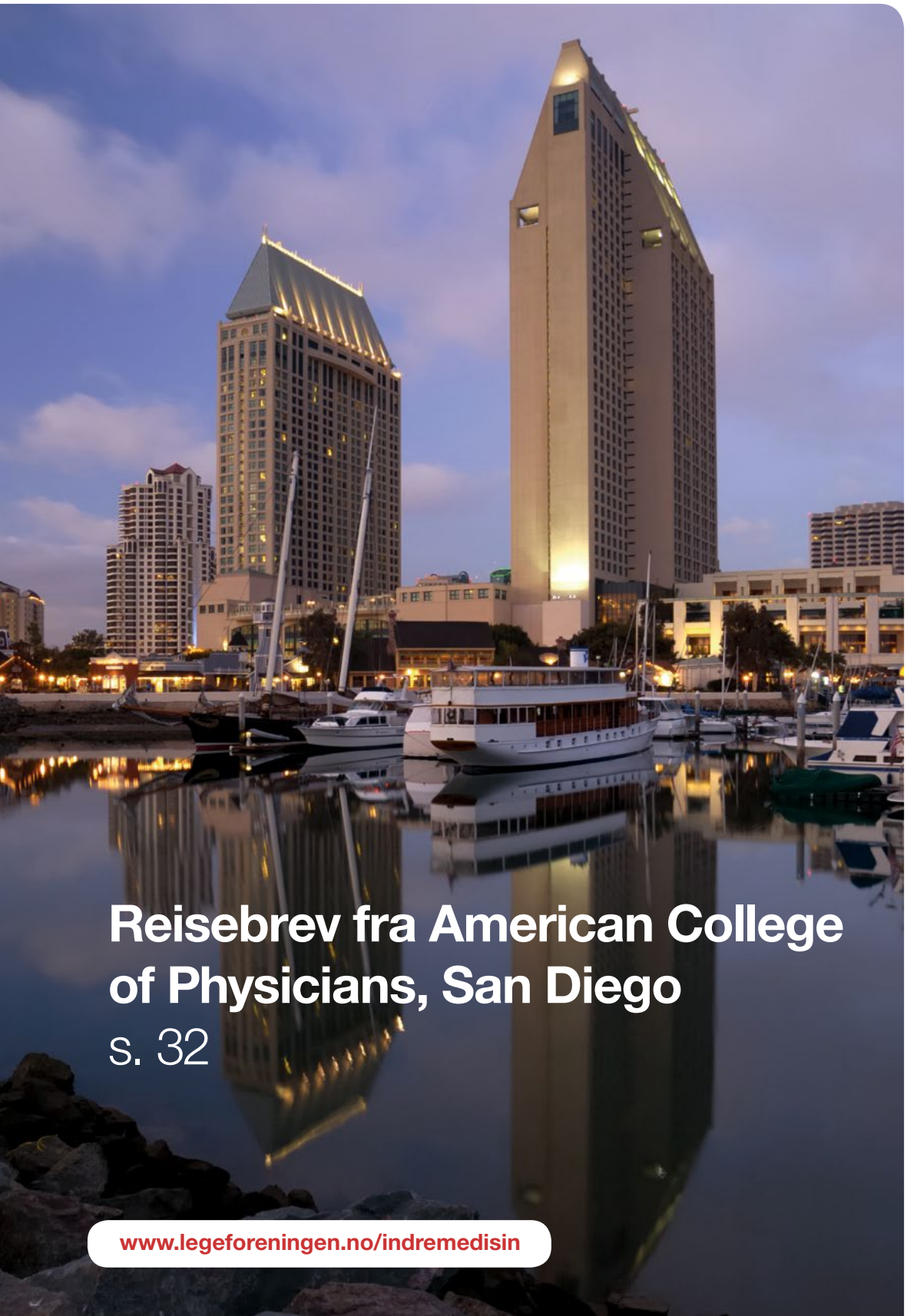
Indremedisineren

Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 2 • 2011



Reisebrev fra American College of Physicians, San Diego

s. 32

www.legeforeningen.no/indremedisin

Lyme borreliose

s. 12

Verdens største Addisonregister

s. 20

Behandling og rehabilitering ved Dødehavet

s. 39

Effekten av 3
i en enkelt tablett

amlodipin + valsartan + HCT

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, kaliumtilskudd, 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 tiazididuretika. 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 fototoksisitet (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, diaré, 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 smaksans, 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 tiazididuretikum. Virkningsmekanisme: Kombinerer 3 antihypertensive komponenter med komplementære mekanismer for blodtrykkskontroll. Kombinasjonen gir additiv antihypertensiv effekt. Amlodipin hemmer transmembran innstrømming av Ca2+-ioner i hjertemuskulatur og vaskulær glatt muskulatur. Amlodipin har direkte avslappende effekt på vaskulær glatt muskulatur og gir nedsatt perifer vaskulær motstand og senket blodtrykk. Valsartan bindes selektivt til AT1-reseptorer, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Valsartan reduserer blodtrykk uten å påvirke hjertefrekvensen. Antihypertensiv effekt vedvarer i >24 timer etter administrering. Hydroklortiazid virker primært i distale tubuli og påvirker mekanismene for reabsorpsjon av elektrolytter: Direkte, ved å øke utskillelsen av natrium og klorid slik at de skilles ut i tilnærmet samme omfang, og indirekte ved diurese slik at plasmavolumet reduseres, med påfølgende økning i plasmareninaktivitet, økt aldosteronsekresjon, økt kaliumtap via urin og reduksjon av serumkalium. Absorpsjon: Maks. plasmakonsentrasjon: Amlodipin: 6-8 timer. Valsartan: 3 timer. Hydroklortiazid: 2 timer. Proteinbinding: Amlodipin: 97,5%. Valsartan: 94-97%. Hydroklortiazid: 40-70%. Fordeling: Distribusjonsvolum: Amlodipin: Ca. 21 liter/kg. Valsartan: Ca. 17 liter/kg. Hydroklortiazid: 4-8 liter/kg. Halveringstid: Amlodipin: 30-50 timer. Valsartan: 6 timer. Hydroklortiazid: 6-15 timer. Metabolisme: Amlodipin metaboliseres i utstrakt grad (ca. 90%) til inaktive metabolitter i lever. Valsartan metaboliseres ikke i stor grad. Hydroklortiazid elimineres uforandret. Utskillelse: Amlodipin: 10% uforandret, 60% som metabolitter i urin. Valsartan: Primært i fæces (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, valsartan, og kombinasjoner med hydroklortiazid. **Sist endret:** 11.02.2011

NOVARTIS

Novartis Norge AS • Postboks 4284 Nydalen • 0401 Oslo • Tlf.: 23 05 20 00 • Faks: 23 05 20 01 • www.novartis.no • ID-kode: 6881/05.2011

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
Helsetilsynet i Oslo
og Akershus

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

Annonsepriser

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

Årsavtale
Med fire innrykk oppnås 20% rabatt.

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

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

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

Faste spalter

Redaktørens spalte 4
Leder 5

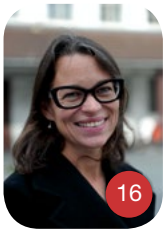
Fagartikler

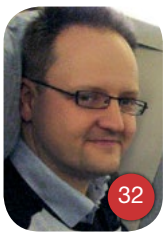
Innledning 6
Familiær hyperkolesterolemi - fortid og framtid 8
Lyme borreliose – en infeksjon med mange ansikter 12
Karsykdommer og sekundærprofylakse hos eldre 16
Verdens største Addisonregister 20
Nye tynntarmsundersøkelser 22
Akutt nyresvikt 26

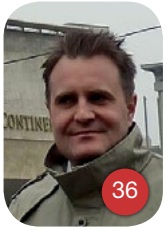
Foreningsnytt

American College of Physicians (ACP) 2011 32
Young Internist Group – Vårmøtet 2011 i Bukarest 36
Intervju med Roger Duckitt 38
Multidisiplinær behandling og rehabilitering ved Dødehavet 39
Kinesisk lege – veltilpasset i Norge 42

Bidragsytere i Indremedisineren nr. 2:







Visitt med iPad under armen og ultralyd i lommen

Stetoskopet og papirjournalen har til nå vært viktige arbeidsredskaper ved sykesengen og poliklinikkene. Ny teknologi kan gjøre det kliniske arbeidet lettere og billigere.

