspektret antibiotikabehandling, CVK og parenteral ernæring, er det rimelig å starte soppbehandling.

3. FEIL VALG AV ANTIBIOTIKUM

Empirisk behandling. Førstevalg ved behandling av sepsis i Skandinavia er kombinasjonen penicillin og et aminoglykosid. Resistenssituasjonen i Norge er god, og vanlige smalspektrede penicilliner, stafylokokkpenicilliner (kloksa-/dikloksacillin), pencilliner

med utvidet spektrum (ampicilliner), gentamicin og metronidazol dekker de fleste infeksjoner. Et bredspektret antibiotikum f.eks cefotaxim har ikke bedre effekt en et smalspektret f.eks penicillin på målbakterien hvis bakterien er penicillinfølsom. Foretrekk penicilliner fremfor ampicillin fordi de har mindre bivirkninger og har bedre effekt på pneumokokker, streptokokker og meningokokker. Bruk penicilliner i stedet for cefalosporiner når det er mulig, fordi cefalosporiner påvirker normalfloraen mer og fører til raskere resistensutvikling enn penicilliner (2). Empirisk behandling med cefotaxim bør reserveres til pasienter med nyresvikt, og karbapenemer er stort sett kun indisert ved ESBL-produserende E.coli og Klebsiella.

Begrens bruken av de nye makrolidene (azitromycin og klaritromycin) fordi de er meget resistensdrivende. Unngå klindamycin pga. høy risiko for Clostridium difficile assosierte bivirkninger. Tabell 1 gir et forenklet forslag til behandling av de viktigste infeksjonene basert på norske resistensforhold (3,4).

4. FOR TIDLIG SKIFTE AV ANTIBIOTIKA

Ofte skiftes antibiotikabehandling for tidlig. Selv for de mest effektive antibiotika tar det ofte 2-3 dager før temperaturen går ned, og det kan gå 4-5 dager før effekten av antibiotika kan vurderes skikkelig. Endringer i behandlingen bør overveies nøye og fortas kun dersom det er nye opplysninger eller funn som rettferdiggjør dette. Hvis antibiotika ikke har effekt etter 3-4 dager, tenk på følgende: Er behandlingen god nok? Når antibiotikumet frem til infeksjonen? Foreligger infeksjon med virus eller sopp? Abscessutvikling? Husk at de fleste antibiotika ikke når frem i abscesser eller inaktiveres i abscesser. Er det immunsvikt, kateterinfeksjon, infeksjon i tilslutning til fremmedlegemer eller anatomiske defekter? Hvis pasienten ikke blir afebril, men er stabil, kan man seponere antibiotika og se an pasienten uten antibiotika. Pasienten kan da bli afebril spontant eller det kan manifestere seg et fokus som f.eks en drenerbar abscess. Man bør vente minst et døgn etter seponering av antibiotika før man tar nye bakteriologiske prøver.

5. FOR LANG INTRAVENØS BEHANDLING

En raskere overgang til peroral (po.) behandling forkorter oftest den samlede antibiotikatiden og reduserer liggetiden og bør gjøres så snart pasienten er stabil og kan spise (5). Feber og høy CRP er ikke indikasjon for fortsatt intravenøs (i.v.) behandling.

-Ved *pneumoni* kan man for eksempel skifte til peroral behandling etter 2-3 dager ved temperatur <38 0 C, oksygenmetning >92%, normalt blodtrykket , puls <100/min, respirasjonsfrekvens <25/min, og pasienten er mentalt klar (6).

- Ved *pyelonefritt* er det mulig å gå raskt over til tablettbehandling fordi de fleste antibiotika utskilles i urinveiene i store konsentrasjoner.

- Ved *erysipelas* er det noen ganger nødvendig å gi i.v. behandling 3-5 dager hvis det er dårlig sirkulasjon og ødemer i det infiserte området.

- Ved *endokarditt* og *meningitt* må man gi i.v. behandling i hele behandlingstiden, mens man ved osteomyelitt/purulent artritt i de fleste tilfeller kan endre til peroral behandling etter to uker.

6. FEIL DOSERING

Betalaktam-antibiotika (penicilliner og cefalosporiner) har kort halveringstid, og effekten er avhengig av den tiden konsentrasjonen ligger over minste hemmende konsentrasjon (MIC). Høye doser gir ikke ekstra bakteriedrap. Ved de fleste infeksjoner er det derfor rasjonelt å gi moderate doser fire ganger i døgnet, men ved meningitt, sepsis, endokarditt og osteomyelitt gis høye doser.

Kinoloner og aminoglykosider har lang halveringstid og effekten er, innenfor visse grenser, avhengig av toppkonsentrasjonen. Det er derfor rasjonelt å gi høyere doser, men å administrere disse sjeldnere; aminoglykosider x 1, ciprofloxacin x 2 per døgn.

Endret nyre- og leverfunksjon. De fleste antibiotika utskilles renalt, og ved nedsatt nyrefunksjon kan enten doseintervallet forlenges eller dosen reduseres for slike antibiotika idet de utskilles langsommere. Kortvarig aminoglykosidbehandling kan gis ved forhøyet kreatinin under forutsetning av at dosene justeres etter konsentrasjonsmålinger. Ved nedsatt leverfunksjon kan metaboliseringen av blant annet metronidazol, erytromycin og fusidin endres, men det er vanskelig å gi konkrete råd om dette.

Dosering ved ekstrem vekt. Doseringsforslagene i Felleskatalogen er basert på pasienter med normal vekt, men i praksis får en pasient på 40 kg ofte samme dose som en pasient på 120 kg. Teoretisk kan dette gi under eller overdosering. Det er vanskelig å gi evidensbaserte råd, men hos undervektige kan man skele til idealvekten, fordelingsvolumen og nyrefunksjon og eventuelt redusere dosene noe. Tabell 2 gir en grov rettesnor for dosering hos overvektige.

7. FOR LANG BEHANDLINGSTID

Man bør gi antibiotika lenge nok til å utrydde de patogene bakteriene og kort nok til å begrense antibiotikas påvirkning av normalfloraen. Ved de fleste infeksjoner er det dårlig vitenskapelig dokumentasjon av hva som er optimal behandlingstid, men trenden går mot kortere behandlingstid. Ved ukomplisert cystitt er tre dages behandling tilstrekkelig, lengre behandling øker bare risikoen for bivirkninger. Den svenske STRAMA-gruppen har vist at 7 dagers behandling er likeverdig med 14 dagers behandling ved pyelonefritt (ikke publisert). Ved milde og moderate pneumonier er én ukes behandling tilstrekkelig, og ved pneumonier på intensivavdelinger er 8 dagers behandling like effektivt som 14 dagers behandling (7). CRP er ikke en infeksjonsparameter, men en inflammasjonsparameter og reflekterer *kroppens* svar på inflammatoriske prosesser som cancer, autoimmune sykdommer eller thromboemboliske tilstander og kan være forhøyet ved disse tilstandene. CRP kan også være forhøyet ved virusinfeksjoner og lenge etter at bakteriene er utryddet og skal derfor ikke alene være retningsgivende for behandlingslengden og må slett ikke

TABELL 1. Kortversjon av forslag til empirisk valg av antibiotikum ved de vanligste infeksjoner i sykehus (4). Juster alltid til mer smalspektret terapi etter bakteriefunn hvis det er mulig.

Diagnose	Behandling	Kommentar
Sepsis	Penicillin 3 g x 4 + gentamicin 5 mg/kg	Ved fokus i abdomen eller genitalia interna: ampicillin + gentamicin og metronidazol
Endokarditt	Penicillin + gentamicin som ovenfor	Seponer gentamicin etter 7 dager
Meningitt	Ceftriaxon 4 g x 1 eller cefotaxim 2 g x 3-4	Juster etter bakteriefunn
Samfunnservervet pneumoni	Penicillin 1,3 g x 4	Mycoplasma & Chlamydophila: Erytromycin
Sykehuservervet pneumoni	Penicillin + gentamicin eller cefuroxim 1,5 g x 3	
Pyelonefritt	Ampicillin 1 g x 4 + gentamicin	Juster etter baktfunn. Rask overgang til po.behandling.
Ukomplisert cystitt	Pivmecillinam, amoksicillin, trimetoprim, co-trimoxazol eller nitrofurantoin i 3 dager.	Ciprofloxacin kun til kompliserte tilfeller
Erysipelas	Penicillin 1,3 g x 4	
Cellulitt med stafylokokketiologi	Kloxa/dikloxacillin 1 g x 4	

TABELL 2. Forslag til antibiotikadosering etter vekt.

Vekt	Dosering
50-80 kg	Normal dosering
80-100 kg	125% av normal dosering
100-120 kg	150% av normal dosering
120-150 kg	200% av normal dosering
Over 150 kg	Individuelle hensyn

være normalisert før en kan seponere antibiotika.

Hvis antibiotika er unødvendig, seponer med det samme. Det gamle dogmet med at man skal fortsette med antibiotika for å forhindre resistens når man først har startet er feil (8). Jo lengre behandlingstid, dess mer resistens og bivirkninger.

Antibiotikaprofylakse. Hovedregelen er at antibiotikaprofylakse skal gis som en dose ved innledningen av anestesien slik at konsentrasjonen er høy under selve inngrepet. Ved langvarige operasjoner (> 3 timer) eller stort blodtap kan det gis 1-2 doser ekstra og ved protesekirurgi opp til fire doser. "Forlenget profylakse" utover det har ingen infeksjonsforebyggende effekt, men bidrar til unødige bivirkninger og resistens. Feber og CRP-stigning opp mot 300 er vanlig de første 48 timene etter kirurgi og er en dårlig markør for infeksjon. Man skal unngå bruk av antibiotika hvis det ikke er lokale tegn på infeksjon.

8. OVERDIAGNOSTISERING AV PENICILLLINALLERGI

Mellom 1-10% angir at de er allergiske for penicillin, men den reelle forekomsten er mye lavere. Overdiagnostisering av penicillinallergi kan medføre at pasienter får et antibiotikum som er mindre effektivt, mer toksisk, og mere bredspektret enn nødvendig. Det er derfor viktig å få frem hvilket antibiotikum pasienten har reagert på, hvordan og når. De fleste pasienter som reagerer på penicillinpreparater får eksantemer pga. forbigående immunkompleksdannelse. Det kommer oftest etter 3-4 dagers ampicillinbehandling og er ikke ekte penicillinallergi. Typisk IgE-mediert alvorlig reaksjon med urticaria, kløe, angioødem, bronkospasme og hypotensjon er meget sjeldent. Disse pasientene kan ikke få penicillin senere. Hvis pasienten har hatt en alvorlig reaksjon på penicillin, er det noe kryssallergi med cefalosporiner, men risikoen for anafylaksi er meget lav og ses hovedsakelig ved første generasjons cefalosporiner (9). Cefalosporiner kan derfor brukes hos de fleste pasienter som har hatt reaksjoner på penicillin.

KONKLUSJON

Det gjøres ofte feil ved bruk av antibiotika. For å forbedre bruken av antibiotika i sykehus vil Helsedirektoratet utgi nye retningslinjer for antibiotikabehandling i sykehus i løpet av 2011. Anbefalingene er basert på den lave forekomsten av antibiotikaresistens i Norge. Formålet er å forbedre pasientbehandlingen og samtidig unngå en unødvendig resistensutvikling og bivirkninger. Retningslinjene er en "kokebok" som gir anbefalinger for valg av behandling ved de vanligste infeksjonene. Utarbeidelsen skjer i regi av et samlet norsk infeksjonsmiljø og representanter fra øvrige spesialiteter. Vi oppfordrer alle indremedisinere til å implementere disse retningslinjene aktivt i sine respektive avdelinger ●

Litteratur

1. Antimicrobial drug use and methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Aberdeen, 1996-2000. Monnet DL, MacKenzie FM, López-Lozano JM, Beyaert A, Camacho M, Wilson R, Stuart D, Gould IM. Emerg Infect Dis. 2004 Aug;10(8):1432-41.

2. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN.Lancet. 2000 Mar 18;355(9208):973-8.

3. NORM/NORM-VET 2009. Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of AntimicrobialResistance in Norway. Tromsø / Oslo 2010. ISSN:1502-2307 (print) / 1890-9965 (electronic).

4. Berild D, Haug JB. Fornuftig bruk av antibiotika i sykehus. Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128: 2335-9.

5. Eron LJ, Passos S. Early discharge og infected patients through appropriate antibiotic use. Arch Intern med 2001; 161: 61-5.

6. Berild D, Mohseni A, Diep LM, Jensenius ;, Ringertz SH. Adjustment of antibiotic treatment according to the results of blood cultures leads to decreased antibiotic use and costs. J Antimicrob Chemother 2006;57:326-30.

7. Oosterheert JJ, Bonten MJM, Schneider MME et al. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial. BMJ 2006; 333: 1193-2002.

8. Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y et al. Comparison of 8 vs 15 days af antibiotic therapy for ventilator associated pneumonia in adults: A randomised trial. JAMA 2003; 290 (19): 2588-98.

9. Lambert HP. Don`t keep taking the tablet? Lancet 1999; 354: 943-5.

10. Apter AJ, Kinman JL, Bilker WB et al. Is there a cross reactivity between penicillins and cephalosporins? Am J Med 2006; 119: 354.e11-354.e20.

Akutt på kronisk leversvikt

Dekompensert levercirrhose medfører betydelig morbiditet og mortalitet. Insidensen vil sannsynligvis øke i årene som kommer som følge av økt alkoholkonsum og økt forekomst av overvekt i befolkningen. Når dekompenseringen kommer raskt foreligger det som regel en utløsende faktor. Adekvat behandling kan i slike tilfeller være avgjørende for prognosen.

John Willy Haukeland, Gastroenterologisk avdeling, Oslo Universitetssykehus Ullevål

John Willy Haukeland

AKUTT-PÅ-KRONISK SYKDOM

De fleste indremedisinere vil intuitivt være fortrolig med konseptet akutt-på-kronisk sykdom. Eksempelvis er vi vant med å snakke om eksaserbasjon av KOLS, forverring av hjertesvikt etc. Innenfor det hepatologiske fagfeltet er det også økende fokus på *akutt-på-kronisk leversvikt*. Selv om tilstanden mangler en klar definisjon, vil de fleste være enige om at tilstanden karakteriseres av i) *en utløsende faktor*, ii) relativt *raskt innsettende forverring* av leverfunksjon hos pasient med tilgrunnliggende levercirrhose og iii) høy risiko for *multiorgansvikt og død*. I denne artikkelen vil jeg redegjøre for disse forhold som for øvrig nylig har vært omtalt i Tidsskriftet (1). Akutt leversvikt hos tidligere leverfriske pasienter omtales ikke.

IRREVERSIBLE CIRRHOSE-KOMPLIKASJONER ELLER AKUTT-PÅ-KRONISK LEVERSVIKT?

Når man møter pasienter med symptomer som kan representere komplikasjoner av leversykdom, er det avgjørende at man spør seg om de aktuelle komplikasjoner representerer irreversible, og uunngåelige, konsekvenser av langtkommen sykdom, eller om det kan dreie seg om potensielt reversible forandringer. I denne sammenheng er det avgjørende med en god anamnese. Hvordan var pasientens funksjonsstatus i forkant av hendelsen? Foreligger det åpenbart utløsende faktorer? Komparentopplysninger er ofte av stor nytteverdi. Det er ikke alltid så lett å avklare om pasienten har tilgrunnliggende levercirrhose. Ved klinisk u.s. vil funn av spider nevi (Figur 3) tale sterkt for at det foreligger cirrhose. Det er også nyttig å utfordre radiologene i forhold til ultralyd og CT-funn, men man skal være klar over at det godt kan foreligge cirrhose uten at dette kan bekreftes radiologisk. Splenomegali vil ofte tale sterkt for at det foreligger cirrhose, likeledes ASAT/ALAT-ratio > 1 ved non-alkoholisk leversykdom og ASAT/ALAT-ratio > 2 ved alkoholisk leversykdom.

KOMPLIKASJONER AV LEVERCIRRHOSE

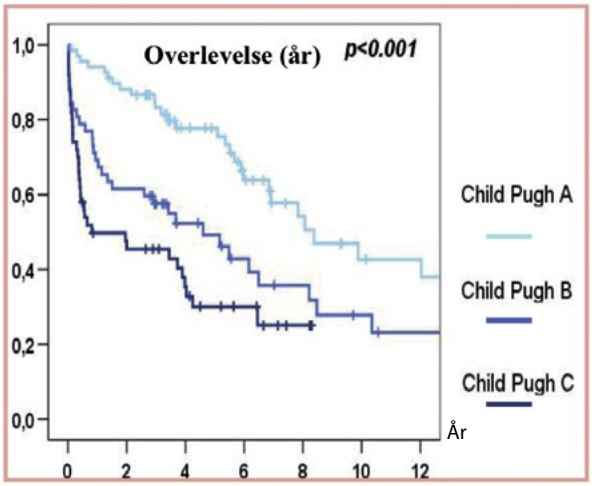
Child-Pugh score, lansert i 1973, er en klassisk prognostisk modell ved levercirrhose (2). Modellen reflekterer velkjente komplikasjoner relatert til i) portal hypertensjon, ii) nedsatt syntese/biliær ekskresjon, iii) encefalopati og iv) malnutrisjon. Scoringsystemet gir viktig prognostisk informasjon, noe vi også fant i en retrospektiv studie av pasienter med levercirrhose fra OUS Aker (Figur 1) (3).

Utvikling av ascites og øsofagusvaricer oppfattes ofte som et rent "trykk-fenomen" sekundært til portal hypertensjon. Selv om dette kan være riktig, er det viktig å huske at portal hypertensjon også utløser omfattende kompensatoriske forandringer i regulering av blodsirkulasjon og væske/elektrolytt-balansen. På denne bakgrunn forstås nå fenomener som fortynningshyponatremi (mer vannretensjon enn saltretensjon) og hepatorenalt syndrom (nedsatt renal perfusjon pga generell karkonstriksjon i systemkretsløpet).

Nedsatt detoksifisering og utskillelse av endogene (bl.a. bilirubin, ammoniakk) og eksogene substanser (f.eks medikamenter) er en velkjent komplikasjon ved cirrhose. Likeledes er den syntetiske kapasitet nedsatt. Dette kommer til uttrykk bl.a. i form av

	1	2	3
Encefalopati	Ingen	Grad 1-2	Grad 3-4
Ascites	Ingen	Lett kontrollert med diuretika	Moderat eller mer tross diuretika
Bilirubin (µmol/L)	< 35	35 – 50	>50
INR	< 1,7	1,7 – 2,3	> 2,3
Albumin (g/L)	> 35	28 – 35	< 28

Pugh, Br J Surg, 1973



Haukeland, Scand J Gastroenterol, 2008

Figur 1. Scoringsystem for pasienter med levercirrhose. Etter beregning av totalscore deles pasienter inn i klasse A (5-6 poeng), B (7-9 poeng) eller C (10-15 poeng).