Det gjøres mye dyrt og tungvint arbeid i norske helseforetak. Journalsystemer, økonomioversikter, rapporter, bildedokumentasjon etc skal stadig ”forbedres” med varierende success og ofte store utgifter. Nyheten om at oslosykehusene legger prosjekter til nesten 200 mill. NOK (riktig?) på is virker som en dårlig investering.

Det gjelder å følge med i timen og se mulighetene som åpner seg med ny teknologi. Kan man kutte alle forsinkende og fordyrende ledd mellom pasient og behandler ville mye tid og penger kunne spares. Legene klager over at de bruker over halvparten av sin arbeidstid til kontor- og annet dokumentasjonsarbeid. Helseministeren svarer at dette er også legearbeid.

Jeg har nå vært en del sammen med kolleger som har som mål å ta tilbake legearbeidstiden slik legene definerer denne. Ved mange sykehus tar nå legene i bruk iPad i sitt arbeid. Med denne brettcomputeren fra Apple under armen er de alltid nær all nødvendig informasjon hvor de enn befinner seg i sykehuset. Med dette arbeidsredskapet kan man på sekunder finne laboratoriesvar, røntgenbilder og andre bilder (som kan demonstreres direkte for pasienten eller kolleger) eller lete frem digitale fagbøker for hurtig informasjon. Og, iPad-en kan rengjøres med vanlige desinfiseringsmidler. Kollega John Halamka ved Beth Israel Deaconess Medical Center i Boston, USA spår at iPad-teknologien vil forandre medisinsk praksis. Ved et sykehus i Bnei Brak i Israel har man allerede tilpasset softwareprogrammene til iPad. Legene har derved til enhver tid direkte tilgang til jounalsystemene, noe som er verdifullt både i akuttmottaket og på sengeposten.

Ultralyd er ufarlig, maskinene i dag har lommebokformat og er ganske rimelige. Dette ”bilde-stetoskopet” gir klinikeren store muligheter for hurtig informasjon i mange situasjoner. Blodkar, hjerte, abdomen kan avbildes ”on-line”. Ved punksjoner av blodkar, pussansamlinger, ascites eller patologiske prosesser som svulster etc. har man kontroll over nålen i sanntid (real-time).

Jeg ønsker dere alle en riktig god sommer!

Med beste hilsen

Svein Ødegaard
Redaktør

Sommerhilsen fra Telemark

Nå er det sol og sommer, og 27 grader varmt på hytta ved Oslofjorden. Norge er vakkert når våren blir til sommer! Årets første bad i 15 graders Oslofjord var direkte deilig! Notodden fotball vinner alle sine kamper, kan man ønske seg mer?

Norsk Indremedisinsk forening var godt representert på legeforeningens årsmøte i Oslo 25. - 27. mai. Det var et møte preget av gode debatter, det var nærmest harmoni og samhandling, og mange saker fant samstemte løsninger.

Først vil jeg gratulere Hege Gjessing med presidentvalget – vår påtroppende president er ung, dynamisk, politisk dyktig og engasjert! Jeg vil også berømme begge presidentkandidater for en flott valgkamp. Begge ville være et lykkelig valg for legeforeningen, begge er kompetente og begge gjennomførte en stilig valgkamp som ikke var splittende. Begge signaliserte at det var mange gode egenskaper også hos konkurrenten. Det var derfor også naturlig at Trond Egil Hansen ble akklamert inn til visepresidentvervet. Trond Egil Hansen er en dreven og kompetent medleder for legeforeningen. Sammen med det nyvalgte sentralstyret er legeforeningen i gode hender.

Den helsepolitiske debatten om samhandlingsreformen var heftig! Aslak Bonde ledet debatten med toppolitikerne Kjersti Toppe fra posisjon og Bent Høie fra opposisjon sammen med leder for Funksjonshemmedes fellesorganisasjon, Knut Magne Ellingsen og vår nåværende president i Dnlf, Torun Janbu. Det er tydelige politiske skiller i troen på tempo, virkemidler, behov for utprøving og ønske om styring. Flertallsregjeringen behøver i mindre grad diskutere og utvikle reformer sammen med de andre partiene, og det tror jeg selve innholdet i denne reformen taper på. Invitasjon til tverrpolitisk samarbeid ble tydeligvis avslått, det er ironisk at det skulle skje for en samhandlingsreform. Nå kjøres hele Norge ut som ”pilot” med finansielle virkemidler i stor skala, og mulighetene for å korrigere og evaluere underveis blir dårlige.

Turnusdebatten er blitt en debatt om ”basistjeneste for leger”. Her går prosessene raskt, med eller uten legeforeningens medvirkning. Landsrådet ga president og sentralstyre støtte og vide fullmakter til å gjøre det som er mulig for å påvirke innhold, kvalitet og gjennomføring av basistjenesten. Utgangpunktet for rask reaksjon fra sentralstyret var direktoratets innspill om 18 måneders ventetid på å få turnusplass! Den store pågangen til norsk turnus har gjort det helt nødvendig å endre fra loddtrekning til et system som krever mer innsats av søkerne. Men det gjenstår mye arbeid for å finne et søknadsbasert system som fungerer både for turnusleger og for sykehus/fastleger.

Alle er enige om at 6 måneder generell indremedisinsk tjeneste er en viktig, nærmest obligatorisk del, av en god basistjeneste i sykehus. Den andre sykehusdelen kan være mer sammensatt, både gynekologi, kirurgi, psykiatri og pediatri er nevnt som mulige basistjenester i 3-6 mnd. Det er hyggelig for NIF å registrere at generell indremedisin står så sterkt i formingen av nye kolleger, og det gir oss et ansvar for å lage gode basistjenester i alle norske medisinske avdelinger. Her er det bare å følge med! På Notodden har vi svært gode turnusleger, som også bidrar til å oppdatere og utfordre oss ”etablerte” indremedisinere. Det er også en viktig del av faget.

Hilsen

Hanne Thürmer
Leder Norsk indremedisinsk forening

Omtale av fagartiklene

Leiv Ose har vært med på den store kunnskapsreisen innen kolesterolområdet. Han tar i sin artikkel for seg sitt "hjertebarn", som er familiær hyperkolesterolemi. Denne tilstanden er et godt eksempel på betydningen kolesterol har på våre blodkar. Fortsatt mangler vi i Norge kompetanse når det gjelder både diagnostikk og behandling av denne tilstanden. Han tar til orde for at et nasjonalt kompetansesenter bør etableres innen dette fagfeltet.

Sommeren og flåttsesongen er her nå. Per Bjark har arbeidet i et av de mest flåttbelastede områdene og går i sin artikkel gjennom borreliose. Han beskriver sykdomsbilder og de ulike stadiene. Han viser til at diagnosen kan være vanskelig, og han skisserer ulike behandlingsalternativer.

Det har nå i flere tiår vært et stort fokus på hjerte- og karprofylakse. Hege Ihle-Hansen viser i sin artikkel at behandlingseffekten både med livsstilstiltak og medikamenter også gjelder for de eldre aldersgruppene. I vurderingene av eldre pasienter må man være oppmerksom på interaksjoner ved bruk av flere medikamenter og på mulige bivirkninger. Pasientens forventede levetid og allmenntilstand bør fortløpende vurderes..

Den endokrinologiske forskningsgruppen på Haukeland universitetssykehus har verdens største register over Addisonpasienter. Martina Moter Erichsen formidler noe av historikken rundt dette, og går gjennom generelle sykdomstrekk ved binyrebarksvikt. Flertallet i pasientgruppen har positive autoantistoffer, og det er en stor komorbiditet.