Figur 2. Utløsende faktorer ved akutt-på-kronisk leversvikt

- Obstinasjon
- Dehydrering
- Medikamenter
- Akutt leverskade
- GI-blødning
- Infeksjon

økt INR. Det er imidlertid viktig å være klar over at INR ikke er en sensitiv markør på levercirrhose, og at mange pasienter opprettholder en normal INR selv lenge etter at cirrhosen er etablert.

Med hepatisk encefalopati forstås kognitive og nevromuskulære forsyrrelser av ulik alvorlighetsgrad fra subtile forandringer til koma (grad 1 til 4). Husk at grad 1 encefalopati (redusert oppmerksomhet, latens, eufori) kan være lett å overse. Årsaken til hepatisk encefalopati er ikke fullt ut kartlagt, men opphopning av amoniakk og proinflammatoriske cytokiner antas å spille en rolle. Noe av det særegne ved hepatisk encefalopati er at pasienten kan svinge relativt raskt (innen få timer) mellom de ulike grader.

Malnutrisjon er vanlig ved levercirrhose og indikerer en dårlig prognose. Malnutrisjon bidrar også til et mer alvorlig klinisk bilde ved akutt-på-kronisk leversvikt.

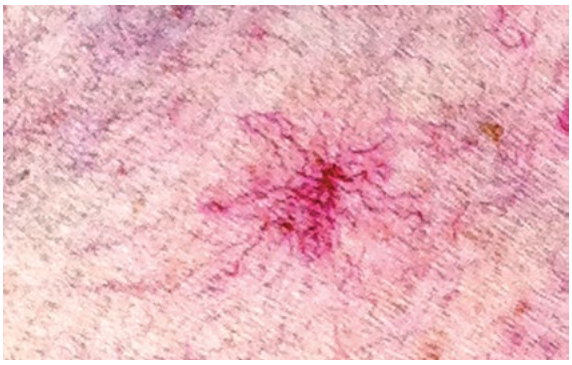
UTLØSENDE FAKTORER

Forverring av leversykdommen vil ofte gi seg utslag i økende encefalopati, men alle komplikasjoner nevnt over kan være uttrykk for akutt-på-kronisk leversvikt. Obstipasjon kan være forbundet med encefalopati, sogar koma. I slike tilfeller vil tilstanden ofte revereseres straks tarmfunksjonen kommer godt i gang, og det er sjelden dette i seg selv er starten på andre alvorlige komplikasjoner. Dehydrering (ofte ledsaget av økende hyponatremi og kreatininstigning) er en annen tilstand som kan gi økende encefalopati. Ikke sjelden skyldes dette bruk av diuretika som da bør seponeres/reduseres. Som regel vil også dette være reversibelt, men hvis tilstanden ikke oppdages, kan det hele ende opp med hepatorenalt syndrom og dermed alvorlig prognose også på kort sikt. En tredje årsak til encefalopati kan være inntak av medikamenter. Man skal huske på muligheten for både farmakokinetiske (endret legemiddelomsetning og shunting utenom leveren) og farmakodynamiske (endret effekt) konsekvenser av leversykdommen. En hver akutt leverskade kan gi en akutt forverring ved levercirrhose. Har pasienten blitt utsatt for en levertoskisk substans (f.eks paracetamol, etanol, sopp), hepatotropt virus eller ischemisk insult (sekundært til langvarig hypotensiv episode)? Slike belastninger kan utløse betydelig leversvikt hos pasienter med fra før nedsatt hepatisk reservekapasitet.

GI-blødning er sammen med infeksjon den viktigste og potensielt mest alvorlige årsak til akutt-på-kronisk leversvikt. Blødning fra gastroøsofageale varicer er spesielt farlig, dels ettersom slike blødninger kan være vanskelig å kontrollere, og dels ettersom variceblødninger som regel oppstår hos pasienter med avansert levercirrhose. Men også blødning fra andre steder i GI-traktus kan gi alvorlig dekompensasjon av leversykdommen. Det er derfor viktig med rask diagnostikk, både for å avdekke blødning (Hb-kontroll, hemofec, endoskopi) og for å kunne intervenere tidlig.

Ved variceblødninger bør det gis farmakologisk terapi for å senke blodtrykket i splanchnicus gebetet. Dette kan bidra til at blødningen reduseres eller stopper opp. Ved høy mistanke om variceblødning gir vi ofte slik behandling før endoskopisk u.s. (som likevel skal utføres som ø.hj.) da dette bidrar til å stabilisere tilstanden, og til at endoskopøren får bedre oversikt. Vi har god erfaring med i.v. terlipressin (glypressin ®) initialt 2 mg, deretter 1 mg x 4-6/døgn.

GI-blødning hos pasienter med cirrhose er potensielt meget alvorlig. Selv om man lykkes med å stabilisere selve blødningen, vil hendelsen ofte kompliseres av infeksjon og eventuelt utvikling av multiorgansvikt med affeksjon av nyrer, respirasjon, sirkulasjon og hjerne i tillegg til ytterligere forverring av leverfunksjonen. Det er vist at profylaktisk antibiotika kan redusere både insidensen av infeksjon og mortalitet ved GI-blødning hos pasienter med levercirrhose (4).



Figur 3. Spider nevi.

INFEKSJON

Levercirrhose innebærer betydelig økt risiko for å få alvorlige infeksjoner. Pasienter med akutt-på-kronisk leversvikt må derfor alltid undersøkes med tanke på infeksjon. Husk at CRP ikke nødvendigvis stiger så mye pga leversvikten. Rutinemessig bør det tas blodkulturer, urin dyrkning og rtg thorax. Husk også grundig klinisk u.s., inklusiv inspeksjon av all hud. De vanligste infekjoner (urinveier, luftveier) er også vanlig ved cirrhose, men man skal også huske på muligheten for spontane bakteriemier og spontan bakteriell peritonitt. Sistnevnte tilstand gir ikke et klassisk "kirurgisk peritonittbilde", det er ikke en gang sikkert at pasienten har smerter i buken, kanskje økende encefalopati er det eneste tegn på at noe er galt. Det skal derfor være lav terskel for diagnostisk punksjon av ascitesvæske hos disse pasientene. Noen ganger lykkes man med å påvise bakterielle agens ved dyrkning av ascitesvæske, men oftest baserer diagnosen seg på forhøyet leukocyttal (>500 x 10^6/ml) eller antall neutrofile granulocytter (> 250 x 10^6/ml) i ascitesvæsken. Ubehandlet har tilstanden høy mortalitet, men behandling med i.v.cefotaxim (5-10 dager) bedrer prognosen vesentlig.

OPPSUMMERING

Rask identifikasjon av utløsende forhold og målrettet terapi mot komplikasjoner ved akutt-på-kronisk leversvikt er en krevende oppgave, men innsatsen kan ha store konsekvenser for disse pasienters prognose ●

Referanser

1. Ytrebo LM, Klepstad P. [Intensive care of patients with acute liver failure]. Tidsskr Nor Laegeforen 2010 Aug 26;130(16):1609-1613.
2. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973 Aug;60(8):646-649.
3. Haukeland JW, Schreiner LT, Lorgen I, Frigstad SO, Bang C, Raknerud N, et al. AST/ALT ratio provides prognostic information independent of Child-Pugh class, gender and age in non-alcoholic cirrhosis. Scand J Gastroenterol 2008;43(10):1241-1248.
4. Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. Hepatology 1999 Jun;29(6):1655-1661.

Akutt respirasjonssvikt

Akutt respirasjonssvikt er en tilstand der respirasjonssystemet ikke klarer å opprettholde adekvat gassutveksling, med det resultat at arterielle blodgassverdier faller utenfor normalområdet (P_aO_2 < 8.0kPa / P_aCO_2 > 6.0 kPa). Akutt respirasjonssvikt er den vanligste årsaken til intensivmedisinsk behandling i sykehus. Klinisk vurdering og alvorlighetsgrad knytter seg først og fremst til hva som skjer på alveolenivå (blodgasser).

Espen Rostrup Nakstad, NBC-senteret, Oslo Universitetssykehus Ullevål

Espen Rostrup Nakstad

ÅRSAKER

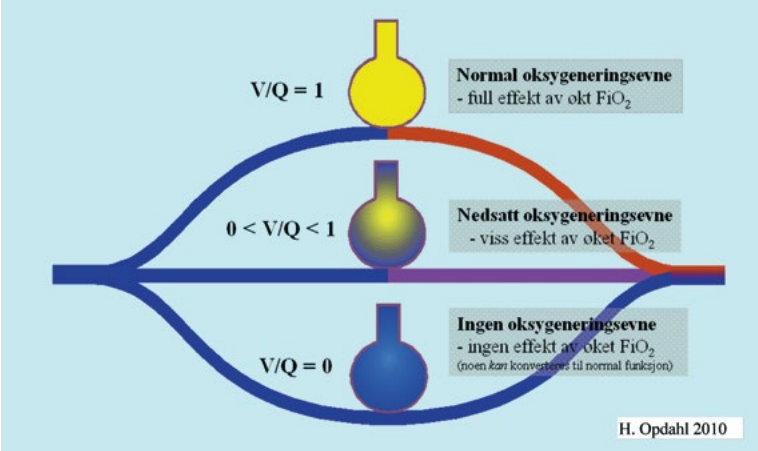
Akutt respirasjonssvikt kan skyldes redusert belgfunksjon p.g.a forhold som påvirker *respirasjonssenteret i CNS* (opioideffekt, CO2-narkose, annen sykdom/skade), *respirasjonsapparatet* (infeksjoner, astma/KOLS forverring, lungeemboli, pleuravæske, tumores i brystvegg/lunger, ARDS) eller *respirasjonsmusklaturen* (økt buktrykk, skade eller parese av diafragma). Den reduserte ventilasjonen gir opphopning av alveolær (A) CO_2 -gass (P_ACO_2) mens alveolær O_2 -gass (P_AO_2) reduseres. Akutt respirasjonssvikt kan også skyldes forhold som direkte påvirker gassutvekslingen i bronkioler og alveoler (lungeødem, sekretstagnasjon, atelektase). Insidensen av akutt respirasjonssvikt er angitt til 20-75/100.000/år[i]. Begrepet brukes ikke om hypobar hypoksi (oksygenmangel ved lavt barometertrykk).

PATOFYSIOLOGI

Det er i hovedsak to årsaker til akutt respirasjonssvikt:

1) oksygen kommer ikke frem til alveolene.
2) blod kommer ikke frem til alveolene.

Når V = mengden O_2 til alveolene per minutt (g/min) og Q = blodflow i lungekretsløpet per minutt (l/min), får man et forhold mellom ventilasjon og perfusjon som kalles V/Q-ratio.
I alveoleområder *uten* perfusjon men *med* ventilasjon blir V/Q = ∞ og det oppstår et dødrom.
I alveoleområder *med* perfusjon men *uten* ventilasjon blir V/Q = 0 og det oppstår en shunt (figur 1).



Figur 1. Illustrasjon av normalt ventilert alveole (V/Q=1), delvis ventilert alveole (0<V/Q<1) og ikke-ventilert alveole (V/Q=0).

TYPE 1 OG TYPE 2 RESPIRASJONSSVIKT

Type 1 respirasjonssvikt kjennetegnes av hypoksemi uten hyperkapni: P_aO_2 er lav (< 8.0 kPa) og P_aCO_2 er normal/lav (< 6.0 kPa). Type 1 respirasjonssvikt oppstår hvis oksygeneringen reduseres p.g.a. V/Q mismatch, f.eks ved lungeparenkymsykdom (ARDS, pneumoni), eller hvis det oppstår dødrom p.g.a. sirkulasjonsforstyrrelser (lungeemboli). Fordi gassutvekslingen reduseres er kalkulert differanse mellom alveolær (A) og arteriell (a) PO_2 ($P_{A-a}O_2$) alltid økt ved type 1 respirasjonsvikt. Selv om sykdomstilstanden skulle gi økt dødrom har pasienten evne til kompensatorisk å øke ventilasjonen.

Type 2 respirasjonssvikt kjennetegnes av hypoksemi *med* hyperkapni: P_aO_2 er redusert (< 8.0 kPa), P_aCO_2 er økt (> 6.0 kPa) og følgelig er pH redusert. Type 2 respirasjonssvikt skyldes som oftest opphopningen av PaCO2 på grunn av redusert ventilasjon (økt luftveismotstand, utmattelse) eller redusert areal for gassutveksling (emfysem). Gassutvekslingen over alveolemembranen er som regel ikke affisert, $P_{A-a}O_2$ er derfor normal.

P_aO_2 er ikke bare et mål på frie O_2-molekyler i plasma; sammenholdt med P_AO_2 er det også et indirekte mål på shuntfraksjonen og graden av respirasjonssvikt.

S_aO_2 viser hvor mange prosent av *tilgjengelig* Hb som er mettet med oksygen (se figur 2). P_aO_2 og S_aO_2 viser ikke alene hvor mye oksygen det er i blodet - det avhenger også av konsentrasjonen av hemoglobin.

ARDS OG ALI

Akutt respirasjonssvikt kan også oppstå etter store skader og sjokktilstander uavhengig av om skaden innbefatter lungene. Frigjøring av pro-inflamatoriske stoffer til sirkulasjonen kan gi alvorlig lungeinflammasjon p.g.a. ødem/destruksjon, trombosering av

mikrosirkulasjon og fibrosedannelse i lungevevet. **ARDS (Acure Respiratory Distress Syndrome - akutt lungesviktsyndrom)** kjennetegnes ved akutt respirasjonssvikt med *bilaterale diffuse lungefortetninger, fravær av kardial årsak til respirasjonssvikten* og P_aO_2 /F_iO_2 ≤ *26,7 kPa (200mm Hg)*. **ALI (Acute Lung Injury - akutt lungeskade)** foreligger ved samme sykdomsbilde med en mindre alvorlig lungesvikt; P_aO_2 /F_iO_2 < *40 kPa (300 mm Hg).*[ii]

BEHANDLING

Behandling av akutt respirasjonssvikt fokuserer på den underliggende sykdomstilstanden og på å sikre adekvat oksygenering og ventilasjon.

Ved alvorlig respirasjonssvikt finnes i prinsippet fire strategier for å øke P_aO_2:

1) øke O_2 -innholdet i alveolene gjennom økt F_iO_2 (økt fraksjon av inhalert oksygen),
2) holde flere alveoler åpne og oksygenerte (overtrykk i luftveiene, eventult mekanisk ventilasjon),
3) øke SvO_2 gjennom redusert forbruk (nedkjøling, sedasjon, muskelrelaksasjon) eller økt tilbud av O_2 til organismen (økt Hb (hvis < 10g/dl) eller øket hjerte-minuttvolum),
4) øke blodflow til de best ventilerte alveolene (leieendring, NO-behandling).

Ved katastrofal lungesvikt kan blodet oksygeneres ved hjelp av en hjerte-lungemaskin (ECMO), uavhengig av lungefunksjon.

Om lag halvparten av pasientene i en vanlig intensivavdeling får ulike former for mekanisk ventilasjonsstøtte[iii]. Ved *akutt på kronisk respirasjonssvikt* (KOLS exacerbasjoner) har maskeventilasjon med BIPAP vist seg å kunne redusere behovet for intubasjon med inntil 70%[iv]. Mortalitet og liggetid reduseres også ved tidlig oppstart av slik non-invasiv ventilasjonsstøtte[v]. Imidlertid er luftveiene ikke sikret ved maskeventilasjon. Det foreligger en viss aspirasjonsfare, og det kan oppstå lekkasjeproblemer hvis pasienten trenger økt trykkstøtte eller PEEP. Intubasjon vil derfor foretrekkes ved mange sykdomstilstander som gir akutt alvorlig respirasjonssvikt eller der det er behov for invasive prosedyrer (bronkoskopi) eller nødvendig å sedere pasienten av annen årsak. Sedasjon gir imidlertid redusert hostekraft og hemmer normal sekrettransport. Intuberte pasienter har derfor økt risiko for pneumoni så lenge de respiratorbehandles[vi]. Krafttap ved manglende bruk av respirasjonsmusklatur vil også kunne gjøre respiratoravvenningen vanskeligere.

OPPSUMMERING

- Akutt respirasjonssvikt er den vanligste årsaken til intensiv-medisinsk behandling.
- P_aO_2 er et mål på frie O_2-molekyler i plasma og et indirekte mål på lungeshunt og graden av respirasjonssvikt.
- S_aO_2 viser hvor mange prosent av tilgjengelig Hb som er mettet med oksygen.
- P_aO_2 og S_aO_2 viser ikke hvor mye oksygen det er i blodet - det avhenger også av konsentrasjonen av hemoglobin.
- ARDS skyldes akutte betennelsesprosesser i lungevevet. Betennelses-prosessene kan skyldes forhold både i og utenfor lungene.
- Vellykket behandling av utløsende årsak gir vanligvis tilbakegang av respirasjonssvikten ●

Referanser

[i]Wheeler AP, Lancet 2007; 369: 1553-65

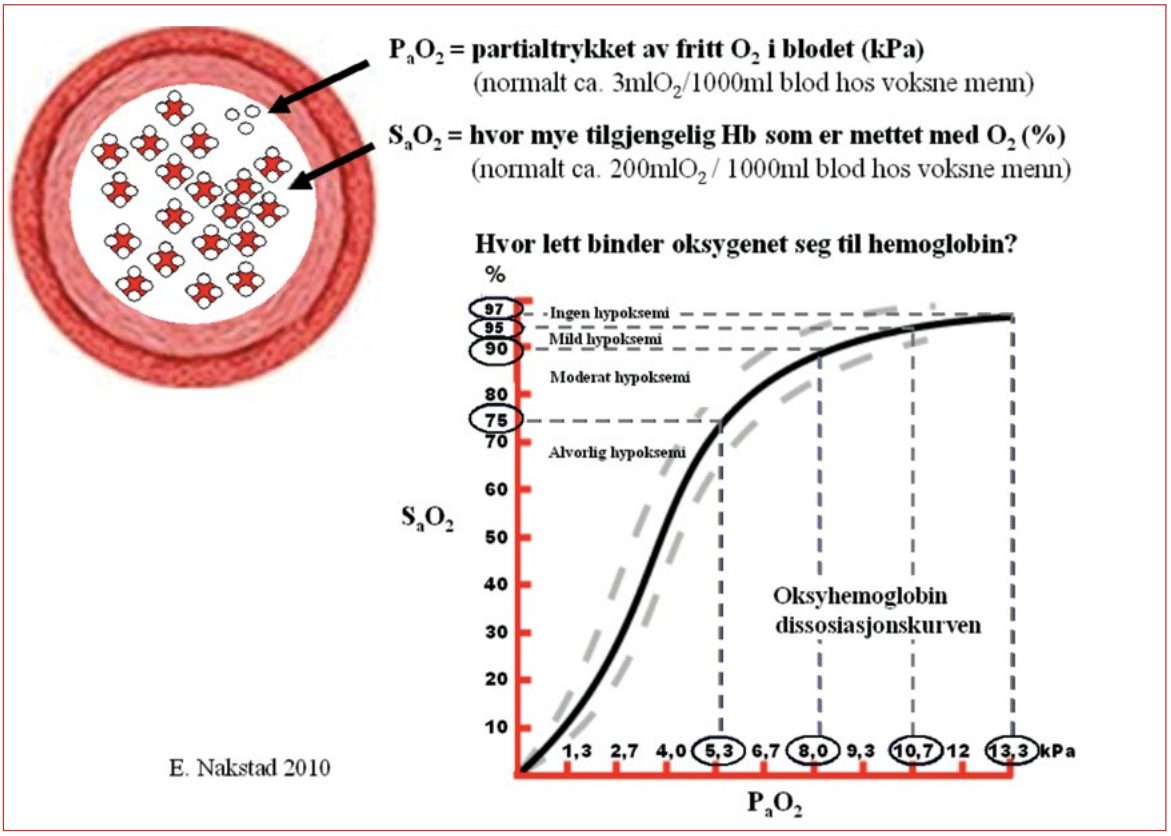
[ii]Amr-Eur Consensus Conference on ARDS: Intensive Care Med 1995;20:225-32.

[iii]Feng Y, Chest 2009 Sep;136(3):759-64.

[iv]Brochard L, N Engl J Med 1995; 333: 817–22

[v]Kramer N, Am Resp Crit Care Med 1995; 151: 1799–806. Bott J, Lancet 1993; 341: 1555–7

[vi]Safdar N, Respir Care 2005; Jun;50(6):725-39



Figur 2. Sammenhengen mellom p_aO_2 og S_aO_2 illustert i en arterie og ved Oksyhemoglobin dissosiasjonskurven

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

ABO uforlikelig transplantasjon – en immunologisk barriere å krysse

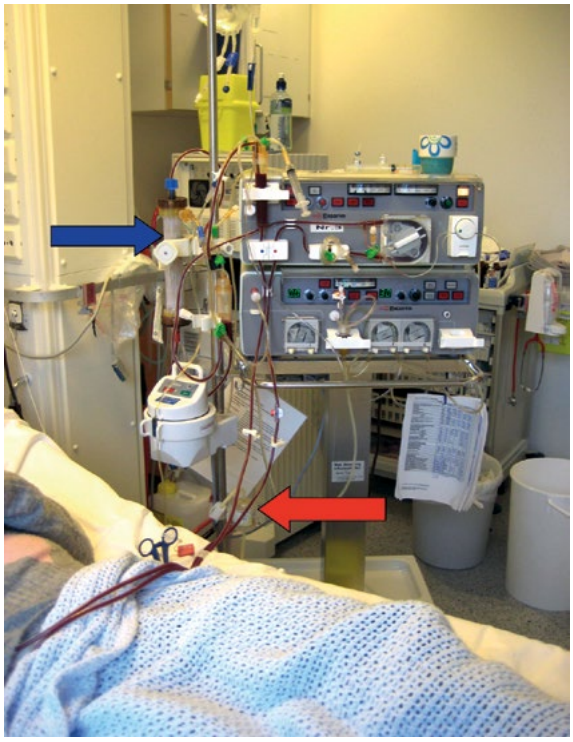
Tilgang på organer for transplantasjon er den viktigste begrensende faktor for transplantasjonsvirksomheten. De senere årene har en moderne protokoll for ABO blodtype uforlikelig nyretransplantasjon med levende giver blitt tatt i bruk. Dette øker mulighetene for å finne en egnet levende nyredonor for våre pasienter.

Anna Varberg Reisæter, Nyreseksjonen, Avdeling for transplantasjonsmedisin, Klinikk for spesialisert medisin og kirurgi, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet

Anna Varberg Reisæter

NYRETRANSPLANTASJON

Forekomsten av terminal nyresvikt har vært økende og i 2009 fikk rundt 116 pasienter per million innbyggere terminal nyresvikt i Norge. For egnede pasienter ut fra komorbiditet er nyretransplantasjon den foretrukne behandling. Den mest begrensende faktor for transplantasjon er tilgang på donororganer. Fra nyretransplantasjon ble en organisert virksomhet fra 1970 har transplantasjon med levende giver hatt høy prioritet. Det har også vært høyt fokus på donasjon av nyre fra avdød giver. Dette har gitt gode resultater og i 2009 ble det utført 292 nyretransplantasjoner i Norge, 60,5 transplantasjoner/mill innbyggere.



Plasmafaresemaskin. Blå pil viser plasmafilter, der cellulære elementer og plasma blir separert. Rød pil viser Glycosorb® søyle hvor blodtypeantistoffer blir fjernet.

Dette fordelte seg med 104 transplantasjoner med nyre fra levende giver og 188 fra avdød giver. Dette plasserer Norge blant land i verden med høyest aktivitet på nyretransplantasjon per mill innbyggere. Ventelisten for transplantasjon med avdød giver har vært stabil fra 1990-tallet og er rundt 40 per million innbyggere. Når vi sammenligner Norge med andre europeiske land og USA har vi en svært kort venteliste og ventetid. Pasienter som ble transplanterte med nyre fra avdød giver i 2009 hadde median ventetid på 8 måneder.

ABO UFORLIKELIG NYRETRANSPLANTASJON

Blodtype A- og B- antigener finnes i varierende mengde på alle celler i alt humant vev. A- og B- antigenene kalles også histoblodgruppeantigener, og må tas hensyn til ikke bare ved transfusjon av cellulære blodprodukter, men også ved organtransplantasjon. Immundominante deler av ABO antigenet består av karbohydratepitoper som finnes i glycolipider og glycoproteiner i cellemembraner hos menneske, dyr og planter (1).
I spedbarnsalder skjer det immunisering i tarm og enkelt sagt danner vi antistoffer mot den blodgruppen vi ikke selv har, personer med blodgruppe O danner antistoffer mot både A og B. Den første større rapporten på ABO uforlikelig nyretransplantasjoner med 26 pasienter kom i 1987 (2).
Av religiøse og kulturelle årsaker blir organer fra avdød giver lite benyttet til transplantasjon i Japan. ABO uforlikelig nyretransplantasjon ble der først forsøkt i 1965, men resulterte i hyperakutt avstøtning og tap av organet. Fra 1989 til 1990 ble det utført rundt 50 slike transplantasjoner med for datiden akseptable resultater. Aktiviteten økte og fra Japan ble det nylig publisert et materiale på 1012 ABO uforlikelige transplantasjoner fra 1989 til 2006 (3). Pga dårlige resultater ved enkelttransplantasjoner og i mindre materialer forble slike transplantasjoner sjeldne i Europa og USA. De siste årene har det vært en fornyet interesse for ABO uforlikelige transplantasjoner med levende giver i denne del av verden. Pasienter med en mulig ABO uforlikelig levende nyredonor kan nå få tilbud om transplantasjon, i stedet for å stå på venteliste for nyre fra avdød giver. Pasienter med blodgruppe O har lengst tid på ventelisten for nyretransplantasjon med avdød giver og vil kunne ha særlig glede av blodgruppeuforlikelig transplantasjon.

AVSTØTNINGSREAKSJON

Ved all organtransplantasjon er det fare for immunologiske avstøtningsreaksjoner, og pasientene bruker livslang immunsuppresjon. Med dagens immunsuppresjon er forekomsten av akutte avstøtningsepisoder etter nyretransplantasjon på 10-30 %, og de fleste er reversible med behandling (4). Flertallet av disse avstøtningene blir klassifiserte som cellulære, dvs. dominert av lymfocyttinfiltrasjon i nyrevevet. De senere årene har diagnostiske muligheter og fokus på antistoffmedierte avstøtninger vært økende (5). I situasjoner der nyrerecipienten har preformerte antistoffer mot antigener på donororganet vil risikoen for en hyperakutt antistoffmediert avstøtning av organet være høy. Dette er tilfelle ved preformerte antistoffer mot HLA molekyler og mot blodtypeantigener. Det er derfor nødvendig med spesielle behandlingsprotokoller for å redusere nivået av antistoffer og om mulig nydannelsen

av antistoffer hvis en skal gjennomføre slike transplantasjoner. Når det gjelder ABO uforlikelige transplantasjoner er risikoen for antistoffmediert rejeksjon størst de første ukene, deretter finner en immunologisk tilpasning vanligvis sted (6). Pasientene må derfor inngå i et behandlingsopplegg med reduksjon av blodtypeantistoffer og tilpasset immunhemmende behandling. Internasjonalt er det publisert forekomst av antistoffmediert avstøtning hos 15-30% (7, 8). Dette er høyere enn ved blodtypeforlikelig transplantasjon, der forekomsten er rundt fem prosent. Transplantat overlevelsen rapporteres så langt til å være sammenlignbar med blodgruppe forlikelig transplantasjon (3, 7).

BEHANDLINGSPROTOKOLL

Ved Huddinge Sykehus i Stockholm tok en i bruk svenskproduserte søyler (Glycosorb® - ABO fra Glycorex Transplantation AB) som inneholder blodtypeantigen A eller B bundet til en matrix. Pasientens blod føres ut av kroppen og gjennom et plasmafilter der plasma og celler i blodet separeres ved standard plasmapherese. Plasmaet går så videre gjennom søylen med blodtype antigener og blodtypeantistoffene binder seg der. Plasmaet blir så sammen med blodcellene tilbakeført til pasienten. I en seanse behandles 1–1,5 plasmavolumer. Det er nødvendig med antikoagulasjon i forbindelse med behandlingen. Det ble etablert en behandlingsprotokoll (9) som har vært utgangspunkt for lignende protokoller i Skandinavia og i andre europeiske land. I et samlemateriale fra Huddinge, Uppsala og Freiburg på 60 pasienter var det svært gode resultater (10).

Ved Rikshospitalet har vi stor erfaring med å behandle og transplantere pasienter med antistoffer mot HLA antigener. Ved dialyseavdelingen her gjøres det nå rundt 350 plasmabehandlinger i året, først og fremst plasmautskiftinger i forbindelse med nyre-, hjerte og beinmargstransplantasjoner. Det lå derfor godt til rette for å starte et program for ABO uforlikelig nyretransplantasjon. En protokoll basert på de svenske erfaringene og med bruk av Glycosorb® - ABO søyler ble utarbeidet. For å kunne inngå i protokollen må anti A eller anti B blodtypeantistoffer ha titer ≤ 1/256 (både IgM og IgG). Hovedgrunnen for å sette en slik grense er muligheten for å nå et akseptabelt titer før transplantasjonen. Pasientene får en dose rituximab (MabThera®) 375 mg/m^2 fire uker før planlagt transplantasjon. Per oral immunsuppresjon med tacrolimus (Prograf®), mykofenolatmofetil (CellCept®) og prednisolon startes 1–2 uker før transplantasjonen. Pasientene blir innlagte ved Nyreseksjonen, Rikshospitalet for plasmabehandling med Glycosorb® søyler. Vi har en algoritme for planlagt antall plasmabehandlinger fra 2–6 før transplantasjonen avhengig av antistofftiter. Kvelden før transplantasjonen må antistofftiteret være ≤ 1/8. I forbindelse med denne behandlingen må nivået av antistoffene måles og besvares raskt. Blodprøvene blir sendt til blodbanken ved Ullevål Sykehus og vi får svar i løp av noen timer. Fall i antistoffnivået er nødvendig for at transplantasjonen kan gjennomføres som planlagt. Noen ganger må transplantasjonen utsettes og pasienten få flere runder med søylebehandling. I følge den opprinnelige protokollen fikk alle tre runder med forebyggende plasmabehandlinger etter transplantasjonen. Nå er dette begrenset til pasienter som får stigning i antistofftiter i løp av de to første ukene eller en avstøtningsreaksjon.

RESULTATER I NORGE

Den første pasienten i det norske programmet ble transplantert i januar 2007. Til nå er det gjort 20 ABO uforlikelige nyretransplantasjoner her, til 4 kvinner og 16 menn. Alderen på nyrerecipientene varierte fra 9 til 64 år. Det var 12 kvinner og 8 menn som donerte nyre og deres alder varierte fra 34 til 69 år. Flertallet, 13, av nyrerecipientene var blodtype O. Av disse fikk 10 nyre fra donor som var blodtype A og 3 fra donor som var blodtype B. Alle som startet plasmabehandling oppnådde tilfredsstillende titer og ble transplanterte. Tre pasienter fikk milde cellulære avstøtningsepisoder, som ble vellykket behandlet med methylprednisolon (Solu-Medrol®). To pasienter fikk antistoffmedierte avstøtninger, sannsynligvis relatert til blodtypeuforlikelighet. Disse ble behandlet med methylprednisolon, plasmabehandling og hos den ene pasienten ATG (polyklonalt antistoff

Nærbilde av Glycosorb® søyle.

mot mononukleære blodceller). I begge tilfeller ble avstøtningen snudd. To pasienter har mistet funksjonen i nyregraftet, ingen av disse pga avstøtning. Seksten pasienter har nå oppfølgingstid på 1 år eller mer og har god organfunksjon. Vi har ikke sett alvorlige bivirkninger under plasmabehandling med Glycosorb® søyler. Pasientene følges poliklinisk ved Rikshospitalet i ca 10 uker etter transplantasjonen. Etter denne perioden forventer vi ikke akutte antistoffmedierte avstøtninger, og pasientene følges hos nefrolog ved eget sykehus.

OPPSUMMERING

ABO blodtypeuforlikelig nyretransplantasjon utvider mulighetene for transplantasjon med levende giver. Nyrerecipienten må gjennomgå behandling før transplantasjonen for å redusere blodtypeantistoffer rettet mot donor. Det er øket risiko for antistoffmedierte avstøtningsreaksjoner, men transplantat overlevelsen ser ut til å være på nivå med blodtypeforlikelige transplantasjoner ●

Referanser

1. Rydberg L. ABO-incompatibility in solid organ transplantation. Transfusion Medicine 2001; 11:1-19.
2. Alexandre GPJ, Squifflet JP, De Bruyere M et al. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. Transpl Proc 1987; XIX; 4538-42.
3. Ichimaru N and Takahara S. Japan's experience with living-donor kidney transplantation across ABO barriers. Nature Clinical Practice Nephrology 2008; 4: 682-92.
4. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. N Engl J Med 2007; 357 (25): 2562-75.
5. Racusen LC, Colvin RB, Solez K et al. Antibody-mediated rejection criteria – an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. Am J Transplantation 2003; 3: 708-14.
6. Lynch RJ and Platt JL. Accomodation in renal transplantation: unanswered questions. Curr Opin Transplant 2010; 15: 481-5.
7. Montgomery RA, Locke JE, King KE et al. ABO incompatible renal transplantation: A paradigm ready for broad implementation. Transplantation 2009; 87: 1246-55.
8. Toki D, Ishida H, Setoguchi K et al. Acute antibody mediated rejection in living ABO-incompatible kidney transplantation: Long term impact and risk factors. Am J Transplantation 2009; 9: 567-77.
9. Tyden G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantation without splenectomy using antigen-specific immunadsorption and rituximab. Transplantation 2003; 76: 730-1.
10. Tyden G, Donauer J, Wadstrøm J et al. Implementation of a protocol for ABO-incompatible kidney transplantation – A three-center experience with 60 consecutive transplantations. Transplantation 2007; 83: 1153-5.

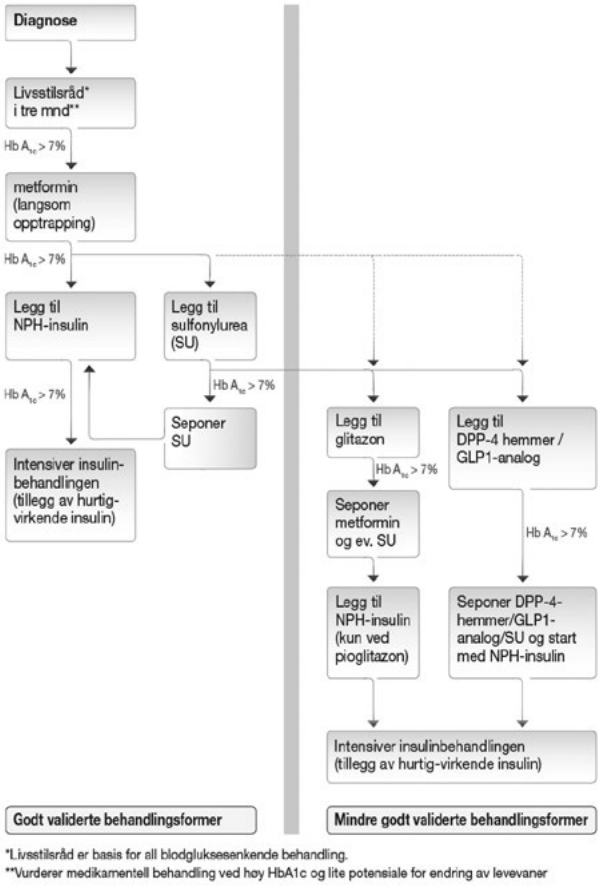
Inkretinbasert behandling av type 2 diabetes

Inkretinhormonene GLP-1 (glukagonliknende peptid-1) og GIP (glukoseavhengig insulinotropt polypeptid også kalt gastrisk inhibitorisk peptid) utskilles fra endokrine celler i tarmen og stimulerer insulinsekresjonen kraftig når blodsukkeret er forhøyet. GLP-1 reduserer således blodsukkeret og to nye grupper medikamenter til behandling av type-2 diabetes benytter seg av denne effekten.