Vemund Paulsen tar for seg nye muligheter som har åpnet seg for utredning og behandling av tynntarmspatologi de siste årene. Særlig kapselundersøkelser og nye enteroskopiske instrumenter gir nye bilder av tarmen sett fra innsiden, og slike endoskopier gir muligheter både til biopsitaking og behandling av områder som tidligere var utilgjengelige. Også annen bildediagnostikk som ultralyd, CT og MR er av stor betydning ved diagnostikk av enkelte sykdommer i tynntarmen.
Nyresvikt er en hyppig forekommende akuttmedisinsk problemstilling. Aud Høieggen omtaler RIFLE-kriteriene der også urinproduksjonen inngår som en variabel i vurderingen av nyresvikt. Hun går også gjennom årsaksforhold og gir noen retningslinjer for å skille prerenal fra renal nyresvikt.

Alt i alt, også dette nummeret inneholder spredte og aktuelle temaer som bør være av interesse for de fleste. Vi takker bidragsyterne så mye for deres velvilje og engasjement ●

Med vennlig hilsen
Stephen Hewitt,
ass. redaktør

DPP-4 hemmer og metformin i en tablett

Eucreas
vildagliptin/metformin
Når metformin ikke er nok

Eucreas Novartis ***Antidiabetikum.*** ATC-nr.: A10B D08

TABLETTER, filmdrasjerte 50 mg/850 mg og 50 mg/1000 mg: Hver tablett inneh.: Vildagliptin 50 mg, resp. 50 mg, metforminhydroklorid 850 mg (tilsv. metformin 660 mg), resp. 1000 mg (tilsv. metformin 780 mg), hjelpestoffer. Fargestoffer: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** Behandling av diabetes mellitus type 2 hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll til tross for maks. tolererbar peroral dose av metformin monoterapi, eller til pasienter som allerede får kombinasjonsbehandling med vildagliptin og metformin som separate tabletter. **Dosering:** Voksne: Basert på gjeldende metformindose innledes behandlingen med 1 tablett 50 mg/850 mg 2 ganger daglig eller 1 tablett 50 mg/1000 mg 2 ganger daglig, tatt morgen og kveld. Anbefalt daglig dose er vildagliptin 100 mg + metforminhydroklorid 2000 mg. Pasienter som får vildagliptin og metformin som separate tabletter kan bytte til Eucreas med tilsvarende dose av hver komponent. Doser >100 mg vildagliptin anbefales ikke. Eldre ≥65 år: Nyrefunksjonen bør kontrolleres regelmessig. 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. Administrering: Gastrointestinale symptomer assosiert med metformin kan reduseres ved å ta tablettene sammen med eller umiddelbart etter mat. Det anbefales å svelge tabletten hel. **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 leverfunksjonstestene er normale. Diabetespasientene bør undersøkes med tanke på hudlesjoner i forbindelse med rutinemessig oppfølging. Behandling bør seponeres 48 timer før elektiv kirurgi med generell anestesi, og bør ikke gjenopptas før tidligst 48 timer etter inngrepet. Pasienter som opplever svimmelhet bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner. **Interaksjoner:** Vildagliptin er verken et substrat for CYP 450 eller en hemmer/induser av disse og har derfor lavt interaksjonspotensiale. Den hypoglykemiske effekten kan reduseres av visse legemidler, inkl. tiazider, kortikosteroider, thyreoideapreparater og sympatomimetika. Inntak av alkohol og legemidler som inneholder alkohol bør unngås med tanke på laktacidose. Ved samtidig bruk av kationiske legemidler som elimineres ved renal, tubulær sekresjon (f.eks. cimetidin) bør glykemisk kontroll monitoreres nøye. Dosejustering innen anbefalt doseringsområde og endringer i diabetesbehandling bør overveies. Eucreas bør seponeres før eller ved i.v. injeksjon av jodholdige kontrastmidler. Behandling bør ikke gjenopptas før 48 timer etter, og kun etter at nyrefunksjonen er undersøkt på nytt og funnet normal. Ved samtidig bruk av legemidler med hyperglykemisk effekt (glukokortikoider, beta2-agonister og diuretika) bør blodsukker måles oftere, spesielt ved oppstart. Dosejustering av Eucreas kan være nødvendig ved samtidig behandling og ved seponering. ACE-hemmere kan redusere blodsukkeret og dosejustering kan være nødvendig. **Graviditet/Amming:** Overgang i placenta: Ikke tilstrekkelige data fra gravide. Dyrestudier med vildagliptin har vist reproduksjonstoksiske effekter ved høye doser. Skal ikke brukes under graviditet. Overgang i morsmelk: Utskilles i melk hos dyr. Skal ikke brukes under amming. **Bivirkninger:** Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Kvalme. Nevrologiske: Tremor, hodepine, svimmelhet. Stoffskifte/ernæring: Hypoglykemi. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Nevrologiske: Tretthet. Ytterligere bivirkninger som er observert med de enkelte virkestoffene: Vildagliptin: Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Gastrointestinale: Forstoppelse. Hjerte/kar: Perifert ødem. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi. Svært sjeldne (<1/10 000): Infeksiøse: Øvre luftveisinfeksjon, nasofaryngitt. 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 og vildagliptin A10B H02. **Egenskaper:** Klassifisering: Vildagliptin er en dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmer. Metformin er et biguanid. Virkningsmekanisme: Vildagliptin gir hurtig og total hemming av DPP-4-aktiviteten, som medfører økning i fastende og postprandialt endogent nivå av inkretinhormonene GLP-1 og GIP. Ved å øke endogent nivå av disse, økes betacellenes glukosesensitivitet, med forbedring av glukoseavhengig insulinsekresjon. Økt endogent GLP-1-nivå øker alfacellenes glukosesensitivitet og gir mer hensiktsmessig glukoseavhengig glukagonsekresjon. Forsterket økning i insulin-/glukagon-ratio ved hyperglykemi pga. økt inkretinnivå gir redusert fastende og postprandial hepatisk glukoseproduksjon, som igjen gir redusert glykemi. Metformin reduserer hepatisk glukoseproduksjon via hemming av glukoneogenesen og glykogenolysen, øker insulinsensitiviteten i muskler, som forbedrer perifert glukoseopptak og utnyttelse, samt ved å forsinke glukoseabsorpsjonen fra tarmen. Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese og har gunstig effekt på lipidmetabolisme. Kombinasjon av 2 antihyperglykemiske legemidler med komplementære virkningsmekanismer forbedrer den glykemiske kontrollen hos pasienter med diabetes type 2. Absorpsjon: Vildagliptin: Hurtig. Maks. plasmakonsentrasjon etter 1,7 timer. Absolutt biotilgjengelighet 85%. Metformin: Maks. plasmakonsentrasjon etter ca. 2,5 timer. Absolutt biotilgjengelighet 50-60%. Proteinbinding: Vildagliptin: 9,3%. Metformin: Ubetydelig. Fordeling: Distribusjonsvolum: Vildagliptin: 71 liter. Metformin: 63-273 liter. Fordeles i erytrocytter. Halveringstid: Vildagliptin: Ca. 3 timer. Metformin: Ca. 6,5 timer. Metabolisme: Vildagliptin: Hydrolysering til inaktiv metabolitt. Metaboliseres ikke i målbar grad av CYP 450-enzymer. Utskillelse: Vildagliptin: 85% via urin og 15% i feces. Metformin utskilles uendret via urin. **Pakninger og priser:** 50 mg/850 mg: 60 stk. (blister) kr 479,40. 3 × 60 stk. (blister) kr 1368,10. 50 mg/1000 mg: 60 stk. (blister) kr 501,80. 3 × 60 stk. (blister) kr 1435,30.

Refusjon: A10B D08 Metformin og vildagliptin
Refusjonsberettiget bruk: Behandling av type 2 diabetes mellitus kun i kombinasjon med metformin og/eller sulfonylurea. Insulinbehandling må være vurdert som et alternativ før oppstart.
Refusjonskode:

ICPC		Vilkår nr
T90	Diabetes ikke-insulinavhengig	199

ICD		Vilkår nr
E11	Diabetes mellitus type II	199

Vilkår: 199 Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose med: - kombinasjonen av metformin og sulfonylurea, eller - metformin alene dersom det er tungtveiende medisinske grunner for ikke å bruke sulfonylurea.