Kåre I. Birkeland, Endokrinologisk avdeling, Oslo universitetssykehus og Det medisinske Fakultet, Universitetet i Oslo, k.i.birkeland@medisin.uio.no

Kåre I. Birkeland

Den ene typen medikamenter er GLP-1-analoger (exenatide, Byetta® og liraglutide, Victoza®) som er peptider som må injiseres subkutant. Den andre gruppen av medikamenter hemmer enzymet dipeptidylpeptidase-4 (DPP4) som bryter ned de endogent produserte inkretinene, og derved øker det sirkulerende nivået (sitagliptin Januvia®, vildagliptin Galvus®, saxagliptin Onglyza®). I denne artikkelen vil jeg kort omtale noen egenskaper ved disse nye antidiabetika og beskrive den plass jeg mener de bør ha i behandlingen av type 2 diabetes. Artikkelen bygger delvis på en tidligere publisert artikkel i Tidsskrift for Den norske Legeforening (1), og på nyere oversiktsartikler (2) og synspunkter (3).



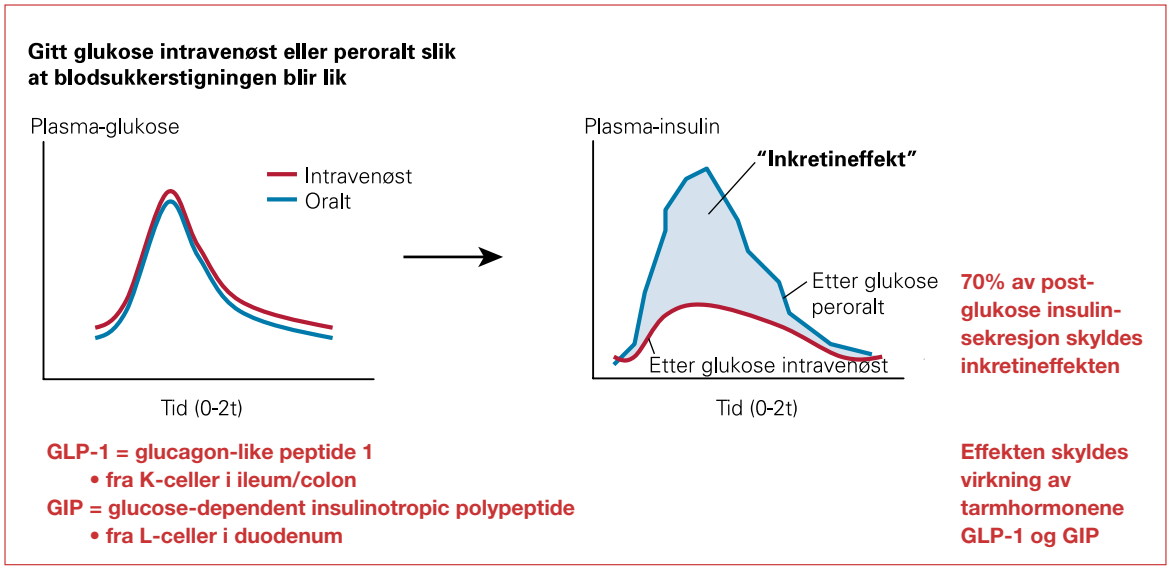
Figur 1. Behandlingsalgoritme for type 2 diabetes. GLP-1 analoger og DPP4 hemmere hører til i gruppen av mindre godt validerte behandlingsformer (fra: Diabetes Forebygging, diagnostikk og behandling. Helsedirektoratet 2009).

BEHANDLING AV HØYT BLODSUKKER VED TYPE-2 DIABETES

Omkring 70% av pasienter med nyoppdaget type-2 diabetes vil ikke oppnå tilstrekkelig blodsukkerkontroll med livsstilstiltak alene, og medikamentell behandling er indisert. Den naturlige utvikling av sykdommen er dessuten slik at pasientens egen insulinsekresjon avtar med økende sykdomsvarighet, med økende behov for medikamentell behandling (4).
I henhold til norske (5) og internasjonale (6) retningslinjer, er basisbehandling metformin, med tillegg av et sulfonylureapreparat og/eller insulin når monoterapi ikke er tilstrekkelig (figur 1). Alle disse medikamentene er velprøvde, har vært på markedet i mange tiår og har i prospektive, kontrollerte studier vist seg å kunne redusere utviklingen av diabetiske senkomplikasjoner (7,8). Er det da behov for flere medikamenter til behandling av type-2 diabetes? "Markedet" synes å mene det, for i tillegg til insulin, metformin- og sulfonylureapreparater, finnes det 9 ulike blodsukkersenkende medikamenter tilgjengelig i Norge, i tillegg til kombinasjonspreparater. Fem av disse tilhører gruppen "inkretinmimetika" som har blitt allment tilgjengelig for norske pasienter i løpet av de siste årene. Jeg vil her omtale den praktiske bruken av disse medikamentene

INKRETINSYSTEMET

Inkretinsystemet ble oppdaget etter at man observerte at oralt glukoseinntak ga langt kraftigere insulinsekresjon sammenlignet med tilsvarende mengde intravenøst administrert glukose (figur 2) (9). Inkretinhormonene gjenfinnes normalt i blodbanen minutter etter inntak av glukose eller måltid og produseres vesentlig i tarmens



Figur 2. Inkretineffekten: Glukose gitt per os gir kraftigere insulinsekresjon enn i.v. glukosetilførsel (fra: ET Kase, KI Birkeland. Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128: 441-2. Trykkes med tillatelse. Illustrasjon: Anne Langdalen).

endokrine K- og L-celler. Den raske sekresjonen av inkretinhormonene stimuleres sannsynligvis av en kombinasjon av en direkte effekt av fødemidler i tarmen og både endokrine og nevrale signaler. Inkretinhormonene resulterer i økt opptak av glukose i muskel- og fettvev og redusert glukoseproduksjon i lever, vesentlig via stimulering av insulinsekresjonen og hemming av glukagonsekresjonen i pankreas. Men hormonene ser også ut til å ha en rekke andre effekter: Redusert appetittfølelse og økt metthetsfølelse via CNS-virkning med redusert matinntak som følge. Ventrikkeltømmingen forsinkes og syresekresjonen reduseres.

INKRETINMIMETIKA OG DIPEPTIDYLPEPTIDASE-4 INHIBITORER

Om GLP-1 infunderes i.v. til pasienter med type 2 diabetes, reduseres glukosenivået gradvis ned til omkring 5 mmol/l. Det viser at den blodsukkersenkende virkningen er avhengig av et forhøyet blodglukose. Når infusjonen avbrytes, stiger blodsukkeret raskt igjen fordi GLP-1 har svært kort halveringstid i blodet (1-2 minutter). Det aktive peptidet brytes raskt ned av enzymet dipeptidylpeptidase-4 (DPP4). Selv etter subkutan injeksjon, hvor man får en viss depotvirkning, er derfor effekten på glukosekonsentrasjonen i blodet borte etter 1-2 timer. I GLP-1-analogene er aminosyresammensetningen endret slik at inaktiveringen ved DPP4 hindres og halveringstiden er forlenget. Begge de tilgjengelige preparatene er peptider som må injiseres subkutant for å ha effekt. Den andre måten man kan utnytte inkretinsystemet på terapeutisk er ved å hemme effekten av det inaktiverende enzymet. DPP4 kan hemmes reversibelt ved bruk av gliptiner, som kan gis peroralt en gang per døgn. Figur 3 viser skjematisk hvordan medikamentene utnytter inkretinsystemet til å øke insulinsekresjonen og senke et forhøyet blodsukker.

GLP-1-ANALOGER

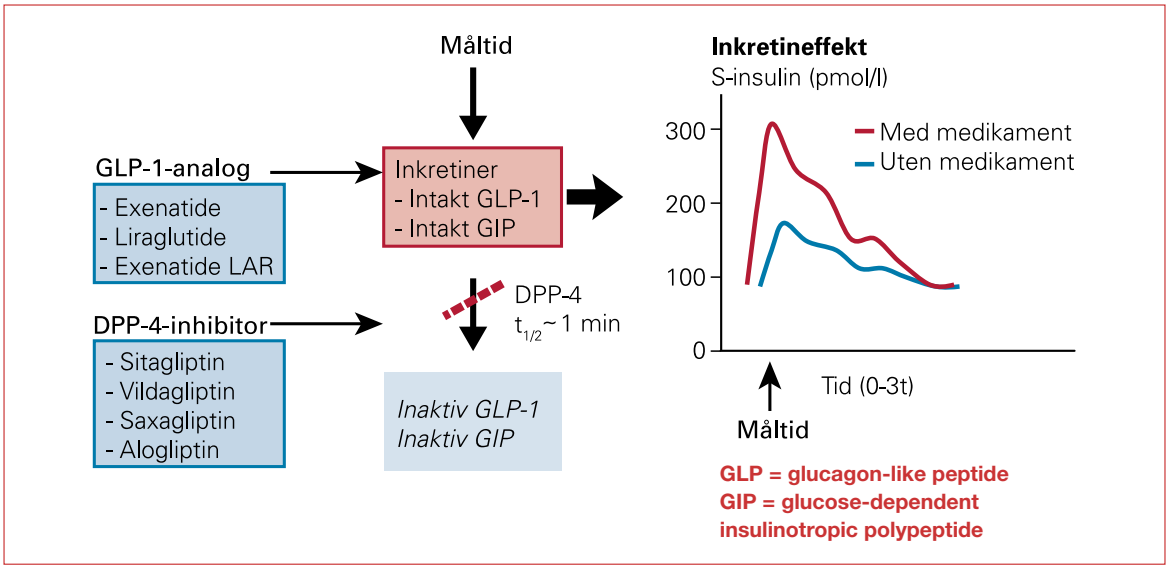
Exenatid (Byetta®) har halveringstid på 4-6 timer og injiseres derfor subkutant to ganger i døgnet. Startdosen er 5 µg x 2 som kan økes 10 µg x 2 ved behov etter fire uker. Liraglutid (Victoza) har halveringstid på ca 10 timer og injiseres en gang daglig. Startdosen er 0,6 mg/d, med økning til 1,2 mg/d etter minst en uke, og eventuelt videre økning til 1,8 mg/d etter ytterligere minst en uke. Begge medikamentene er indisert som tilleggsbehandling til voksne pasienter med type-2 diabetes i kombinasjon med metformin, sulfonylurea og/eller pioglitazone hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig glykemisk kontroll på høyeste tolererte dose av disse legemidlene. Det er i tillegg utviklet et meget langtidsvirkende preparat (Byetta LAR) som kan injiseres en gang per uke, og firmaet venter at det får markedsføringstillatelse i Norge i løpet av 2011.

GLIPTINER

Tre ulike DPP4-hemmere markedsføres for tiden i Norge til peroral behandling av type-2 diabetes: Sitagliptin (Januvia®) doseres 100 mg x 1, vildagliptin (Galvus®) dosers 50 mg x 2 og saxagliptin (Onglyza®) doseres 5 mg x 1. Godkjente indikasjoner varierer litt mellom de ulike preparatene, men i store trekk skal preparatene brukes i kombinasjon med metformin eller sulfonylurea når disse ikke er tiltrekkelige for å oppnå tilfredsstillende blodsukkerkontroll alene eller når ett av dem ikke kan brukes for eksempel pga bivirkninger. De kan også kombineres med pioglitazon. Sitagliptin er også godkjent brukt som monoterapi når man ikke kan bruke metformin, i trippelbehandling sammen med sulfonylurea og metformin og sammen med insulin. Se for øvrig Felleskatalogen for detaljerte beskrivelser av godkjente indikasjoner og bruk. Sitagliptin og vildagliptin markedsføres også i kombinasjonspreparater med metformin (Janumet® og Eucreas®).

EFFEKT OG BIVIRKNINGER

De fleste randomiserte kliniske studier med exenatid og liraglutid er gjort i kombinasjon med perorale antidiabetika hos pasienter med utilfredsstillende blodsukkerkontroll. De viser stort sett en gjennomsnittlig reduksjon i HbA1c på 0,8-1,2% sammenliknet med placebo. Det er en effekt som i størrelsesorden er tilsvarende den man ser ved bruk av sulfonylura-forbindelser. Det mangler data fra langtidsstudier som viser effekter på diabetiske senkomplikasjoner, men slike studier er startet. Bruken av medikamentene er vanligvis ledsaget av en viss vektreduksjon, som i gjennomsnitt er 1-3 kg over 6-12 måneder. I en studie hvor liraglutide ble forsøkt som vektreduserede behandling hos overvektige var gjennomsnittlig vektreduksjon etter 20 uker ca. 9 kg hos pasienter som fikk høyeste dose liraglutide (3,0 mg/d) og ca, 3,5 kg i placebogruppen (10). De hyppigste



Figur 3. Skisse som beskriver mekanismene for glukagonlignende peptid 1 (GLP-1) analoger og dipeptidylpeptidase 4 (DPP4) inhibitorer. GLP-1 analogene er laget slik at de ikke degraderes så raskt av DPP4, mens DPP4-inhibitorene hindrer enzymet i å degradere endogent GLP-1. Begge legemiddelgruppene fører til lengre virketid og økte biologiske effekter av GLP-1 i organismen (fra: ET Kase, KI Birkeland. Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128: 440-2. Trykkes med tillatelse. Illustrasjon: Anne Langdalen.).

bivirkninger er fra gastrointestinaltraktus og omfatter kvalme, oppkast, forsinket ventrikkeltømming og diare. Kvalme opptrer initialt hos en betydelig andel av pasientene (opp til halvparten), men ser ut til å avta etter noen uker og fører sjelden til at behandlingen må avsluttes. Det er viktig å være klar over at forsinket gastrisk tømming kan redusere absorpsjonshastigheten av perorale legemidler, slik at legemidler med rask absorpsjon eller smalt terapeutisk vindu krever spesiell oppfølgning.

Alvorlige bivirkninger ser ut til å være sjeldne, men igjen mangler langtidsstudier. Noen tilfeller av alvorlig pankreatitt har vært beskrevet hos pasienter behandlet med GLP-1-analoger, men det er usikkert om det foreligger årsakssammenheng. Hypoglykemi er sjelden med mindre medikamentene kombineres med et sulfonylureapreparat.

Gliptinene reduserer HbA1c-verdiene i gjennomsnitt 0,5-1,0% som er noe mindre enn GLP-1-analogene og i en direkte sammenliknende studie mellom sitagliptin og liraglutid var sistnevnte mest effektivt (11). Vekten endres lite under behandling med gliptiner. Bivirkningene ser ut til å være få, og kvalme opptrer ikke på samme måte som ved GLP-1-analoger. I fase III-studiene er det observert en liten økning i forekomsten av øvre luftveisinfeksjoner (nasofaryngitt). Det har vært reist spørsmål om hvorvidt det kan ha sammenheng med en effekt på andre dipeptidylpeptidaser som har viktige roller i lymfocyttene. Andre rapporterte sjeldne og lette bivirkninger er kvalme, magesmerter, diaré, hypoglykemi og anoreksi. Sitagliptin elimineres hovedsakelig uforandret via nyrene, det har få og lite aktive metabolitter og ingen kjente interaksjoner.

SYKDOMSMODIFISERENDE EFFEKT?

I prekliniske studier har administrasjon av inkretinmimetika og DPP4-hemmere ført til økt β-cellevekst og en reduksjon av antall β-celler som går i apoptose. Diabetiske mus med 50% lavere β-cellemasse enn friske kontroller oppnådde normalisering av β-cellemassen etter behandling med des-fluoro-sitagliptin (12). De diabetiske musene viste også både økt antall insulinsensitive β-celler, økt innhold av insulin i øycellene og forbedret glukose-stimulert insulinsekresjon. Hvis tilsvarende effekter finnes hos mennesker, kan det tyde på at DPP4-inhibitorer har et potensiale til å hemme sykdomsutviklingen ved type-2 diabetes.

OPPSUMMERING

Medikamenter som påvirker inkretinsystemet (GLP-1-analoger og DPP4-inhibitorer) er en ny klasse antidiabetika som reduserer blodglukoksenivået ved type-2 diabetes. Effekten er i samme størrelsesorden som for tradisjonelle perorale antidiabetika, men risikoen for hypoglykemi og vektøkning er lavere enn for sulfonylureapreparater. Foreløpig finnes kun korttidsstudier med intermediære endepunkter og derfor etterlyses langtidsstudier som undersøker effekten på diabetiske mikro- og makrovaskulære komplikasjoner. Prisen på denne nye legemiddelgruppen er betydelig høyere enn for dagens førstevalgsmedikamenter som er metformin og sulfonylureapreparater ●

Referanseliste

1. Kase ET, Birkeland KI. Antidiabetika som påvirker inkretinsystemet. Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128: 441-2.
2. Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, Bergenstal RM, Sherwin RS, Buse JB. Incretin-Based Therapies for the Treatment of Type-2 Diabetes: Evaluation of the Risks and Benefits. Diabetes Care 2010 33:428-33
3. Butler PC, Dry S, Elashoff R. GLP-1-based therapy for diabetes: What you do not know can hurt you. Diabetes Care 2010; 33:453-5
4. Birkeland KI, Rishaug U, Hanssen KF, Vaaler S. NIDDM: a rapid progressive disease Results from a long-term, randomised, comparative study of insulin or sulphonylurea treatment . Diabetologia 1996;39:1629-33
5. Diabetes Forebygging, diagnostikk og behandling. Helsedirektoratet 2009. http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonale_faglige_retningslinjer/diabetes_forebygging__diagnostikk_og_behandling_388234. Adressert 19.2.2011
6. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy:A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009 32:193-203
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 352:837– 853, 1998
8. The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 358:2560 –2572, 2008
9. Creutzfeldt W. The [pre-] history of the incretin concept. Regul Pept 2005; 128(2): 87-91.
10. Astrup A, Rössner S, Van Gal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, Madsen J, Rasmussen MF, Lean MEJ on behalf of the NN8022-1807 Study Group. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study Lancet 2009;374:1606-16
11. Bergenstahl RM, Wysham C, MacConell Lc, Malloy J, Walsh B, Yan P, Wilhelm K, Malone J, Porter LE for the DURATION-2 Study Group. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial Lancet 2010; 376: 431-9
12. Mu J, Woods J, Zhou YP, et al. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic beta-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. Diabetes 2006; 55(6): 1695-704

Alkohol, omega-3-fettsyrer og kardiovaskulær sykdom

Inntak av fisk, fiskeoljer og omega-3-fettsyrer har gunstige effekter hos pasienter med koronar hjertesykdom. Hos slike pasienter og hos friske menn og kvinner var et moderat alkoholinntak ledsaget av høyere nivåer av omega-3-fettsyrer i plasma og i erytrocytter. Også hos forsøksdyr økte inntak av alkohol plasmanivået av omega-3-fettsyrer, samt konsentrasjonen av disse fettsyrene i fosfolipider lokalisert i cellulære og mitokondriale membraner. Den gunstige effekten av et moderat alkoholinntak kan være knyttet til en rekke biokjemiske og hemodynamiske faktorer, men kan også skyldes økte nivåer av omega-3-fettsyrer, en "fiskeliknende effekt".

Knud Landmark, Farmakologisk Institutt, Institutt for klinisk medisin, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo og
Carina S. Alm, Nasjonalforeningen for folkehelsen, Postboks 7139, Majorstuen, 0307 Oslo

Knud Landmark

Carina S. Alm

INNLEDNING

Epidemiologiske data fra Frankrike har indikert en beskyttende kardiovaskular effekt av rødvin til tross for et høyt inntak av fett (det "Franske paradoks") (1). Flere andre studier, pasient-kontroll samt retrospektive og prospektive observasjonelle, har knyttet et moderat alkoholinntak til redusert risiko for kardiovaskulære sykdommer (kardiovaskulær død, koronarsykdom, plutselig og total død) uavhengig av alder, kjønn, røykevaner og tidligere koronarsykdom (2-11). I en stor prospektiv, epidemiologisk studie ble 26 399 kvinner fulgt i vel 12 år (12). Hos disse var i forhold til intet inntak av alkohol, et inntak av fem til 14,9 gram/dag ledsaget av en 26 %, 35 % og 51 % statistisk signifikant lavere risiko for henholdsvis kardiovaskulær sykdom, total død og kardiovaskulær død. Et større inntak var imidlertid ledsaget av økt risiko. Det gunstige forholdet mellom et moderat alkoholinntak og kardiovaskulær død er imidlertid blitt betvilt idet det er blitt hevdet at enkelte individer slutter å drikke ved økende alder og sykdom (13).

I flere metaanalyser, hvor både friske individer og pasienter med kardiovaskulær sykdom var inkludert, reduserte et moderat inntak av alkohol (to drinker hos kvinner og fire drinker/dag hos menn eller ca. 30 gram alkohol/dag (vin og øl)) risikoen for total og kardiovaskulær dødelighet, koronarsykdom, cerebrovaskulær sykdom og ikke-vaskulære hendelser fra 17 % til 32 % (8, 9, 14, 15) (tabell). Et høyere inntak var ledsaget av økt dødelighet (9). I en studie med vel 245 000 individer, som deltok i US National Health Interview Survey (basert på 9 oversikter i tidsrommet 1987-2000), var et lett til moderat alkoholinntak inverst relatert til kardiovaskulær og koronar død (16).

Noen studier har dokumentert at de gunstige effektene var uavhengig av type alkohol som ble inntatt (øl, vin eller sprit) (8, 11, 17, 18). I én studie var det imidlertid ingen effekt av sprit eller øl, og for dem som drakk tre til fire drinker sprit/dag økte dødelighet-en med 34 % i forhold til dem som ikke drakk (3). Det har vært postulert at rødvin kan ha gunstige effekter "beyond alcohol" (19), og videre at det inverse forholdet mellom et moderat alkoholinntak og risiko for koronarsykdom kan være kausal (2, 5).

En nylig publisert metaanalyse har vist at en økning av alkoholinntaket var ledsaget av en moderat økt risiko for atrieflimmer (20). Pga. av mulige bivirkninger og pga. faren for avhengighet, er det blitt anbefalt at pasienter ikke skal starte å drikke for å oppnå gunstige kardiovaskulære effekter av et moderat alkoholinntak (21).

I de nordiske land er 13 gram ren alkohol definert som en alkoholenhet, og denne mengden finnes i en flaske pils, et glass rødvin (12 cl) eller fire cl (én dobbel drink) sprit (22).

I en japansk studie var et moderat alkoholinntak ledsaget av redusert innhold av kalk i humane koronararterier (23).

HVA KAN VÆRE MEKANISMENE BAK DE GUNSTIGE EFFEKTENE AV ALKOHOL?

Biokjemiske og vaskulære variabler

Et moderat alkoholinntak kan ha gunstige effekter på blodplater, HDL- og LDL-kolesterol, triglyserider, fibrinogen, hemostatiske faktorer og insulinfølsomhet (5, 11, 12, 14, 18, 24, 25). Antioksidative effekter av polyfenoler i rødvin kan også tenkes å spille en rolle (19), videre er det påvist en gunstig effekt av vin på endotelfunksjonen (26). Alkohol kan også påvirke blodtrykket. Mens et daglig inntak av 0-34 gram alkohol/dag reduserte blodtrykket hos menn og kvinner > 50 år, hadde et høyere inntak en motsatt effekt (27).

Effekt på plutselig død og arytmier

Andre mekanismer kan også være involvert. I en prospektiv studie som omfattet 21 537 mannlige leger, reduserte to-fire drinker/uke i løpet av 12 år risikoen for plutselig hjertedød med 60 % (p=0,004), og hos dem som inntok fem-seks drinker/uke var reduksjonen på hele 79 % (p=0,002) (4). Dette indikerer at alkohol direkte eller indirekte kan ha en antiarytmisk effekt. Hos individer som drakk ≥to drinker/dag var det imidlertid ingen beskyttende effekt, og "helgefyll" (binge drinking) kan øke risikoen for arytmier (28).

TABELL: Reduksjon i risiko for total dødelighet og kardiovaskulære hendelser av et moderat alkoholinntak.

	Vin	Øl	Alkohol	Hendelser
Di Castelnuovo et al. (8) 2002	32 % (n=13) (95 % KI 23-41)	22 % (n=15) (95 % KI 14-30)		Koronarsykdom, cerebrovaskulær sykdom, kardiovaskulær død, ikke fatale kardiovaskulære hendelser
Di Castelnuovo et al. (9) 2006			♂ 17 % (n=32) (95% KI 15-19) ♀ 18 % (n=16) (95% KI 13-22)	Total dødelighet
Rimm et al. (14) 1999			25 % (n=42)	Koronarsykdom
Costanzo et al. (15) 2010			22 % (n=7) (95% KI 13-30) ——— 24 % (n=7) (95% KI 16-31)	Kardiovaskulær dødelighet ——— Total dødelighet

n = antall studier i metaanalysen
KI = Konfidensintervall

Hva med omega-3-fettsyreeffekten av alkohol?
Den beskyttende virkningen av alkohol ved koronarsykdom kan muligens være knyttet til effekten av omega-3-fettsyrer (29). Dyreeksperimentelle undersøkelser har vist at fiskeoljer som inneholder omega-3-fettsyrer eikosapentaensyre (EPA), dokosaheksaensyre (DHA)) og i mindre grad alfalinolensyre (ALA, omega-3-fettsyre fra vegetabilske oljer)), har elektrofysiologiske effekter som kan forklare deres antiarytmiske egenskaper (30, 31). Observasjonelle og sekundærprofylaktiske undersøkelser har dokumentert at inntak av fisk/omega-3-fettsyrer har antiarytmiske effekter hos postinfarktpasienter og reduserte risikoen for plutselig hjertedød (32-35).

En tverrsnittsundersøkelse har nylig rapportert en interaksjon mellom inntak av vin og plasmanivået av EPA og DHA (29). I alt 353 pasienter med et gjennomgått hjerteinfarkt ble inkludert. Halvparten av pasientene fikk en middelhavsdiett rik på ALA (”høy ALA-gruppen”), resten fikk vanlig kost og ble klassifisert som ”lav ALA-gruppen”. Hver gruppe ble inndelt i kvartiler i relasjon til alkoholinntaket (ca. 90 % av dette var vin). Innen hver gruppe var det etter 27 måneder en progressiv økning i nivået av marine omega-3-fettsyrer med økende alkoholinntak, således økte EPA nivået statistisk signifikant med 50 % og 37 % i henholdsvis de ”lave- og høye ALA-gruppene”. Bare en liten prosent av ALA blir metabolisert til EPA og DHA (36). Også etter kontroll for potensielle konfunderende faktorer var sammenhengen mellom alkohol og EPA fortsatt statistisk signifikant i både den ”lave-” og den ”høye ALA-gruppen”. Selv om konfunderende faktorer ikke kunne utelukkes, konkluderte forfatterne med at hos pasienter med koronar hjertesykdom var moderat vindrikking ledsaget av høyere nivåer av marine omega-3-fettsyrer. Denne ”fiskeliknende” effekten av vin kunne forklare noen av de potensielt gunstige helseeffektene av et moderat alkoholinntak. Liknende funn er gjort i en observasjonsstudie hvor 1 604 friske kvinner og menn ble inkludert og fulgt i ett år (37). Inntak av moderate mengder alkohol (hovedsakelig vin) var ledsaget av høyere konsentrasjoner av marine omega-3-fettsyrer i plasma og i erytrocytter.

Også hos forsøksdyr (rotter) økte inntak av alkohol plasmanivået av omega-3-fettsyrer samt konsentrasjonen av omega-3-fettsyrer i fosfolipider lokalisert i cellulære og mitokondriale membraner (38). 30 minutters iskemi og reperfusjon, reduserte infarktstørrelsen hos de dyrene som hadde drukket alkohol.

Christensen og medarbeidere studerte sammenhengen mellom omega-3-fettsyrer og hjertefrekvensvariabilitet (HRV) (en uavhengig risikofaktor for plutselig død og arytmier) hos pasienter med mulig koronarsykdom (39). En positiv sammenheng mellom HRV og DHA-innholdet i granulocytter ble funnet, hvilket man mente kunne forklare den beskyttende effekten av omega-3 fettsyrer mot plutselig død. Også mellom vininntak og HRV var det en positiv sammenheng, men denne var ikke lenger statistisk signifikant etter kontroll for nivået av cellulært innhold av omega-3-fettsyrer.

Mulige mekanismer bak alkoholindusert økning av omega-3-fettsyrer
Én forklaring på dette kan være at et moderat inntak av vin, sammenliknet med andre alkoholsorter, var ledsaget av et sunnere kosthold med et høyere forbruk av frukt, *fisk*, grønnsaker og olivenolje (40). I tillegg kan moderate alkoholdoser øke konsentrasjonen av omega-3-fettsyrer ved å stimulere fettsyremetabolismen, høyere doser hadde motsatt effekt (41). Videre kan inntak av alkohol øke innholdet av arakidonsyre og EPA i HDL-kolesterol (42). En viss økning relatert til inntak av ALA kan også være mulig.

Er økningen i omega-3-fettsyrenivået klinisk relevant?
I ”the Physicians Health Study”,

var EPA-nivået i gruppen med plutselig død 1,72 % av det totale fettsyrenivået, mens det i gruppen uten plutselig død var 1,84 %, dvs. en forskjell på 7 % (p = 0,06) (43). De tilsvarende verdiene for DHA var 2,12 % og 2,38 %, en forskjell på 12 % (p = 0,005). I en annen observasjonsstudie var en økning av omega-3-fettsyrer i erytrocyttmembraner (i prosent av det totale fettsyrenivået) fra 3,3 % til 4,3 % (30 % økning), til 5,0 % (52 % økning) og til 6,5 % (97 % økning) ledsaget av en 50 %, 70 % og 90 % reduksjon i hyppigheten av primær hjertestans (34). I to kliniske studier var det også en signifikant økning av omega-3-fettsyrenivået i erytrocytter og plasma etter inntak av fiskeolje. I én studie hvor 3g fiskeolje/dag reduserte hyppigheten av ventrikkeltakykardi, økte konsentrasjonen av totale fiskeoljer i erytrocytter i prosent av det totale fettsyrenivået fra 9,1 % til 11,5 % (26 % økning) (44). I kontrollgruppen var det ingen økning. I en annen studie økte 1,8g fiskeolje (DHA + EPA)/dag prosenten av disse fettsyrene i plasma og erytrocytter (prosent av det totale fettsyrenivået) fra henholdsvis 1,9 % til 4,4 % (147 % økning) og fra 4,7 % til 6,8 % (47 % økning) (45). Selv om de absolutte verdiene for omega-3-fettsyrer i de forskjellige studiene ikke helt kan sammenliknes, tyder funnene på at selv moderate økninger kan være av klinisk betydning.

KONKLUSJON

Et lavt alkoholinntak kan ha gunstige kardiovaskulære effekter. Selv om moderate mengder også kan ha uheldige helseeffekter, synes nettobidraget å være positivt når det gjelder kardiovaskulære sykdommer. Men dette er et kontroversielt tema, og et høyt inntak, særlig av sprit har vært forbundet med økt hyppighet av total og kardiovaskulær død, koronarsykdom, slag, koronarforkalkning og plutselig død (3, 9, 12, 23, 46, 47). De familære og sosiale konsekvensene av et høyt alkoholmisbruk er også store (48). Ønsker man kardioproteksjon av omega-3-fettsyrer, er det bedre, enklere, sunnere og billigere å øke inntaket av fisk og fiskeoljer samt ALA fra vegetabilske oljer enn å drikke alkohol regelmessig ●

Referanser

1. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. Lancet 1992; 339: 1523-6.

2. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. Lancet 1991; 338: 464-8.

3. Gronbaek M, Deis A, Sorensen TIA et al. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. BMJ 1995; 310: 1165-9.

4. Albert CM, Manson JE, Cook NR et al. Moderate alcohol consumption and the risk of sudden cardiac death among US male physicians. Circulation 1999; 100: 944-50.

5. Mukamal KJ, Jensen MK, Grønbæk M et al. Drinking frequency, mediating biomarkers, and risk of myocardial infarction in women and men. Circulation 2005; 112: 1406-13.

6. Tolstrup J, Jensen MK, Tjønneland A et al. Prospective study of alcohol drinking patterns and coronary heart disease in women and men. BMJ 2006; 332: 1244-8.

7. Maraldi C, Volpato S, Kritchevsky SB et al. Impact of inflammation on the relationship among alcohol consumption, mortality, and cardiac events. The Health, Aging, and Body Composition Study. Arch Intern Med 2006; 166: 1490-7.

8. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L et al. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. Circulation 2002; 105: 2836-44.

9. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V et al. Alcohol dosing and total mortality in men and women. An updated meta-analysis of 34 prospective studies. Arch Intern Med 2006; 166: 2437-45.

10. de Lorgeril M, Salen P, Martin J-L et al. Wine drinking and risks of cardiovascular complications after recent acute myocardial infarction. Circulation 2002; 106: 1465-9.

11. Janszky I, Ljung R, Ahnve S et al. Alcohol and long-term prognosis after a first acute myocardial infarction: the SHEEP study. Europ Heart J 2008; 29: 45-53.

12. Djoussé L, Lee I-M, Buring JE et al. Alcohol consumption and risk of cardiovascular disease and death in women. Potential mediating mechanism. Circulation 2009; 120: 237-44.

13. Shaper AG, Wannamethee G, Walker M. Alcohol and mortality in british men: explaining the u-shaped curve. Lancet 1988; 332: 1267-73.

14. Rimm EB, Williams P, Fosher K et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. BMJ 1999; 319: 1523-8.

15. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB et al. Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis. JACC 2010; 55: 1339-47.

16. Mukamal KJ, Chen CM, Rao ST et al. Alcohol consumption and cardiovascular mortality among U.S. adults, 1987 to 2002. JACC 2010; 55: 1328-35.

17. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D et al. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits? BMJ 1996; 312: 731-6.

18. Rimm EB. Invited commentary – alcohol consumption and coronary heart disease: good habits may be more important than just good wine. Am J Epidemiol 1996; 143: 1094-8.

19. Opie LH, Lecour S. The red wine hypothesis: from concepts to protective signalling molecules. Europ Heart J 2007; 28: 1683-93.

20. Kodama S, Saito K, Tanaka S et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation. A meta-analysis. JACC 2011; 57: 427-36.

21. Lieber CS. Alcohol and health: a drink a day won´t keep the doctor away. Cleveland Clin J Med 2003; 70: 945-53..

22. Skjøtskift S. Alkohol som medvirkende faktor i noen vanlige kliniske situasjoner. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 185-7.

23. Okamura T, Kadowaki T, Setikawa A et al. Alcohol consumption and coronary artery calcium in middle-aged Japanese men. Am J Cardiol 2006; 98: 141-4.

24. Mukamal KJ, Rimm EB. Alcohol´s effects on the risk for coronary heart disease. Alcohol Res Health 2001; 25: 255-61.

25. Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA et al. Moderate alcohol consumption lowers risk factors for cardiovascular disease in postmenopausal women fed a controlled diet. Am J Clin Nutr 2002; 75: 593-9.

26. Cuevas AM, Guash V, Castillo O et. al A high-fat diet induces and red wine counteracts endothelial dysfunction in human volunteers. Lipids 2000; 35: 143-8.

27. Jackson R, Stewart A, Beaglehole R et al.Alcohol consumption and blood pressure. Am J Epidemiol 1985; 122: 1037-44.

28. Greenspon AJ, Schaal SF. The "holiday heart": electrophysiologic studies of alcohol effects in alcoholics. Ann Intern Med 1983; 98: 135-9.

29. de Lorgeril M, Salen P, Martin J-L et al. Interactions of wine drinking with omega-3 fatty acids in patients with coronary heart disease: A fish-like effect of moderate wine drinking. Am Heart J 2008; 155: 175-81.

30. Landmark K. Fisk, fiskeoljer, arytmier og plutselig død. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 2328-31.

31. Landmark K, Alm CS. Alfalinolensyre, kardiovaskulær sykdom og plutselig død. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 2792-4.

32. Reiffel JA, McDonald A. Antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids. Am J Cardiol 2006; 98 (suppl 1): 50-60.

33. Albert CM, Hennekens CH, O´Donnell CJ. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. JAMA 1998; 278: 23-8.

34. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I et al. Dietary intake and cell membrane levels of longchain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of of primary cardiac arrest. JAMA 1995; 274: 1363-7.

35. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 1999; 354: 447-55.

36. Harris WS, Miller M, Tighe AP et al. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: Clinical and mechanistic perspectives. Atherosclerosis 2008; 197: 12-24.

37. di Guisppe R, de Lorgeril M, Salen P et al on behalf of the European Collaborative Group of the IMMIDIET Project. Alcohol consumption and n-3 polyunsaturated fatty acids in healthy men and women from 3 European populations. Am J Clin Nutr 2009; 89: 354-62.

38. Guiraud A, de Lorgeril M, Zeghichi S et al. Interactions of ethanol drinking with n-3 fatty acids in rats: potential consequences for the cardiovascular system. Br J Nutr 2008; 100: 1237-44.

39. Christensen JH, Skou AA, Fog L et al. Marine n-3 fatty acids, wine intake, and heart rate variability in patients referred for coronary angiography. Circulation 2001; 103: 651-7.

40. Tjønneland A, Grønbæk M, Stripp C et al. Wine intake and diet in a random sample of 48 763 Danish men and women. Am J Clin Nutr 1999; 69: 49-54.