Sist endret: 07.04.2011

NOVARTIS **Novartis Norge AS** • Postboks 4284 Nydalen • 0401 Oslo • Tlf.: 23 05 20 00 • Faks: 23 05 20 01 • www.novartis.no • ID-kode: 6882/05.2011

Eucreas®

vildagliptin/metformin

TYPE 2 DIABETES

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

NOVARTIS

Novartis Norge AS • Postboks 4284 Nydalen • 0401 Oslo • Tlf.: 23 05 20 00 • Faks: 23 05 20 01 • www.novartis.no • ID-kode: 6882/05.2011

Familiær hyperkolesterolemi - fortid og framtid

Familiær hyperkolesteromi (FH) er en hyppig arvelig sykdom med en mutasjonsfrekvens på ca 1:300 i Norge. FH ble først beskrevet av Carl Müller på Ullevål Sykehus i 1937. Hans fortjeneste var å koble xanthomatose, hyperkolesterolemi og angina pectoris. Han beskrev arvegangen og hevdet at dette ikke var en sjelden sykdom. Først 50 år senere er det blitt effektiv behandling og gode diagnostiske muligheter tilgjengelig for denne store pasientgruppen. Nye medikamenter og behandlingsmuligheter har bedret leveutsiktene for denne pasientgruppen som vi antar utgjør ca 15 000 personer i Norge. Et nasjonalt kompetansesenter for FH er forelått opprettet.

Leiv Ose, Lipidklinikken, Oslo Universitetssykehus

Leiv Ose

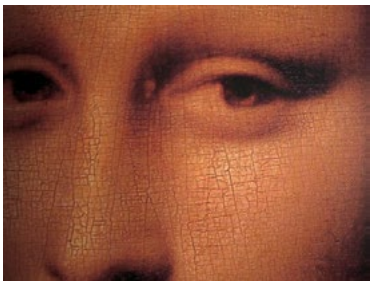
I 1873 beskrev Fagge et tilfelle av xanthomatose med kardiovasculære symptomer, og i 1889 behandlet Lebzen & Knaus en 11 år gammel jente med stadig økende xanthomatose og tegn på mitrainsuffisiens. Pasientens søstre hadde også xanthomer i huden. I 1893 beskrev Török flere tilfeller av xanthomatose og kardiovaskulær sykdom over flere generasjoner (1). Carl Müller observerte sin første pasient i 1937 og publiserte sin ”landmark” artikkel i 1939 med detaljert beskrivelse av 17 familier (2). I 2005 stilte vi oss selv spørsmålet om ikke denne sykdommen var beskrevet tidligere? På et maleri av Frans Hals som henger i National Gallery of Art i Washington har han i 1633 portrettert en kvinne med det som kan være xanthomknuter (figur 1). I 2002 publiserte en belgisk gruppe resultatet av grundige undersøkelser av Leonardo da Vinci`s Mona Lisa (3). De fant at Mona Lisa hadde gule hudforandringer medialt i høyre orbita. Forandringer som vi senere har kalt xanthelasmer. Hun hadde også hevelse (xanthomknute?) på pekefingeren på høyre hånd. Leonardo da Vinci, som den vitenskapsmann han var i tillegg til å være en stor kunstner, interesserte seg også for den atherosklerotiske prosess, men har ikke omtalt det faktum at modellen for Mona Lisa døde bare 36 år gammel (Figur 2).

MEDIKAMENTELL BEHANDLING AV FH OG OM GENFEILEN

I 1971 startet japaneren Akira Endo et prosjekt hvor han lette etter metabolitter fra sopp som kunne hemme HMG-CoA reductase som er det begrensende enzym i syntesen av kolesterol. Målsettingen var å finne en substans som kunne hemme de novo syntesen av kolesterol i kroppen ved å hemme HMG-CoA reductase slik at plasmakolesterol kunne reduseres. Etter en 2-års periode og uttesting av 6000 kandidater ble det funnet en sopplinje fra Penicillum citrinum som produserte mevastatin. Senere ble det funnet analoger som vi kjenner, slik som lovastatin, simvastatin og pravastatin.

En rekke elegante arbeider ble publisert av Brown og Goldstein i 1970 og 1980 årene. De slo fast at det cellulære opptaket av LDL (low density lipoprotein) er avhengig av en LDL-receptor. Hvis LDL-reseptoren mangler fullstendig, vil LDL i plasma øke til 20-25 mmol/L. Dette er plasmanivå vi finner hos de homozygote FH pasientene, mens de heterozygote har verdier i plasma fra 8 til 12 mmol/L). Brown & Goldstein fikk Nobelprisen i Fysiologi og Medisin i 1986 (4). Før dette hadde det blitt utdelt nær 10 Nobelpriser til forskere som hadde studert kolesterol og kolesterolmetabolismen.

To andre former av autosomal dominant hyperkolesterolemi er familiær defektiv apoB-100 som skyldes mutasjoner i apoB-genet og FH3, som skyldes mutasjoner i proprotein convertase subtilism/kexin type 9 (PCSK-9 genet) (5). Det er også beskrevet en form av hyperkolesterolemi med en ressesiv arvegang.



Bilde 1. På maleriet av Mona Lisa ser man en gul irregulær xanthelamel-ignende tumom på den indre delen av venstre øvre øyelokk

Bilde 2. Fra portrettet malt av Frans Hals ser vi klassiske xanthomlesjoner på strekkesiden av hånden.

Utviklingen innen behandlingen av FH har vært kjennetegnet av: ”Desto lavere LDL-kolesterol, desto bedre og jo tidligere desto bedre”. Vi startet med resiner og fikk så

statiner i slutten av 80 årene. Så kom atorvastatin (Lipitor) slik at standardbehandling av FH ble 40 eller 80 mg Lipitor kombinert med Ezetimibe og/eller Cholestagel (nyeste generasjon av resin). Crestor ble så tilgjengelig og et alternativ for Lipitor. Behandlingsmålet ble klart definert som LDL-kolesterol ned til 2.5 mmol/L eller lavere for hjertefriske FH pasienter, og for FH pasienter med hjertesykdom forsøkte vi å nå et behandlingsmål for LDL-kolesterol på 1.8 mmol/L.

Det nyeste preparat vi har tatt i bruk er Tredaptive – et nikotinsyrepreparat hvor vi ser både en reduksjon av LDL-kolesterol og triglyserider samt økning av HDL kolesterol. At utviklingen ikke står stille har gledet oss i det preparater med tre forskjellige virkningsmekanismer er klar for utprøving i pasientgruppen med FH. Vi kan her nevne monoklonalt antistoff mot PCSK-9 (5), eprotirome som er en thyroid hormon analog (6) og mipomersen som er et antisense preparat (7). Alle preparatene har vært i fase II og går nå over i fase III.

BEHANDLING AV BARN OG UNGDOM MED FH

Lipidklinikken hadde tidlig fokus på familier med FH (8). Ved oppstart av Lipidklinikken i 1984 var bare resiner tilgjengelig for barn og ungdom med FH. Vi gjorde flere studier med Questran og Lestid. Ikke overraskende var etterlevelsen av disse medikamentene dårlig, og i slutten av 1990 ble så statiner tilgjengelig for ungdomsgruppen. I 2000-2002 deltok vi i to multisenterstudier med simvastatin og atorvastatin. Etterlevelsen av statiner viste seg god, og vi observerte lite bivirkninger. Disse studiene var med på å danne grunnlaget for at vi flyttet aldersgrensen for oppstart av statiner nedover til 10-12 år for gutter og 14-15 år for jenter eller etter menarche. Senere har vi deltatt i studier både med rosuvastatin og ezetimibe.

BEHANDLING AV HOMOZYGOT FORM AV FH OG PASIENTER SOM IKKE TÅLER STATINER

Homozygot form av FH er sjelden. Med en genfrekvens på 1:500 vil det være en av 1 mill som får dette. I Norge har vi så langt diagnostisert 9-10 tilfeller hvorav alle bortsett fra en er etnisk norske. Behandlingen er svært krevende i det disse pasientene mangler LDL-reseptorer, og medikamentell behandling har bare begrenset effekt. Vi startet derfor plasmaferese eller nå LDL-aferese i samarbeide med dialyseavdelingene på pasientens bosted. Dette er en behandling som må gjennomføres hver uke. Selv om kolesterol ubehandlet lå mellom 20 til 30 mmol/l vil kolesterol nå gjerne veksle mellom 5-7 før og 2-3 mmol/l etter LDL-aferesen. Ubehandlet og uten slik aggressiv behandling vil disse pasientene risikere å få hjerteinfarkt allerede i tenårene. Levertransplantsjon er en annen behandlingsmulighet, men det har bare blitt utført en gang i Norge hos en FH pasient. LDL-aferese er også et behandlingsalternativ for FH pasienter som ikke tåler statiner.