41. Pawlosky RJ, Salem N jr. Perspectives on alcohol consumption: liver polyunsaturated fatty acids and essential fatty acid metabolism. Alcohol 2004; 34: 27-33.

42. Perret B, Ruidavets JB, Vieu C et al. Alcohol consumptions is associated with enrichment of high-density lipoprotein particles in polyunsaturated lipids and increased cholesterol esterification rate. Alcohol Clin Exp Res 2002; 26: 1134-40.

43. Albert CM, Campos H, Stampfer MJ et al. Blood levels of chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. NEJM 2002; 346: 1113-8.

44. Metcalf RG, Sanders P, James MJ et al. Effect of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids on the inducibility of ventricular tachycardia in patients with ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2008; 101: 758-61.

45. Raitt MH, Connor WE, Morris C et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 293; 2884-91.

46. Romelsjö A, Leifman A. Association between alcohol consumption and mortality, myocardial infarction, and stroke in 25 year follow up of 49 618 young Swedish men. BMJ 1999; 319: 821-2.

47. Wannamethee G, Shaper AG. Alcohol and sudden cardiac death. Brit Heart J 1992; 68: 443-8.

48. Nordlie E. Alkoholmisbruk – hvilke konsekvenser har det for familiemedlemmene? Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 52-4.

En uvanlig psoas abscess

Psoas abscess er en relativt uvanlig forekommende tilstand i dag. Det kan være en utfordrende diagnose på grunn av at den gjerne presenteres med vage kliniske symptomer, hvilket vanskeliggjør behandlingen og forverrer prognosen (1). I denne kasuistikken gjør vi rede for en pasient med en uvanlig årsak til psoas abscess.

Ole Kristian H. Furulund, Dialyse seksjonen, Oslo Universitetssykehus HF, Aker
Harald Langberg, Nyreavdelingen, OUS Ullevål
Overlege Else Wiik-Larsen † (døde 8. juli 2009)
Overlege Dag Anders Rustad, Dialyseseksjonen, Bærum sykehus

Ole Kristian H. Furulund

INNLEDNING

En 71 år gammel mann innlagt alderspsykiatrisk avdeling hadde kjent prostatahyperplasi. Han hadde tidligere fått påvist konkrement i venstre nyrebekken, lett hydronefrose og hatt nedsatt nyrefunksjon med serum kreatinin rundt 170 micromol/l de siste 2 år.

1 uke før innleggelsen på medisinsk avdeling fikk han påvist urinveisinfeksjon og kreatinin 317 micromol/l og mecillinam behandling hadde blitt startet.

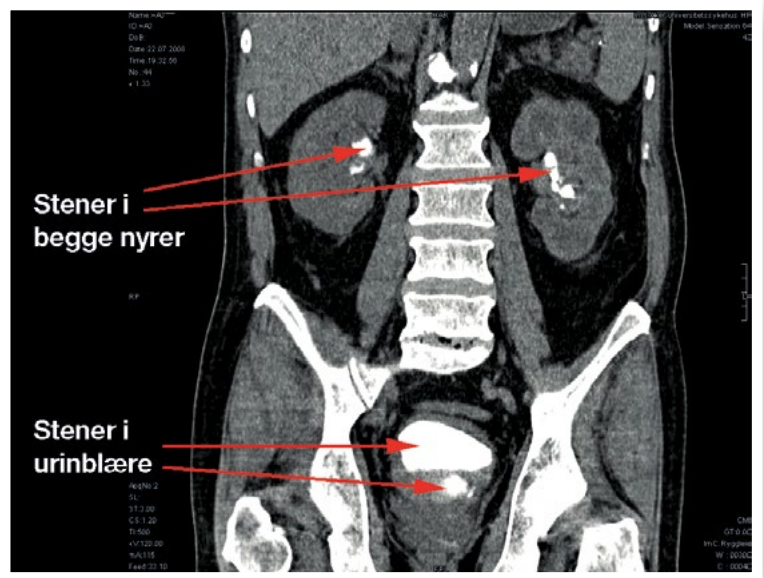
Pasienten hadde siste dagene drukket svært lite, og det var observert blakket, illeluktende, tyktflytende urin i små mengder. Han hadde ikke brukt nefrotoksiske medisiner, kun brukt risperidon 25 mg i.m. hver 2. uke.

STATUS PRESENS VED INNKOMST

I medisinsk mottagelse virket pasienten i relativt god almenntilstand, våken og klar. Blodtrykk var 114/47 mmHg, puls 77 regelmessig, temperatur 33.4 C° i øret og 33.1 C° rektalt. Abdomen var bløt og uøm, og pasienten var ikke bankeøm over nyrelosjene. Diurese var sparsom og grøtete.

SUPPLERENDE UNDERSØKELSER

Innleggelsesdagen var serum kreatinin 1355 micromol/l og urinstoff 49.5 mmol/l. Arteriell blodgass viste pH:7.19, PO2 :18.2 PCO2: 2.2 kPa,HCO3 6.3 mmol/l og baseexcess –21.9. CRP var forhøyet til 214 og hvite til 14.9. Hb redusert til 10.4 g/100ml. Fosfat forhøyet til 2.67 og kalium forhøyet til 5.9. Kalsium normal på 2.52. CT urinveier viste jf CT-bilde 1.



Bilde 1. CT urinveier viste partiell korallsten i begge nyrer, dilaterte calyces venstre nyre med smal parenchymbredde. Tilsynelatende bevart parenchymbredde på høyre side med dilatert nyrebekke. Ingen konkretment distalt. Tre konkretementer i urinblære. Største 7 x 5,5 cm. (Bilder fra Røntgenavdelingen, OUS Aker).

Pasienten var således septisk, til tross for at han var afebril, hvilket forekommer hos eldre pasienter (2). Videre var han dehydrert, hadde alvorlig nyresvikt og metabolsk acidose. Det ble gitt behandling med ceftazidim, blodtransfusjon, intravenøse væsker og glukose-insulin infusjon, og acidosen ble delvis korrigert gjennom Natriumhydrogenkarbonat. P.g.a. alvorlig nyresvikt og sepsis ble det startet kontinuerlig venovenøs hemodiafiltrasjon (KVVHDF).

Ultralydveiledet forsøk på innleggelse av drenerende nefrostomikateter var mislykket, likeså forsøk på innleggelse av dobbel JJ-stent. Pasienten forble anurisk og etter 6 døgn ble det startet intermitterende hemodialyse (IHD), og blodprøvene forbedret seg som forventet.

7 dager etter innleggelsen fikk pasienten innlagt nefrostomikateter på høyre side, men han var fortsatt oligourisk.

Det ble etter hvert planlagt kirurgisk fjerning av blærestein for å bedre drenasjen, likeså nefrectomi for å få sanert infeksjonen. Pasienten ønsket imidlertid ikke operasjon, og i perioder strevde man med å få pasienten til å akseptere dialysen. Etter 4 uker ble pasienten overflyttet til annen avdeling.

VIDERE FORLØP

6 måneder etter første innleggelse, med 3 ukentlige hemodialyser, ble pasienten innlagt med et par dagers sykehistorie med magesmerter og redusert almenntilstand.

STATUS PRESENS VED INNKOMST

Han hadde BT 108/53 mmHg og var afebril med temperatur 36.3 grader

Celsius. Abdomen var bløt, men han var tydelig palpasjonsøm og slippøm i høyre fossa iliaca.

SUPPLERENDE UNDERSØKELSER

Ultralyd av abdomen viste øket høyresidig hydronefrose og diverse steiner. Røntgen oversikt abdomen viste multiple væskespeil i tynntarm forenlig med "subileus".

Blodprøver viste CRP 214 mg/l, SR 84 mm/t og leukocytose med hvite på 13.2 x 109/l. Hb 9.9 gr/100ml,

CT-abdomen med intravenøs kontrast viste, jf. CT-bilde 2 og 3.

Etter adekvate bakterieprøver (blodkulturer, urindyrkning og dyrkning fra abscess), ble pasienten satt på antibiotika intravenøst. Han fikk også innlagt nefrostomikateter på høyre side og dren til psoas abscessen.

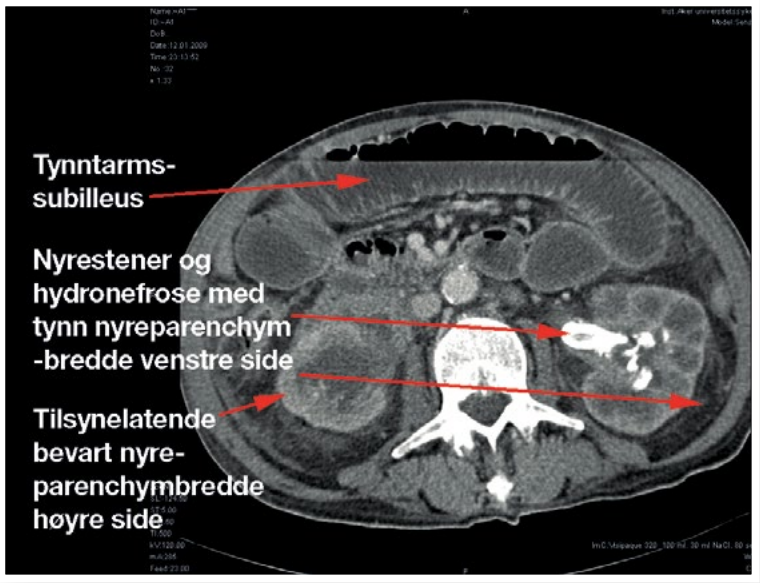
10 dager etter viste ny CT undersøkelse at abscessen var borte og drenet ble fjernet. Det kom da heller ingen urin på nefrostomi kateteret, som også ble fjernet.

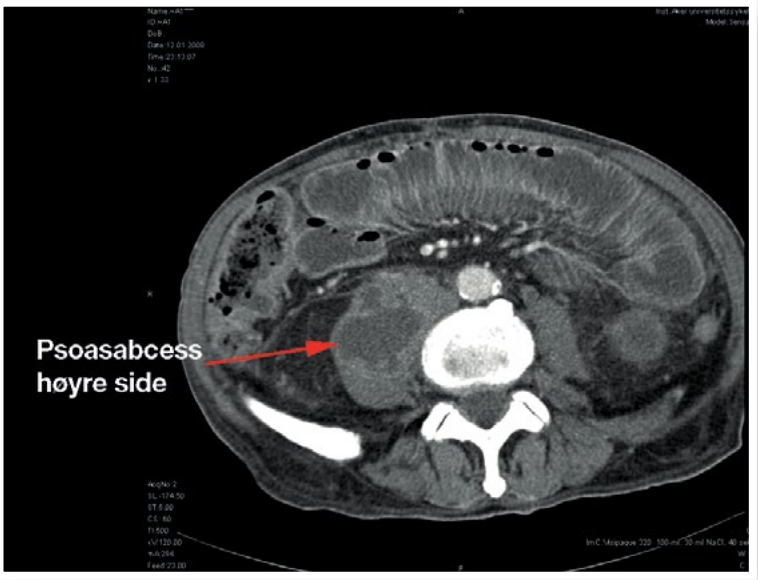
Pasienten hadde oppvekst av Proteus Mirabilis i urin- og blodkultur.

PSOAS ABSCESS – EN GJENNOMGANG

Psoas abscess er en ansamling av puss i iliopsoas muskellosjen, som er et ekstraperitonealt rom som inneholder m. iliopsoas og m. iliacus (1, 3).

Psoas abscesser kan i seg selv være en utfordrende diagnose, og enklere ble det ikke av at pasienten i dette tilfelle ikke rapporterte om sine smerter til oss. De klassiske symptomene ved psoas abscess, er en klinisk triade





Bilde 2 og 3. CT-abdomen viste økende høyresidig hydronefrose, rikelig med konkrementer og veggfortykket ureter. Psoasabcess med konkrementer. Kommunikasjon mellom ureter og abcess. (Bilder fra Røntgenavdelingen, OUS Aker).

bestående av feber, ryggsmerter og kul, men slike klassiske symptomer er kun til stede hos 30 % av pasientene (3). Det er derfor viktig at man som kliniker er observant på denne mulige differensialdiagnosen – særlig hos pasienter som har kjent steinsykdom i urinveiene. En god klinisk undersøkelse med fleksjon og ekstensjon av psoasmuskel, laboratorieundersøkelser, samt ultralyd/CT med eventuell påfølgende aspirasjon fra abscess, er vesentlig for å stille diagnosen (4).

Det er usikkert hvor vanlig forekommende psoas abscess er, men en studie fra 1992 tyder på en årlig insidens i verden på 12 per 100 000 pr år (4).

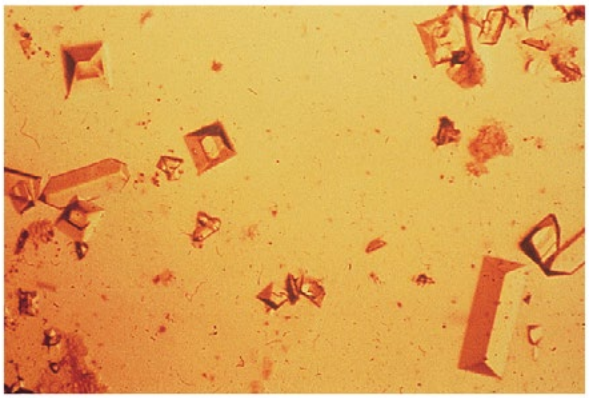
PATOGENESE

En psoas abscess kan oppstå som et resultat av en infeksiøs prosess fra et annet sted i kroppen (primær psoas abscess) eller som et resultat av spredning fra nærliggende organ slik som nyrer, colon, appendix, jejenum, ryggraden, abdominal aorta eller inguinale lymfeknuter (sekundær psoas abscess) (3).

BAKTERIOLOGI

Årsaken til psoas abscess i dag, vil variere med geografisk lokalisasjon (5). Staphylococcus aureus er den vanligste bakteriologiske årsaken til primær psoas abscess i dag i den vestlige verden (5), men tidlig i det 20- århundre var tuberkuløs diskitt (Potts sykdom) den vanligste årsaken til sekundære psoas abscesser i den vestlige verden (6). I utviklingsland er tuberkulose fortsatt en viktig årsak til sekundær psoas abscess, mens sekundære psoas abscesser i den vestlige verden gjerne er forårsaket av enteriske bakterier (4). Andre mulige bakterielle årsaker til sekundære psoas abscesser, kan være bakterier som Serratia Marcescens, Pseudomonas aeruginosa og Proteus Mirabilis

(4). Proteus Mirabilis er imidlertid en uvanlig årsak til psoas abscess (7).



Bilde 4. Dette fotoet viser krystaller av magnesium ammonium fosfat (på engelsk struvite) som gjerne ser ut som kiste-lokk ved urinmikroskopi. (Bilde fra: Johnson/Feehalley. "Comprehensive nephrology", kap 57. Elsevier 2003). Trykkes med tillatelse fra forlaget.

URINVEISINFEKSJON OG URINSTEIN

Disse gramnegative anaerobe stavbakteriene syntiserer enzymet urease (8). Kronisk infeksjon i urinveiene med disse bakteriene, kan derfor disponere for dannelsen av urinsteiner pga spalting av urea til ammonium og CO2 med påfølgende økning i pH i urinen og utfelling av krystaller (8). Omkring ureaseproduserende bakterier dannes "struviteapatitt korn" som fasiliterer krystalldannelsen. Slike struvitsteiner består av magnesium ammonium fosfat (struvite) og kalsiumkarbonat apatite (9). Ved urinmikroskopi kan man se slike krystaller danne det som i litteraturen kalles "kistelokk".

Slike urinsteiner kalles også "infeksjonssteiner" ettersom de disponerer for urinveisinfeksjoner som det er svært vanskelig å bli kvitt, uten at steinene fjernes (10). Dersom de ikke fjernes, kan de også gi opphav til terminal nyresvikt (11).

VÅR PASIENT

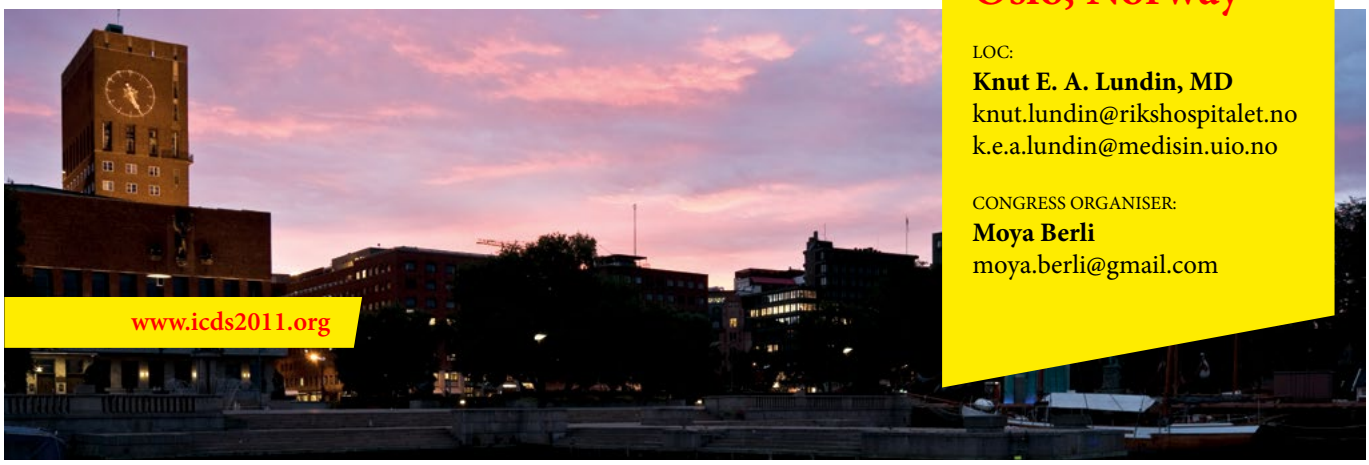
Infeksjon, direkte mekanisk effekt av ureterstein, og øket trykk pga passasjehinder forårsaket av steiner og prostataforstørrelse, var antatt årsak til at uretersteiner gravde seg vei fra ureter til iliopsoas muskellosjen, og ledet til psoas abscess hos denne pasienten.

Kasuistikken demonstrerer en sjelden årsak til psoas abscess, og hvor vanskelig denne diagnosen kan være hos en pasient som ikke gir uttrykk for smerte ovenfor behandlende leger ●

Forfatterne ønsker å takke røntgenavdelingen på Oslo Universitetssykehus, Aker for fortolkning og hjelp til publikasjon av bildene. Tillatelse til anonymisert artikkel er gitt av pasientens ektefelle.