KOSTBEHANDLING AV FH

Selv om medikamentell behandling er avgjørende for en FH pasient er like fullt kostbehandling avgjørende for optimal behandling av denne pasientgruppen. Lipidklinikken har utformet flere verktøy som kan brukes. "Kostbehandling ved høye blodlipider hos voksne" er distribuert i mer enn 150 000 eksemplarer over hele landet. "Kolesterolboka" er et produkt for barn med FH. I Lipidklinikkens stab har det bestandig vært flere kliniske ernæringsfysiologer. Det her vært viktig for å kunne gi et optimalt behandlingstilbud. Vi har også utviklet et spørreskjema som vi har kalt "Smart Diet". Skjemaet inneholder 15 +11 spørsmål som pasienten fyller ut før konsultasjonen (9). Hvis pasienten ikke skal til klinisk ernæringsfysiolog, vil legen regne ut en poengsum som indikerer hvordan kostholdet nå er sammensatt med hensyn til bl.a. fett. Dette gir oss en mulighet for raskt å fokusere på svake punkter i pasientens kosthold.

BETYDNING AV PASIENT-FORENINGEN FH NORGE

Lipidklinikken bidro i 2005-2006 til at en gruppe pasienter etablerte en pasientforening for FH (10). I dag har foreningen ca 1600 medlemmer. 2 ganger i året fårl alle medlemmene bladet: "FH-magasinet – for deg med arvelig høyt kolesterol". Bladet har også blitt distribuert til allmennleger. Pasientforeningen har i tillegg til dette magasinet bidratt til at skatte- og grunnstønad har blitt utredet for pasientgruppen. Pasientforeningen har arbeidet aktivt for at flest mulig FH pasienter blir diagnostisert og kommer til behandling. Pasientforeningen har jobbet aktivt for at FH pasientgruppen skulle får et kompetansesenter på OUS. Foreløpig har man ikke lykkes med dette.

KOMPETANSESENTER FOR FAMILIÆR HYPER-KOLESTEROLEMI?

Lipidklinikken søkte i 2009 om å få status som "Kompetansesenter for familiær hyperkolesterolemi (FH)". Søknaden ble avslått i 2010, men fremmet pånytt av OUS i 2011.

I avslaget i 2010 ble det anført at pasientgruppen FH er stor nok til at det bør og kan bygges opp et ordinært behandlingstilbud i alle RHF. Det ble videre skrevet at "kompetansen for å gjøre dette er til stede og dette er mer et spørsmål om organisering og ressurser". Kompetansen er ikke tilstede i alle regioner. Det er derfor behov for et betydelig løft med å etablere lipidenheter i alle RHF. Det er intet ønske om en sentral behandlingsenhet for hele landet, problemet er for stort til det.

> Selv om medikamentell behandling er avgjørende for en FH pasient er like fullt kostbehandling avgjørende for optimal behandling av denne pasientgruppen.

Lipidklinikken fungerer i dag som et kompetansesenter uten å ha formell status som det. Lipidklinikken har daglig telefonkonsultasjoner med leger, og man får henvisninger fra hele landet. Hovedoppgaven for et kompetansesenter for FH og andre arvelige dyslipidemier vil være å initiere og arbeide for å opprette fungerende, tverrfaglige lipidklinikker i alle helseregioner. Man vil også inspirere og støtte opprettelse av "enmanns lipidklinikker" hos interesserte allmennleger og spesialister. Lipidklinikken kan være faglig støtte for leger og annet personell som driver innenfor lipidfeltet. Som kompetansesenter ønsket vi å ta initiativ til fellesmøter, telemedisinsk opplæring, landskurs og utvikling av faglige prosedyrer overfor fagpersonellet. Det er en viktig oppgave å kontinuerlig forbedre pasientinformasjonen, og å samarbeide nært med pasientforeningen.

I samarbeid med pasientforeningen (FH Norge) må det gjøres et løft for å finne det store antallet udiagnostiserte pasienter som har FH, siden det i dag foreligger en anerkjent behandling. Et kompetansesenter vil forbedre omsorgen for pasienter med denne sykdommen i alle landsdeler. Dette vil i neste omgang bidra til bedre forebygging og behandling av alle med tidlig hjertekarsykdom. Lipidklinikkens internasjonale samarbeid går 15-20 år tilbake.

Staben har stor vitenskapelig kompetanse innen fagfeltet og ingen andre klinikker har tilsvarende kompetanse og et så stort pasientgrunnlag i Norge. Vi er ett av de fem-seks største Lipidklinikkene internasjonalt og blant de største internasjonale sentre med fokus på FH. Vi har et tett forskningssamarbeid med grupper i Europa, USA og Canada. Det foreligger i dag en anerkjent og dokumentert medikamentell- og livsstilsbehandling for FH. Feltet er under rivende utvikling. Lipidklinikken har som mål å være oppdatert innen fagets utvikling.

Nyere data viser at det er store regionale forskjeller i diagnostisering og behandling av FH i Norge. Kompetansen om moderne behandling av sykdommen FH er lite utbredt, og den er geografisk skjevfordelt. Bare leger med spesiell interesse for dette, følger anerkjente retningslinjer av behandlingen.

Alle sykehus opplever å få slike pasienter med jevne mellomrom. Pasientene får oftest fragmentarisk og tilfeldig håndtering. Mange pasienter går hos leger uten spesiell interesse eller kompetanse for sykdommen. Pasientene kommer ofte for sent til korrekt behandling. Disse pasientene har ofte hatt gjentatte hjertekarhendelser før Lipidklinikken får dem henvist.

I dagens situasjon er behandlingen av FH spredd utover 5-6 medisinske spesialiteter inklusiv allmennmedisin. Derfor blir behandlingen lite enhetlig. Dette øker behovet for en faglig forankring i et kompetansesenter. I tillegg til skriftlige henvisningene på pasienter, mottas daglig et betydelig antall telefonsamtaler fra både sykehusleger og praktiserende kolleger over hele landet for å diskutere problemkasus. Videre er Lipidklinikken et populært sted å hospitere for leger, kliniske ernæringsfysiologer og sykepleiere fra alle helseregioner. På denne måten har Lipidklinikkens aktivitet betydning for langt flere pasienter enn de som behandles her.

Sammen med Laboratoriet for Medisinsk Genetikk, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet sikres diagnose og tilbud om genetisk veiledning. Lipidklinikken har samarbeidet tett med denne seksjonen i flere tiår. Opprettelsen og lokalisasjonen av et kompetansesenter for denne diagnosegruppen til Rikshospitalet vil således være naturlig ●

Referanser

1. Ose L. Müller-Harbitz` sykdom – familiær hyperkolesterolemi. Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122:924-5.
2. Müller C. Angina pectoris in hereditary xanthomatosi. Arch Intern Med 1939;64:675-700.
3. Ose L. The real code of Leonardo da Vinci. Current Cardiology Reviews 2008; 4; 60-2.
4. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, red. The metabolic and molecular basis of inherited bases of inherited disease. McGraw-Hill Information Service, 2001:2863-913.
5. Marian AJ. PCSK9 as atherapeutic target in atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep 2010;12: 151-54.
6. Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC et al. Use of the thyroid homone analogue eprotrome in statin-treated dyslipidemia. N Engl J Med 2010; 362:906-16
7. Akdim F, Stroes, ESG, Sijbrands EJG et al. Efficacy and safety of mipomersen, an antisense inhibitor of apolipoprotein B, in hypercholesterolemic subjects receiving stable statin therapy J Am Coll Cardiol, 2010; 55:1611-18.
8. Ose L. Diagnostic, clinical, and therapeutic aspects of familial hypercholesterolemia in children. Semin. Vasc Med 2004; 4:51- 7.
9. Svilaas A, Strøm EC, Svilaas T et al. Smart Diet, a health educational tool. Reproducibility and validity of a short food questionnaire for assessment of dietary habits. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2002; 12:60-70.
10. http: //www.f-h.no

Creon®

Your Proven Partner

Creon® 40 000 – målrettet behandling for bedre compliance.

Indikasjoner: Sekretorisk pankreasinsuffisiens med malabsorpsjon, cystisk pankreasfibrose.
Les pakningsvedlegget nøye.

Abbott Norge AS
www.abbott.no
Telefon 81 55 99 20

Abbott
A Promise for Life

022-Cre-Jan-11

Lyme borreliose
– en infeksjon med mange ansikter

Lyme borreliose er blitt en stadig hyppigere klinisk problemstilling som berører flere spesialiteter, er gjenstand for stor mediaoppmerksomhet, har sterke og aktive interessegrupper som har brakt vår diagnostikk opp i Stortingets spørretime. Vi er under press og sterk kritikk. Hvor mye er fortjent, hvor står norsk borreliosediagnostikk og -behandling i dag og hvor er det størst forbedringspotensial? Hvor er de største begrensningene?

Per Bjark, Thor-Henrik Henriksen og Tore Stenstad. Infeksjonsseksjonen, Klinikk Medisin, Sykehuset i Vestfold, Tønsberg

Per Bjark

I 1909 beskrev Arvid Afzelius i Sverige et utslett etter flåttbitt; han kalte det erythema chronicum migrans, som svarer til dagens erythema migrans (EM). Kombinasjonen med serøs meningitt ble beskrevet 20 år senere. Hudmanifestasjonen acrodermatitis chronica atrophicans (ACA), fant man på 1940-tallet var påvirkelig av penicillin, mens etiologien fortsatt var ukjent. Først etter at Steere og medarbeidere i 1976 beskrev Lyme disease etter opphopning av "juvenil reumatoid artritt" blant barn i Lyme, Connecticut, ble kunnskapsnivået løftet og flere andre symptomer/manifestasjoner ble koblet til samme årsak. Willy Burgdorfer fant spirocheter i flått i 1982. Senere har det vært konsensus om årsaksforholdene, samtidig som spektret av sykdommer ble klarere definert og serologiske tester utviklet. At det ikke er tilgjengelig agenspåvisning i praktisk klinikk er fortsatt en svakhet.

Spirocheten Borrelia burgdorferi sensu lato rommer flere definerte genospecies. I USA er kun én av betydning, *B.burgdorferi sensu stricto*. I Europa finnes noe *B.b.s.stricto*, men dominerende er *B.afzelii* og deretter *B.garinii*. I senere år har man funnet at *B.valaisiana* (en "slektning" av *B.garinii*) også har betydelig utbredelse. Flere andre genospecies er påvist; de er sjeldenheter og av liten betydning i human medisin.

Vektor er hos oss skogflåtten *Ixodes ricinus* som finnes spesielt i kystnære områder fra svenskegrensen til Nordland fylke. I senere år er flåttbestander etablert lenger innover i landet flere steder. Borreliareservoar i naturen er i første rekke smågnagere, men også fugler.

Skogflått kan overføre flere humanpatogene mikroorganismer, men *B.burgdorferi* er den klinisk vanligste. Flåttbåren virusencefalitt (TBE), anaplasmose (Anaplasma phagocytophilum) og babesiose (Babesia divergens i første rekke) er viktigst blant de øvrige. Disse omtales ikke nærmere her. Blandingsinfeksjoner kan forekomme og gi opphav til mer sammensatte sykdomsbilder.

Det angis ofte at *B.burgdorferi* først overføres etter ca 24 timers kontakttid og mer. Nymfestadiet av *I.ricinus* er viktigste vektor, er liten, antydningsvis 1,5-3 mm, sitter ofte på mindre tydelige steder som knehase, setefure, o.a. og kan overføre bakterien etter en kontakttid ned til 3-4 timer, samtidig som den ofte forlater bittstedet usett. Således er opplysninger om flåttbitt ofte upålitelig og kontakttid lite å fokusere på.

Det er vanlig å dele inn Lyme borreliose i flere **stadier:**

1. Tidlig lokalisert sykdom, oppstår fra få dager til noen uker etter smitte, erythema migrans (EM), evt. med en del allmennsymptomer (vanlig i USA, mye mindre med de europeiske genospecies). Storvolum plasmakulturer har i USA viste at der er borreliemi i EM-fasen hos vel 20% av pasientene.

Det innebærer at "tidlig, lokalisert sykdom" er et begrep med begrenset gyldighet (1).

2. Tidlig disseminert sykdom, ofte litt skjematisk angitt fra 1 måned til ca 1 år etter smitte, omfatter artritter (spesielt oligoartritter i store ledd), nevroborreliose hvor meningoradikulonevritt (Bannwarth-syndromet) er vanligst ved siden av isolert perifer facialisparese, multiple erythema migrans (også uttrykk for disseminert sykdom!), og de fleste plasserer det såkalte borrelialymfocytom (ytre øre og areola mammae er predileksjonssteder) som en tidlig stadium 2-manifestasjon. Kardial borreliose i form av rytmeforstyrrelser, atrioventrikulært blokk og myopericarditt kommer gjerne noen uker etter smitte.

3. Sen disseminert sykdom, vanligvis etter mer enn 12 måneder. Typisk er acrodermatitis chronica atrophicans (ACA), forsømt leddborreliose, kardiomyopati med hjertesvikt, samt en del sjeldne nevrologiske tilstander.

Serologi. Våre serologiske metoder er meget forbedret i senere år. Basis er ELISA-tester; der er flere leverandører og forskjellig pris og ytelse for de forskjellige reagenser. Det er viktig å bruke reagenser som er tilpasset de genospecies som forekommer i aktuelle områder/land. De beste ELISA-tester må i dag sies å ha meget god sensitivitet og spesifisitet. Det er ikke lenger riktig å karakterisere serologien som dårlig, men det kan være vanskelig å skille

mellom tidligere gjennomgått smitte og aktuell sykdom. Gode "aktivitets-markører" mangler i daglig klinikk.

Det er viktig å være oppmerksom på at solitær IgM-positivitet kan holde seg lenge, i hvert fall et par år, ved Lyme borreliose. Siden kryss-reaksjoner i IgM-serologi er et vanlig fenomen, er western blot/immunblot-undersøkelse ofte beret-tiget for å skaffe en avklaring. I spesielle kliniske tilfeller hvor mistanken er sterk til tross for negativ basisserologi, kan western blot være indisert.

Dyrkning av *B.burgdorferi* er ikke rutinemetode noe sted. Agenspåvisning v/PCR er mulig på hudbiopsier (men er her sjelden indisert!), samt synovia. Spinalvæske-undersøkelser gir skuffende lite i PCR (kanskje 10-20% positive ved nevroborrelioser) (2).

VIKTIGE SYKDOMSBILDER

Stadium I

Erytema migrans

Erythema migrans er en klinisk diagnose. Målbart antistoffsvar kommer ofte først etter adskillige uker. EM-diagnosen skal således ikke baseres på serologi. En fallgrube er ellers den tradisjonelle oppfatningen at EM skal være en ring med sentral oppklaring. *B.afzelii* gir typisk ringform hos de fleste, for de andre genospecies er det mer varierende. "Amerikansk" borreliose har ofte en erythematøs flate og ikke en ring. Nedover på underekstremiteter er det spesielt vanlig at utslettet har mer uregelmessig flateform og derfor mistolkes (bilde 1). Innslag av petecchiale og bulløse elementer forekommer, spesielt på bena. Vi møter jevnlig pasienter med disseminert sykdom hvor primær-manifestasjonen er avvist som EM og behandling unnlatt fordi det ikke var typisk ring med sentral oppklaring, og man (feilaktig!) har funnet "støtte" i negativ serologi i tidlig fase.