Litteratur
1. Muckley T, Schutz T, Kirschner M et al. Psoas abscess: the spine as a primary source of infection. Spine (Phila Pa 1976) 2003; 28: E106-E113
2. Jones S R: Fever in the elderly, in Machowiak P (ed.): Fever: Basic mechanisms and management. New York, Ravenpress, 1991, pp. 233-241.
3. Mallick I H, Thoufeeq M H, Rajendran T P. Illiopsoas abscesses. Postgrad Med 2004; 80: 459-462.
4. Babafemi T. Psoas abscess: A primer for the internist: Case report. South Med J 2001, 94; 70-80.
5. Ricci MA, Rose FB, Meyer KK. Pyogenic psoas abscess: worldwide variations in etiology. World J Surg 1986; 10: 834-843.
6. van den Berge M, de Marie S, Kuipers T et al. Psoas abscess: report of a series and review of the literature. The Netherlands Journal of Medicine 2005, 63, no 10: 413-416
7. Guenwald I, Abrehamson J, Cohen O: Psoas abscess: case report and review of the literature. J Urol 1992; 147: 1624-1626.
8. Tabibian JH, Gornbein J, Heidari A et al. Uropathogens and host characteristics. J of Clin microbiology, 2008; 46, no 12: 3980-3986.
9. Griffith DP. Struvite stones. Kidney Int 1978; 13: 372-382.
10. Preminger GM, Assimos DG, Lingemann JE et al. Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations. J Urol 2005; 173: 1991.
11. Jungers P et al. ESRD caused by nephrolithiasis: Prevalence, mechanisms and prevention. Am J og Kidn Dis 2004; 44: 5: 799 -805.

Save the date! >



June 20-22, 2011
Oslo, Norway

LOC:
Knut E. A. Lundin, MD
knut.lundin@rikshospitalet.no
k.e.a.lundin@medisin.uio.no

CONGRESS ORGANISER:
Moya Berli
moya.berli@gmail.com

Verdens cøliakiekspertise samles i Oslo

Den 14. International Coeliac Disease Symposium arrangeres i Oslo 20. - 22. juni 2011, på Radisson Blue Hotell, Holbergs plass. Vi forventer 300 ordinære deltagere pluss 100 PhD studenter i den internasjonale, vitenskapelige delen. I tillegg arrangerer vi et 2-dagers såkalt Clinical Forum rettet mot pasienter, kliniske ernæringsfysiologer, leger, annet helsepersonell samt deltagere fra cøliakiforeninger.

Den vitenskapelige delen dekker alle viktige aspekter av cøliaki. Viktige sesjoner omhandler genetikk, patogenese, diagnostikk, immunologi, klinisk håndtering og oppfølging. En egen sesjon omtaler såkalt "glutenintoleranse uten cøliaki" – en tilstand som sees stadig oftere i klinisk praksis i Norge og alle andre vestlige land.

KLINISK OG ORGANISATORISK FORANKRING

Ansvarlig for møtet er Norsk Cøliakiforening som stiller med finansiell forankring. Den lokale organisasjonskomité ledes av overlege, dr. med. Knut E. A. Lundin, Gastro undersøkelse, og professor, dr. med. Ludvig M. Sollid, Immunologisk Institutt, Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet. Sammen driver de pasientnær cøliakiforskning innen Centre for Immune Regulation (www.cir.uio.no), et av våre få Centre of Excellence innen medisinsk forskning. Gruppen tilbyr utredning og oppfølging av pasienter med ordinær cøliaki, atypisk cøliaki, refraktær cøliaki og annen glutenintoleranse med sterkt fokus på translasjonsforskning integrert i den pågående kliniske virksomheten.

HJEMMESIDE

Se: www.icds2011.org

LATE BREAKING ABSTRACTS

Fristen for ordinære abstracts gikk ut 6. februar, vi hadde da ca 250 innsendinger. Det er åpning for innsending av abstracts frem til 30. april. Slike sene abstracts blir vurdert for poster presentasjon.

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.

Norsk forening for lungemedisin (NFL)

Lungefaget i Norge har lange tradisjoner, og utviklingen av foreningen som ivaretar lungelegenes interesser gjenspeiler denne utviklingen. Nedenfor presenteres Norsk forening for lungemedisin (NFL), som ble etablert allerede i 1936.

Knut Stavem, Lungeavdelingen, Akershus universitetssykehus, 1478 Lørenskog

Knut Stavem

ETABLERING AV FORENINGEN OG UTVIKLINGEN AV FAGET

Spesialiteten brystsykdomme, senere lungesykdommer og tuberkulose, ble opprettet i 1918 med krav om 1 år vanlig praksis, minst 4 måneder ved kirurgisk og indremedisinsk avdeling og 2 år ved tuberkulosesykehus.

Nordisk tuberkuloselægeforening ble konstituert i 1919 og var åpen for enhver "tuberkuloselæge" i de nordiske land , dvs. leger som i sitt land "ved officiell anerkjennelse eller videnskabelig eller praktisk arbeide ansees som saadan". Det skulle holdes årlige møter hvor de nordiske land etter tur var vertskap, senere endret til hvert annet år (Holten K, 1998).

I november 1935 ble Den norske tuberkuloselægeforening delt i to foreninger, en som skulle ivareta spesialistenes interesser tilknyttet Den norske lægeforening (Norske lungespesialisters forening), og en uavhengig medisinsk vitenskapelig forening som var åpen for alle interesserte leger (Norske lægers tuberkuloseselskap, senere Norsk selskap for tuberkulose). I 1970 ble de to foreningene slått sammen under navnet *Norsk forening for lungemedisin (NFL)*. Norske lungelegers forening ble godkjent av Sentralstyret i Den norske lægeforening i februar 1936, som derfor regnes som foreningens etableringsår.

I 1984 ble lungesykdommer en subspesialitet under indremedisin. Cancerutredning med fiberbronkoskop var vanlig fra midten av 1970-tallet, mens man tidligere kun benyttet stive bronkoskop. De første CT-maskinene ble installert i Norge på midten av 1970-tallet, mens MR kom først vel 10 år senere. Disse teknikkene har blitt videreutviklet, og spesielt CT er uunværlig i lungemedisinsk diagnostikk, f.eks. til stadieindeling ved lungekreft eller vurdering av interstitielle lungesykdommer. Tuberkulose har blitt redusert til en liten del av den totale aktiviteten. Etter at lungelegene fikk større ansvar for akuttmedisin, har lungeleger utviklet kompetanse i infeksjonsmedisin, respiratorbehandling inkludert maskebehandling og CPAP tilpasning ved obstruktivt søvnapnesyndrom.

FORENINGENS AKTIVITET

NFL fungerer som lungelegenes faglige interesseorganisasjon. Foreningen er en spesialforeningen under Legeforeningen. Per 4.1.11 hadde NLF i henhold til Legeforeningens register 331 medlemmer, hvorav 187 godkjente spesialister, 82 ikke-spesialister, 27 pensjonister og 35 assosierte medlemmer. 28% av de godkjente spesialistene var kvinner.

NFL arbeider med faglige og helspolitiske problemstillinger innenfor lungemedisin. NFL har flere underutvalg, bl.a. et rådgivende tuberkuloseutvalg, et utvalg for yrkesrelaterte lungesykdommer og sitt eget forskningsråd. Styret i NFL samarbeider med spesialitetskomiteen for lungesykdommer, og de har årlige samarbeidsmøter. Foreningen deltar i høringer innenfor Legeforeningen, har i blant faglig kontakt med Legemiddelverket og blir ofte forespurt om å foreslå represent-

Mesnaliens Kursted ble bygget i 1900 for å hjelpe de Brystsvage.

> Forskningskompetanse forventes å bli stadig viktigere for kritisk å kunne vurdere nye ressurskrevende behandlingstiltak

anter til diverse offentlige utvalg med tilknytning til fagområdet. Foreningen har bl.a. en representant i Norsk LungeCancer Gruppe (NLCG). NFL oppnevner videre nasjonal delegat til European Respiratory Society (ERS) og Forum of European Respiratory Societies (FERS).

NFL arrangerer høstmøte i Oslo hver høst i november, med generalforsamling, et faglig kursprogram, frie foredrag og festmiddag med utdeling av priser og stipend for forskning. NFL er også ansvarlig for et faglig vårmøte hvert andre år, som arrangeres i samarbeid med lokale arrangører, sist avholdt på Kongsberg i juni 2010. Neste vårmøte arrangeres i Stavanger 7-9 juni 2012.

I mange år har NFL samarbeidet med legemiddelindustrien om å arrangere en fellesreise for NLFs medlemmer til den årlige europeiske lungekongressen, European Respiratory Society (ERS), noe som mange vordende og etablerte lungeleger har nytt godt av. Med nye regler for samarbeid med industrien blir det nå slutt på denne fellesreisen.

NFL hadde i mange år sitt eget tidsskrift, Lungeforum (Norwegian Respiratory Journal), som ble distribuert til alle medlemmene. Dette hadde en viktig rolle, bl.a. for trykking og bredere distribusjon av dr. gradsavhandlinger. Lungeforum var også en periode et nordisk tidsskrift, inntil de nordiske lungemedisinske foreningene sammen tok initativ til og etablerte Clinical Respiratory Journal sammen med Blackwell Publication.

NFL har i mange år hatt sine egne nettsider, www.lunge.no, med Malcolm Sue-Chu som mangeårig redaktør. Her finnes annonseringer av møter, tidligere presentasjoner, arkivstoff fra foreningen og lenker av interesse for medlemmene. Historisk stoff om lungelegeforeningen er tilgjengelig her: http://www.lunge.no/history/historie.pdf, redigert av Kjell Holten.

Styret i NFL velges av generalforsamlingen på foreningens høstmøte i novemer hvert 2. år. For perioden 2009-2011 består styret av Terje Tollåli (leder), Sverre Lehmann (nestleder), Espen Carlsen (Representant for utdanningskandidatene og sekretær), Per Arve Lier (kasserer), Helge Bjørnstad-Pettersen, Tone Sjåheim, Knut Stavem (styremedlemmer).

Foreningen har flere æresmedlemmer, som over tid har bidratt vesentlig til foreningens utvikling: Kjell Holten, Amund Gulsvik, Nils Peter Boye, Nils Ringdal, Olav Kåre Refvem og Ernst Omenaas.

Lungefaget og NFL står overfor store utfordringer i fremtiden. De viktigste sykdomsgruppene øker samtidig som lungeleger får tilført nye oppgaver som ventilatorbehandling og yrkesmedisinske vurderinger. Med økende spesialisering og innføring av ny teknologi er det en utfordring å utvikle et godt og konstruktivt samarbeid med andre spesialiteter både i den kliniske hverdagen og i forskning. Forskningskompetanse forventes å bli stadig viktigere for kritisk å kunne vurdere nye ressurskrevende behandlingstiltak. Det er også et pågående generasjonsskifte innen lungefaget. Behovet for nye lungeleger er anslått til 13-15 per år de nærmeste årene, men de siste årene har det vært utdannet vesentlig færre. Følgelig er det en viktig oppgave for NFL å stimulere til fremtidig rekruttering av lungeleger ●

Helge Lyder Waldum utnevnt til ridder

Professor og avdelingsoverlege Helge Lyder Waldum ved St. Olavs Hospital og NTNU er av kongen utnevnt til ridder av 1. klasse av St. Olavs Orden for sin innsats innen medisinsk forskning og klinisk medisin.

Waldum studerte medisin ved Universitetet i Oslo og avla eksamen med innstilling til kongen. Han ble dr. med i 1980 ved Universitetet i Tromsø.
I 1993 ble han dr. med. ved Université de Paris. Waldum ble i 1980, i en alder av 33 år, professor ved Universitetet i Tromsø. Fra 1986 har han vært professor i Trondheim der han er tilknyttet Avdeling for fordøyelses- og leversykdommer ved St. Olavs Hospital og Institutt for kreftforskning og molekylær medisin ved NTNU. Waldums forskning har berørt mange forskjellige områder, hovedfeltet har dog vært på regulering av magesyresekresjon, rebound hypersekresjon av magesyre ved bruk av syrehemmende medikamenter og ventrikkelkreft. Waldum har veiledet 15 doktorgradsstipendiater og har over 340 publiserte artikler. Waldum har gjennom sin forskning gitt et betydelig bidrag i forståelsen av både basal ventrikkelfysiologi og ventrikkelpatofysiologi, noe som har gitt anerkjennelse både nasjonalt og internasjonalt ●

Bjørn I. Gustafsson

European Doctors Orchestra spiller i Oslo til inntekt for Redd Barna

15. mai 2011 fylles scenen i Oslo Konserthus av leger fra hele Europa. European Doctors Orchestra (EDO) spiller til inntekt for Redd Barnas nye prosjekt mot menneskehandel i Norge. Orkesteret ledes av den profilerte dirigenten Ingar Bergby. Som solist har vi fått med oss en av Norges mest anerkjente unge musikere - trompetist Tine Thing Helseth.

Av Anna Lensebråten og Kaja Grønning

Kaja Grønning

Anna Lensebråten

MUSIKK FOR EN BEDRE VERDEN

European Doctors Orchestra (EDO) ble startet i 2004 av den australske plastiske kirurgen Miklos Pohl. Han hadde tidligere startet Australian Doctors Orchestra etter å ha kommet over mange leger som spilte et instrument. Orkesteret hadde sin første konsert i 1993 og har blitt et anerkjent innslag på den musikalske arena i Australia. Miklos Pohl flyttet til London 8 år senere. Der grunnla han European Doctors Orchestra. Det ble dannet et styre bestående av leger i London. Orkesteret hadde sin første konsert i november 2004 i Blackheat Halls. Konserten ble utsolgt og vakte stor begeistring. Med årene har orkesteret fått full symfonibesetning med ca 100 utøvere og mange søkere hvert år - til og med musikanter på venteliste. Deltakerne er fra forskjellige land i Europa. Dette gjør at man kan knytte kontakter med europeiske kolleger gjennom å utøve musikk. Medlemmene samles to langheller i året og øver intensivt fram mot avslutningskonsert søndag kveld. Den ene samlingen legges til orkesterets hovedbase i London, der avslutningskonserten holdes i den flotte Dukes's Hall som ligger i Royal Academy of Music. I tillegg arrangeres EDO hvert år i en annen by i Europa. Billettinntektene går til et lokalt veldedig formål rettet mot barn. Konsertene i London har ofte gitt inntektene til Save the Children (Redd Barna). EDO har så langt holdt konserter i bl. a. London, Berlin, Budapest og Verona. Orkestermedlemmene støtter entusiastisk opp om orkesteret og betaler selv både reise, kost, logi og medlemskontigent. Likevel er det behov for støtte av sponsorer for å få gjennomført konserter. Tidligere har orkesteret hatt fast støtte fra Astra Zeneca. Denne støtten har nå falt bort.

NORDISK OG TINE THING HELSETH PÅ PROGRAMMET

Våren 2011 står Oslo som arrangørby. Orkesteret samles på Soria Moria 12.-15. mai, og i løpet av helgen skal vi øve inn et spennende repertoar med musikk av Jean Sibelius, Geirr Tveitt og Johan Halvorsen. Konsertens store trekkplaster blir solist Tine Thing Helseth i Alexander Arutunjans Trompetkonsert.

Jean Sibelius (1865-1957) er Finlands kanskje mest kjente komponist. Med røtter i nasjonalromantikken og utdanning fra Helsinki, Berlin og Wien skrev han både klassisk inspirerte symfonier og såkalte symfoniske dikt basert på nasjonalmytologi. Mest kjent er kanskje tonediktet Finlandia. Vi har valgt å spille den første av totalt sju symfonier. Spesielt kjennetegnes hans orkesterverk av mørke klangbilder.

De norske komponistene **Johan Halvorsen** (1864-1935) og **Geirr Tveitt** (1908-1981) var begge inspirert av norsk folkemusikk. **Halvorsen** tilhører den såkalte senromantiske perioden i norsk musikkhistorie. Han ble særlig kjent for sin scenemusikk, men har også blant annet skrevet tre symfonier, "Bojarenes Inntogsmarsj" og to norske rapsodier hvorav den ene står på vårt program. **Geirr Tveitt** kombinerte norsk folkemusikktradisjon med elementer fra kontinentale musikkretninger. Særlig fransk impresjonisme preget klangbildet i hans musikk. EDO skal fremføre verket "Hundrad Hardingtonar", der Tveitt har arrangert et utvalg på 100 norske folketoner fra en samling på mer enn 1000 som han innhentet i årene 1942-45. Hans produksjon omfatter også flere operaer, balletter og solokonserter samt tre symfonier. Tveitt har satt melodi til en rekke norske tekster, blant annet "Vi skal ikkje sova burt sumarnatta".

Armenske **Alexander Arutunjan** (f.1920) har bakgrunn fra konservatoriene i Jerevan og Moskva. Mange av hans arbeider er inspirert av armenske folketoner. Han var en anerkjent komponist i tidligere Sovjetunionen og er internasjonalt særlig kjent for sine verk for blåseinstrumenter. Trompetkonserten i ass-dur spilles i dag over hele verden og skal altså fremføres av den eminente unge trompetisten Tine Thing Helseth på vår konsert.

Thing Helseth (f. 1987) fra Oslo har utdanning fra Barratt Dues musikkinstitutt. Hun har mottatt flere prestisjetunge priser inkludert Prins Eugens Kulturpris 2006, 2. pris i Eurovision Young Musicians Competition 2006 og Luitpold-Prisen 2007. Så langt har hun gitt ut to CD-er og vært solist med topporkestre i bl. a. Europa, USA og Kina. Konserten med EDO og Tine Thing Helseth holdes søndag 15. mai i Oslo Konserthus. En av Norges mest profilerte dirigenter, **Ingar Bergby** (f. 1964), vil lede orkesteret. Bergby er utdannet dirigent fra Norges Musikkhøyskole og Sibelius-Akademiet i Helsinki og har vært gjestedirigent for blant annet Oslo-Filharmonien, Gøteborg Symfoniorkester og Kringkastingsorkesteret. Konsertmester er **Bjørn Erik Neerland** (f. 1976), som ved siden av å være lege har bakgrunn fra Barratt Dues Musikkinstitutt, Ungdomssymfonikerne og EMSO (European Medical Students Orchestra), foruten EDO. Han har også spilt kammermusikk bl. a. med studenter ved Norges Musikkhøyskole. Han har nå ledet flere profesjonelle prosjektorkestre og fått solid erfaring som konsertmester.