Bilde 1. Erytema migrans i knehøyde

Stadium II

Nevroborreliose

Den tidlige nevroborreliose med meningoradikulitter og nevropatier kan være en diagnostisk utfordring. EM i anamnesen vil selvsagt hjelpe. Facialispareser bør alltid vurderes som mulig borreliose i endemiske områder. Den meningittiske reak-sjon med celletall fra to-sifret til høyt tre-sifret gir lite av rygg- eller nakke-stivhet. Symptomene kan være hodepine, hos barn ofte mistrivsel, adferdsforstyrrelser, skolevegring, mens voksne hyppig har innslag av migrerende, og til dels meget sterke smerter med lokalisasjoner som gir differensialdiagnostiske vurderinger mot en rekke tilstander. Det kan gå ca 2 måneder fra debut av de nevro-logiske symptomene til man har serologisk avklaring, inklusive anti-stoffunn i spinalvæsken. Det bør være lav terskel for spinalpunksjon hvis borreliose vurderes å være aktu-ell diagnose og repunksjon i diagno-stisk øyemed etter noen dager kan være aktuelt i tvilstilfeller. *B.garinii* er hyppigste årsak til Bannwarth-syndromet, mens *B.afzelii* kan gi en del vanskelig tolkbare symptomer med vertigo og hodepine, etc (3).

Leddborreliose

Leddborrelioser er som regel oligo-artritter i ett eller noen få store ledd, hyppigst kneledd, ellers skuldre, albuer, ankler, håndledd, hofter. Lite symptomer fra små finger- og tåledd, men ofte kjeveleddssymptomer. Celletallet i leddvæske er regel-messig lavere enn man ser ved andre bakterielle artritter, men kan vise stor variasjon.

Det er viktig å være klar over at Lyme borreliose er lite "systemreaktiv". CRP pleier være normal, levkocytose sees sjelden. SR kan stige litt ved artritter (men sjelden over 20 mm-nivået). Europeisk borreliose er nesten aldri en febril sykdom og langvarig ubehandlet borreliose gir ingen infeksjonsanemi.

Kardial borreliose

Kardial borreliose mistenkes å være underdiagnostisert i vårt land. Ubehandlet regnes prognosen å være meget god ved de fleste milde borreliakarditter. Hyggigst har man ved tidlig kardial borreliose atrioventrikulære blokkeringer av varierende grad, andre rytme-forstyrrelse, samt holdepunkter for pericarditt eller myocarditt på ekg. Det er grunn til å være spesielt oppmerksom ved atrioventrikulært blokk hos yngre mennesker. Serologisk behøver det ikke å være diagnostiske funn ved debut av rytmeforstyrrelser eller AV-blokk. På mistanke er det viktig å vurdere borreliarettet behandling før man legger inn en unødvendig pacemaker. Det skal uansett gis sykehusbehandling med overvåkning de første dager av behandlingen

fordi graden av AV-blokk kan øke etter behandlingsstart (en Herxheimeraktig reaksjon).

Okulær borreliose
Okulære borrelioser med opticus-nevritt og forskjellige uveitt-symptomer er sjeldne, de kan gjerne være seronegative og representerer en alvorlig diagnostisk utfordring som bør tas hånd om på steder med behandlingserfaring.

Borrelialymfocytom
Borrelialymfocyttom med karakteristiske lokalisasjoner ytre øre og areola mammae er gjennomgående lette diagnoser om man bare kjenner tilstanden og de er ganske takknemlige å behandle.

STADIUM III

Stadium 3-infeksjoner rommer bl.a. ACA med predileksjonsteder håndrygger og fotrygger. Diagnosen er vanligvis lett og der er alltid tung seropositivitet.

De nevrologiske senmanifestasjonene er varierte. Vaskulitt med cerebrale infarkter vil klinisk ikke skille seg fra vaskulære hendelser av annen årsak. Demensutvikling forekommer og i endemiske områder hører borrelia-serologi og evt spinalpunksjon med i en demensutredning. Vi har selv hatt demenspasienter med meget god respons på borreliarettet behandling etter at diagnosen var stilt.

Kronisk kardiomyopati er sjelden; men adekvat antibiotisk behandling kan gi slående bedring selv etter mange års sykdom.

Forsømt leddborreliose har ikke like god prognose selv etter tung borreliarettet antibiotisk behandling. Immunologiske mekanismer angis ofte som forklaring på det.

DIAGNOSTIKKEN

Diagnostikken må nødvendigvis bli en kombinasjon av anamnese, kliniske symptomer, objektive funn og serologisk støtte (unntak EM).

Serologi. Våre serologiske metoder er meget forbedret i senere år. Basis er ELISA-tester; der er flere leverandører og forskjellig pris og ytelse for de forskjellige reagenser. Det er viktig å bruke reagenser som er tilpasset de genospecies som forekommer i aktuelle områder/land.De beste ELISA-tester må i dag sies å ha meget god sensitivitet og spesifisitet. Det er ikke lenger riktig å karakterisere serologien som dårlig, men det kan være vanskelig å skille mellom tidligere gjennomgått smitte og aktuell sykdom. Gode ”aktivitetsmarkører” mangler i daglig klinikk.

Det er viktig å være oppmerksom på at solitær IgM-positivitet kan holde seg lenge, i hvert fall et par år, ved Lyme borreliose. Siden kryssreaksjoner i IgM-serologi er et vanlig fenomen , er western blot/immunblot-undersøkelse ofte berettiget for å skaffe en avklaring. I spesielle kliniske tilfeller hvor mistanken er sterk til tross for negativ basisserologi, kan western blot være indisert. Om ikke det laboratorium man vanligvis bruker for borreliaserologi har western blot på sitt repertoar, er det mulig å få undersøkelsen gjort ved det nasjonale referanselaboratoriet ved Mikrobiologisk avdeling, Sørlandet sykehus.

En vanlig feil er at man gir seg etter et tidlig solitært IgM-funn hvor mikrobiologisk laboratorium ofte stiller spørsmål om

> En vanlig feil er at man gir seg etter et tidlig solitært IgM-funn

uspesifikt funn. Det er aktuelt å ta behandlingsstandpunkt uten serologisk bekreftelse både ved Bannwarthsyndrom og kardial borreliose når mistanken er sterk. Ved en del utenlandske laboratorier brukes i tillegg til ELISA-tester og western blot også telling av CD57- lymfocytter og lymfocytt-transformasjonstest (LTT). De to siste er ikke regnet som så spesifikke at de uten basis i serologi (inkl. western blot) tillater borreliosediagnose (4). Dette er i dag konfliktfylt i forhold til enkelte behandlingsopplegg.

Dyrkning av *B.burgdorferi* er ikke rutinemetode noe sted. Agenspåvisning v/PCR er mulig på hudbiopsier (men er her sjelden indisert!), samt synovia. Spinalvæske-undersøkelser gir skuffende lite i PCR (kanskje 10-20% positive ved nevroborrelioser)(2).

Agenspåvisning ved dyrkning blir neppe heller i fremtiden viktig, derimot PCR-undersøkelser. Her forekommer dessverre en del uspesifikke funn, avhengig av metode. PCR er derfor ikke uten videre "gullstandard". PCR trenger forbedring av så vel sensitivitet som spesifisitet for å bli klinisk nyttig.

BEHANDLING

Vi mener det er gitt greie gjennomsnittsanbefalinger i Norsk legemiddelhåndbok for helse-personell(5). Generelt kan man si at barn er lette å behandle, samt at sykdom behandlet med egnede midler i tidlig fase gir lite problemer. EM-behandlingen er omdiskutert. Mange foretrekker doxycyklin hos alle >8 år, andre anbefaler penicillin V for å unngå bruk av bredspektret middel. De største undersøkelsene er gjort med doxycyklin og amoxicillin. Erytromycin er uegnet (6).

Kvinner etter ca 50 års alder representerer et visst behandlings-problem. En immunologisk omstilling ved klimakteriet antas å være årsak til at de takler Lyme borreliose dårligere. Ingen studier oss bekjent er gjort på denne gruppen, men erfaringsbasert bruker ikke vi penicillin V.