FOR REDD BARNA MOT MENNESKEHANDEL

Inntektene fra vårens konsert går til Redd Barnas nye prosjekt mot menneskehandel i Norge. Redd Barnas Norgesprogram har gjennom flere år jobbet for å synliggjøre at barn utsettes for menneskehandel også i vårt land. De har gjennom et tidligere prosjekt bidratt til å øke kunnskap om at menneskehandel med barn skjer. Barn utnyttes gjennom prostitusjon, de tvinges til å gjøre kriminelle handlinger for bakmenn, og man mener noen også utnyttes i annet tvangsarbeid. Handel med barn er den nest største illegale økonomien i verden etter våpenhandel. Ingen vet hvor mange barn som har blitt utnyttet i Norge. Dette er et svært skjult og usynlig problem da både bakmenn og ofre setter alt inn på å skjule virksomheten. Barn som utnyttes blir brikker i voksnes kyniske jag etter profitt. De fratas alle muligheter til å leve en normal barndom og svært mange av deres fundamentale menneskerettigheter krenkes.

Redd Barna ønsker å videreføre sitt arbeid for å spre kunnskap om, utfordre holdninger og bidra til å avdekke at menneskehandel faktisk også skjer på gata i Norge. De ønsker å gjøre dette i samarbeid med fagmiljøer som møter barna og gjerne i tett dialog med myndighetene.

AVHENGIG AV PUBLIKUM

Arrangementskomiteen under ledelse av Anna Lensebråten ser frem til å ta i mot spillende kollegaer fra hele Europa, og håper selvsagt på stor oppslutning fra publikum. Tilhørerne er en av de viktigste bidragsyterne både til konsertopplevelsen og støtten til Redd Barna. Sett av dagen. Målet er et fullt Konserthus!

Billettene er lagt ut for salg og kan kjøpes på www.oslokonserthus.no eller www.billettservice.no

Norsk representasjon på den første ESIM Winter School

European School of Internal Medicine (ESIM) har siden 1997 årlig arrangert kurs for europeiske utdanningskandidater i indremedisin. Det har vært en formidabel suksess, og det er et blomstrende samarbeid mellom "Young internists" i Europa.

Av Trond Vartdal, OUS-Rikshospitalet, Richard Antonsen, Tromsø (UNN), Forough Rashidi, Stavanger (SUS)

Trond Vartdal

Det har vært flere norske deltakere der, som tidligere beskrevet (Indremedisineren 1/2010). I januar i år ble den aller første vinterskolen arrangert i de sveitsiske alper – i Saas-Fee, ikke langt fra Zermatt og Matterhorn. Med støtte fra Norsk indremedisinsk forening, stilte Norge med 3 deltakere.

EUROPEISK SAMARBEID

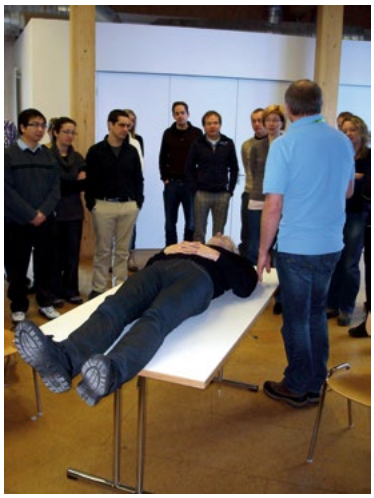
Den europeiske sammenslutningen av nasjonale foreninger i indremedisin (EFIM) arbeider for å vedlikeholde indremedisin som eget fag, under et sterkt grenspesialiseringspress. En viktig del av dette arbeidet har vært å arrangere de europeiske skolene – European School of Internal Medicine, siden 1997. I denne sammenhengen er Europa utvidet til også å omfatte Israel og Nord-Afrika. Disse ukeskursene har et tungt faglig preg, men for EFIM er nok det rent fagpolitiske samarbeidet vel så viktig. Man ønsker å styrke selvfølelsen i faget indremedisin og å vedlikeholde indremedisin som eget fag, i en tid hvor man i mange land har en stadig mer grenoppsplitting. Et tredje moment er den internasjonale forbrødring og erfaringsutvekslingen som skjer i løpet av ukens faglige og sosiale program

GLIMRENDE FAGLIG UTBYTTE

"The human mind is like a parachute, it only works when it is open". En av møtelederne åpnet uken med denne setningen. Det ble både et mantra for deltakerne denne uken, og Norsk indremedisinsk forening står fritt til å bruke det innen merkevarebyggingen av faget indremedisin. Den faglige delen besto av 3 deler, omtrent like store. Den ene var de rene forelesningene, 12 i tallet. De ble holdt av glitrende forelesere fra ulike europeiske land. Forelesningene var generelt anlagt, for å belyse større deler

av indremedisinen; "Feber av ukjent årsak", "Pasienter med forhøyede leverprøver", "Porfyriutredning" og "Metabolsk syndrom" er eksempler. Veldig gode forelesere og høy grad av interaktivitet. Videre var det svært nyttige "workshops", om blant annet undervisningstrening og –forberedelser, om indremedisinens stilling i de ulike land, samt indremedisin kontra grenspesialisering.

Den faglige delen som engasjerte mest, var kliniske pasientpresentasjoner fra hvert land. Her stilte Norge med to, en om en middelaldrende



mann med pyuri og feber og en middelaldrende kvinne med pustebesvær. Det var én "Clinico-Pathological Conference" på halvannen time og 21 vanlige presentasjoner, med ivrige innspill og diskusjoner. Presentasjonene var veldig bra, både i valg av tema og i pedagogisk oppbygging. Dette sammen med et meget høyt faglig nivå på mange av deltakerne trakk opp engasjementet omkring enkelte av presentasjonene til "uante høyder".
I tillegg til den rent faglige diskusjonen, var det interessant å observere ulike tankemåter og håndtering av kliniske problemstillinger i de ulike land.
Det viste seg at likhetene var langt flere enn forskjellene. Blant annet er utbredelsen av håndholdte elektroniske verktøy stor i alle land. Fordeler og fallgruber med dette ble ikke diskutert, men som en personlig meddelelse, vil dette kunne egne seg til senere skoler og til norske indremedisinske fora.

FORTSATT NOEN SOM VIL HA GENERELLE INDREMEDISINERE?

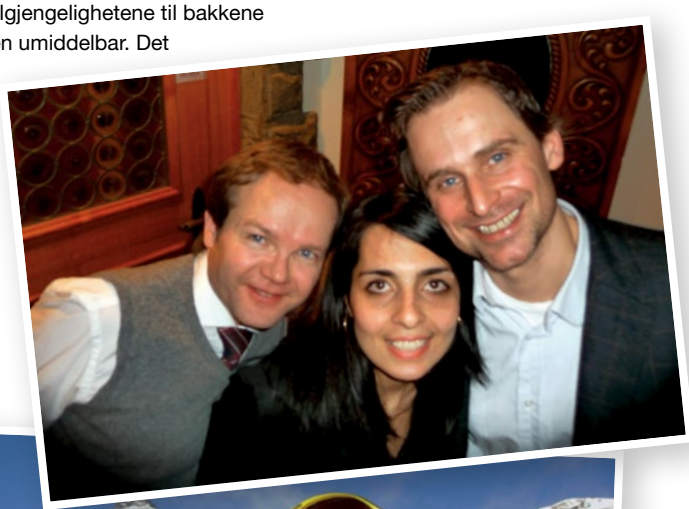
Som i Norge, er det i alle europeiske land det klart vanligste å ta en subspesialitet etter gjennomført generell indremedisinsk utdannelse. Og stadig mindre sykehus splitter opp mer og mer av indremedisinen i sine avdelinger og poliklinikker.
Et av målene med ESIM er å illustrere nødvendigheten av å tenke i generelle indremedisinske problemstillinger. Som de fleste erfarer, blir pasienter som ikke har kun én diagnose fort vanskelige å plassere i det moderne helsevesen. Dette erfarer vi i Norge, og det er påfallende likt over hele Europa. Og med en aldrende befolkning blir dette en "vekstbransje"...
Hvordan et nytt utdanningsløp kan endres for å styrke den generelle indremedisinen ble diskutert, men konklusjoner er vanskelige å trekke. De nye spesialistreglene i Norge går i motsatt retning; det blir stadig mindre tid til "generalism", og tidligere subspesialisering.

Vi diskuterte arbeidsforholdene i de ulike land, og en kort undersøkelse ble utført blant deltakerne både med tanke på arbeidstimer og lønn. Resultatene viste (ikke overraskende) at Norge kom svært godt ut. Slike møter med andre land gjør en norsk sykehuslege under utdanning enormt takknemlig, både hva gjelder arbeidstid/-forhold, lønn, fordypningstid og veiledning!

TRIVELIG I SVEITSISKE ALPER

Som det fremgår av bildene, var det ikke bare indremedisin på programmet. Saas-Fee er en liten by, med ski- og fjellturisme som hovednæring. Byen er på størrelse med typiske norske skisteder, men skimulighetene i Saas-Fee overstiger de norske i betydelig grad. I likhet med andre slike fjellbyer, er den bilfri. Kun små elektriske minibusser har lov til å kjøre inn i byen. Tilgjengelighetene til bakkene var nesten umiddelbar. Det var lagt opp til ca 6 timer undervisning daglig i seks dager, med aktiviteter midt på dagen. Det var enten organiserte fellesaktiviteter eller skikjøring etter eget ønske og ambisjonsnivå.
En av dagene var det felles utflukt til Zermatt, med skikjøring under Matterhorn. En kolos-sal opplevelse, i strålende vær! Alle bodde på et lite, familiedrevet hotell, og en av kveldene var det selvsagt ostekveld, med raclett og fondue. Svært populært, men svært mektig!

Vekslingen mellom inspirerende og krevende medisinsk undervisning og fellesaktiviteter synes vi var lagt opp optimalt. Det ble diskutert mye fag og felles interesseområder i skiheisene og gondolbanene. Vi var ganske få, bodde og arbeidet tett, og ble virkelig godt kjent. En egen facebookside er opprettet, og de fleste av deltakerne håper å kunne fortsette samarbeidet innen EFIM. Drevet av entusiasmen fra ESIM planlegger vi tre fra Norge å engasjere oss videre i en gruppe for unge indremedisinere. Noe konkrete planer er det ikke ennå, men vi ønsker kontakt med tidligere norske deltakere i ESIM/EFIM, for videre diskusjoner ●



Blir vi bedre indremedisinere av mindre forskning?

Spesialistreglene i indremedisin er blitt endret. Jeg hadde ikke helt fått det med meg før jeg igjen skulle søke på en fast utdanningsstilling og måtte oppgi hvor langt jeg var kommet i spesialistutdannelsen, og hvor mye tjeneste som manglet. Jeg vil gjerne komme med noen kommentarer til disse regelendringene.

Marianne Aanerud, Lungeavdelingen, Haukeland Universitetssjukehus, Bergen

I 2008 var rapporten som legeforeningen bestilte om spesialistutdanningen i Norge ferdig. Den omtaler blant annet behovet for og kvaliteten på spesialistutdannelsen.

BEHOV FOR SPESIALISTER

Norge trenger flere spesialister. Befolkningen blir eldre, og stadig flere lever lenger med en eller flere sykdommer. Dette skaper et større behov for legetjenester generelt. Samtidig går den medisinsk-tekniske utviklingen raskt, og flere pasienter kan tilbys moderne og (høy)spesialisert diagnostikk og behandling. Mange spesialister går snart av med pensjon, og det er nødvendig å fylle disse stillingshjemlene og å opprette stillinger på områder som til nå har vært underbemannet. Vi får slik et behov for flere spesialister.

KVALITET PÅ SPESIALISTENE

Den raske medisinsk-tekniske utviklingen krever mer oppdatert teoretisk kunnskap, og opplæring og vedlikehold av ferdigheter hos den enkelte spesialist. Endret struktur av helsetjenesten med blant annet flere private tilbud innenfor for eksempel røntgendiagnostikk muliggjør prehospital utredning på høyt nivå. Flere av de elektive innleggelsene i norske indremedisinske avdelinger blir slik lett bestående av mer utredede pasienter, og antas derfor å bli mer spesifikke henvisninger til grenspesialister. Indremedisinere utfører nå kompliserte diagnostiske og terapeutiske intervensjoner som ikke var vanlig for få år tilbake (som perkutan koronar intervensjon, bronkoskopiske og andre endoskopiske prosedyrer) Spesialistene forventes altså å ha mer høyspesialisert kompetanse.

De nye reglene muliggjør grenspesialisering i indremedisin på 6 ½ år, mot tidligere syv. Tellende sideutdanning til spesialiteten i generell indremedisin fra blant annet forskning er redusert fra 12 til 6 måneder. På denne måten får vi altså ferdig flere spesialister raskere, men jeg vil argumentere for at å redusere tellende forskningstjeneste kan gi oss dårligere spesialister. Jeg vil derfor fremme tre forslag for å motvirke negative effekter av kuttet i tellende forskningstjeneste.

Forslag 1: Gjør doktorgrad tellende med 6 måneder ekstra

Vi trenger indremedisinske legeforskere, og det er tidligere fra Legeforeningen sendt signaler om at mulighetene for å kombinere spesialistutdannelse og forskning burde styrkes (Utredningen om Spesialistutdanningen 2008), men nå har altså spesialitetskomiteen i indremedisin gått motsatt vei. Mange som avlegger medisinsk doktorgrad studerer et emne som hører inn under sin fremtidige spesialitet. De er med å framskaffe ny viten og innehar en unik kompetanse som bør honoreres bedre i spesialistutdanningen enn med et halvår. Mange driver klinisk forskning som involverer pasientkontakt, undersøkelsesmetodikk og prøver kanskje ut behandling som er relevant for senere klinisk praksis. Jeg vil foreslå at det åpnes for at LIS med doktorgrad innenfor relevant spesialitet kan søke om ytterligere 6 måneders tellende tjeneste fra forskningsarbeid til spesialiteten i indremedisin. Til orientering er det innenfor alle andre norske spesialiteter (bortsett fra generell kirurgi) anledning til å bruke 12 måneder forskning som tellende tjeneste.

Forslag 2: Vektlegg doktorgrad formelt i ansettelsesprosesser for LIS

Det er ikke bare resultatene av forskningsarbeidet som burde verdsettes hos LIS med medisinsk doktorgrad. Gjennom strukturelt vitenskapelig arbeide tilegner forskere seg kildekritikk, innhenting av litteratur og viktig erfaring innenfor formidling og undervisning som burde verdsettes også i en klinisk hverdag.

Dagens LIS er morgendagens forvaltere av det indremedisinske fagfeltet. De skal være med på å videreutvikle indremedisinen, forvalte verdifulle helsebudsjettkroner, forholde seg til informasjon fra legemiddelindustrien, og utarbeide nye kunnskapsbaserte behandlingsretningslinjer. I slike sammenhenger er akademisk kompetanse verdifull ballast i tillegg til klinisk erfaring. Derfor burde det være anledning til å vekte doktorgrad formelt når LIS skal ansettes. I dag er tid til ferdig spesialist det eneste tellende ved rangering av LIS i ansettelsesprosesser. På tross av lengre arbeidserfaring og fordypning innen relevant fagfelt stiller en LIS som har jobbet et halvt år etter turnus helt likt som en LIS med medisinsk doktorgrad.

Forslag 3: Gjør overlappingsperioden mellom gamle og nye regler lengre

LIS med forskerbakgrunn mister et halvt års ansiennitet ved regelendringene. Et halvt år høres lite ut, men for den enkelte LIS kan dette bety mye. Det er trangt om plassen for LIS på norske sykehus og antallet stillinger er få. Et halvt års tapt ansiennitet kan gjøre at LIS med forskerbakgrunn ikke når opp på lista over aktuelle kandidater ved ansettelser. Videre er den ordningen vi har for kursutdanningen i indremedisin i dag ikke optimal. Det er vanskelig å komme med på kurs før man har en viss fartstid i indremedisin. Slik kan tapt ansiennitet forlenge utdanningstiden for LIS med forskerbakgrunn. For at de nye spesialistreglene ikke skal sette LIS med forskerbakgrunn tilbake, vil jeg foreslå at tidsrommet for overlapping mellom gamle og nye regler justeres slik at LIS med forskerbakgrunn kan velge å følge det løpet som gir dem best uttelling i ansiennitet.

KONKLUSJON

Forskning utgjør, sammen med klinisk praksis, ett av indremedisinens to viktigste bein. Hvis vi skal unngå å hinke inn i framtiden bør ikke tellende forskningstjeneste reduseres i den indremedisinske spesialistutdanningen, og LIS med doktorgrad burde verdsettes også formelt når de skal søke jobb ●

Spesialitetsregler med liten vekt på forskning!

Som leder i norsk indremedisinsk forening er jeg særlig skuffet over at forskning i de nye reglene bare kan telle inntil 6 mnd av utdanningen. Sideutdanning er også redusert til 6 mnd, og summen av forskning og sideutdanning ser også ut til å være 6 mnd. Endringene i tjenestetid er faktisk enda større enn det Aaneruds beskriver i sitt innlegg. Total tid for spesialiteten er nå redusert til 6 år, hvorav 2,5 år kan telle både som hoved- og grenspesialitet. Hvis hele tjenesten er utført ved seksjonert avdeling kreves tjeneste ved seksjon for hjertesykdommer (inkludert 3 måneder ved hjerteovervåkningsavdeling), seksjon for fordøyelsessykdommer og seksjon for lungesykdommer. Det presiseres at man må delta i gjeldende vaktordning alle årene hvis slik finnes, selv om mye god tjeneste kan bli borte pga alt dagfravær som følger vaktdeltakelse. Jeg tror god utdanning kanskje kan bil enda bedre hvis for eksempel et år uten vakt kan godkjennes, gitt at man da deltar i prosedyrer og dagarbeid som gir prosedyrekompetanse. Her håper jeg på mye god debatt blant norske indremedisinere!!

Hilsen Hanne Thürmer,
leder NIF

The EFIM
Young internists of Europe

www.younginternists.efim.org/

Young Internist Group er en underforening i European Federation of Internal Medicine, og i hovedsak arbeider vi med den faglige kvaliteten av utdanningen til spesialiteten Indremedisin. Vårt arbeid omfatter også kartlegging av arbeidsforhold for leger i spesialisering til Indremedisin i Europa.

Vi er en raskt voksende forening, og i Norge trenger vi flere som vil være med å bidra til dette arbeidet.

Vi inviterer deg til å ta kontakt med oss dersom du vil bli en del av EFIM/YIG!

erik.olsen@sykehuset-innlandet.no
Erik Olsen, Leder, YIG-Norway

October 5 - 8, 2011, Hilton Hotel, Athens, Greece
www.efim2011.org

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.

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. Metoden er etablert som en vanlig prosedyre hos en rekke hjertesentre 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