For nevroborreliosebehandling foretrekkes ved de aller fleste europeiske sentra ceftriaxon intra-venøst. En norsk studie sammen-lignet 2 uker doxycyklin mot 2 uker ceftriaxon hos 102 pasienter uten å finne signifikant forskjell; klinisk forelå overveiende relativt tidlig nevroborreliose som regnes å by på mindre behandlingsproblemer(7). Det er neppe tilstrekkelig grunnlag for å anse 2 uker doxycyklin peroralt som egnet behandling for alle. Ved mistanke om nevroborreliose foretar vi alltid spinalvæskeunder-søkelse. Dermed blir det i praksis sykehusbehandling. Vi er ikke tilhengere av behandling "light" i allmennpraksis med 2 uker doxycyklin.

"Muskuloskeletale" borrelioser med artralgier og myalgier, ofte med innslag av fatigue, behandler vi aldri under 1 måned, vanligvis med doxycyklin. Ved rebehandling vurderer vi tillegg av såkalt cysteaktiv behandling med metronidazol (8). Cysteformen eller "round bodies" bør i dag anses som et reelt biologisk fenomen, men den kliniske betydningen i relasjon til behandlingsvalg er fortsatt gjenstand for disputt. Flere og flere regner "round bodies" som mulig årsak til behandlingssvikt, recidiv og persistens (9). Intracellulær forekomst av *B.burgdorferi* er også et tema (10). Hva "post Lyme syndrome" egentlig representerer, er stadig uavklart (11). Noen mener det er behandlingssvikt med fortsatt aktiv sykdom, andre antar immunologiske mekanismer, cytokinforstyrrelser, etc. Uansett finner mange tilstanden lite påvirkelig av selv meget langvarig antibiotisk behandling (12).

OPPSUMMERING

Både i klinikk og laboratorium har vi i Norge i dag et klart forbedrings-potensial. Organisatorisk er etabler-ingen av et nasjonalt referanse-laboratorium (Sørlandet Sykehus) en styrke. Det svikter en god del i klinisk diagnostikk og behandling. Utviklingen av PCR-basert diagno-stikk er lovende, men fortsatt mangler mye på klinisk pålitelige tilbud. Immunkompleksbasert diagnostikk (13) er av oss drevet en del på prosjektbasis, men er for tiden ute av drift ●

Referanser

1. *Wormser GP, McKenna D, Carlin J, Nadelman RB, Cavaliere F, Holmgren D, et al. Brief Communication: Hematogenous Dissemination in Early Lyme Disease. Ann Intern Med 2005; 142: 751-755
2. Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U. Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. FEMS Immunol Med Microbiol 2007; 49: 13-21
3. *Strle F, Ruzic-Sabljic E, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Maraspin V. Comparison of Findings for Patients with Borrelia garinii and Borrelia afzelii Isolated from Cerebrospinal Fluid. Clin Infect Dis 2006; 43: 704-710
4. *Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, et al. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. Clin Microbiol Infect 2011; 17: 69-79
5. Lyme borreliose i Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2010; 40-44
6. Hunfeld KP, Brade V. Antimicrobial susceptibility of Borrelia burgdorferi sensu lato: What we know, what we don't know, and what we need to know. Wien Klin Wochenschr 2006; 118/21-22: 659-668
7. Ljøstad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgaard R, Skarpaas T, Mygland Å. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority,double-blind, randomised trial. Lancet Neurol 2008; 7: 690-695
8. Brorson Ø, Brorson SH. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of Borrelia burgdorferi to metronidazole. APMIS 1999, 107: 566-576
9. Brorson Ø, Brorson SH, Scythes J, MacAllister J, Wier, A, Margulis L. Destruction of spirochete Borrelia burgdorferi round-body propagules (RBs) by the antibiotic Tigecycline. Proc Natl Acad Sci USA 2009, 106: 18656-18661
10. Ma Y, Sturrock A, Weis JJ. Intracellular Localization of Borrelia burgdorferi within Human Endothelial Cells. Infect Immun 1991; 59: 671-678
11. Marques A. Chronic Lyme Disease: An Appraisal. Infect Dis Clin North Am 2008; 22: 341-360
12. Klempner MS, Linden TH, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. New Engl. J Med 2001; 345: 85-92
13. Schutzer SE, Coyle PK, Reid P, Holland B. Borrelia burgdorferi-Specific Immune Complexes in Acute Lyme Disease. JAMA 1999; 282: 1942-1946

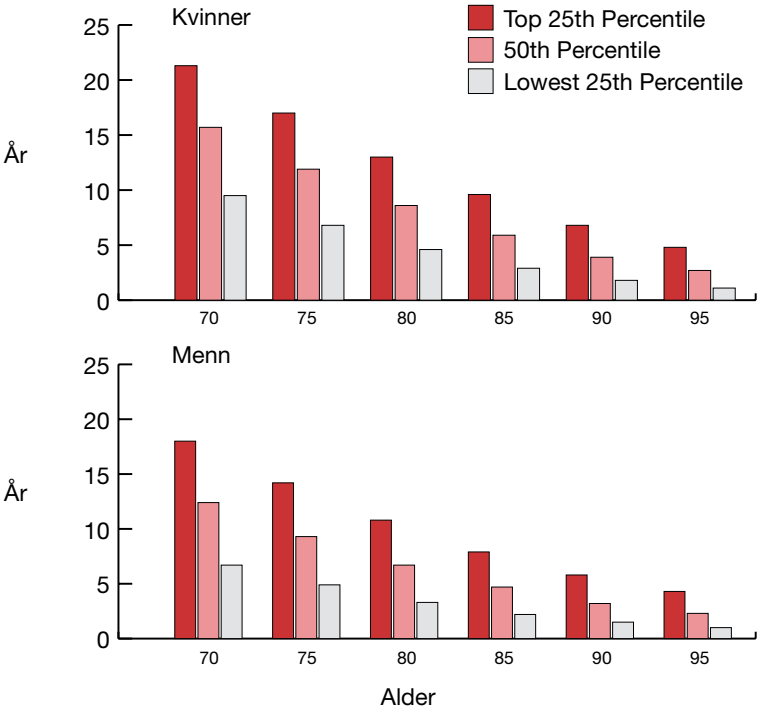
*: anbefalte artikler

Karsykdommer og sekundærprofylakse hos eldre - en balansekunst

Det er forventet økning i levealder og andel eldre i befolkningen (1). Til tross for at dødeligheten av karsykdom er halvert siste 30 år (2), er dette fremdeles hyppigste årsak til død hos de eldste (>85 år). Kunnskap om forebyggende behandling for karsykdom hos eldre, både som ledd i primærprofylakse og sekundærprofylakse, er derfor av betydning.

Hege Ihle-Hansen, Vestre Viken, Bærum Sykehus, avdeling for geriatri, slag og rehabilitering
Brynjar Fure, Kunnskapssenteret

Hege Ihle-Hansen



Figur 1. Forventet gjenværende levetid for A. Kvinner og B. Menn, ved ulik alder, inndelt i kvartiler- Copyright © (2001) American Medical Association. All rights reserved. Gjengitt med tillatelse (3)

SEKUNDÆRPROFYLAKSE HOS ELDRE

Det er ofte i dag manglende evidens for representative grupper eldre når det gjelder sekundærprofylakse. Ofte drives ekstrapolering av tilgjengelige evidens. Dette kan føre til overbehandling, men også til underbehandling. Videre er det antydet at vi utøver en farmakologisk risikointervensjon da eldre med multimorbiditet ofte står på mange medikamenter og har økt sannsynlighet for bivirkninger. For å vurdere sekundærprofylakse må man ta hensyn til hva man ønsker å forebygge, forventet levealder, tilgjengelig kunnskap om effekten av behandlingen hos eldre, risiko for bivirkninger i tillegg til pasientens ønsker.

FORVENTET LEVEALDER

Forventet levealder beregnes ut fra aldersavhengig dødssannsynlighet for hvert kjønn for den perioden vi ser på, som regel ett kalenderår. For kvinner på 85 år vil halvparten forventes å leve 6 år til, 25 % nær 10 år til mens 25 % i underkant av 3 år til (figur 1)(3). Prognosen for den enkelte er skjønnsbasert og individuelt vurdert med hovedvekt på funksjonsnivå og komorbiditet. Innen geriatrien bruker vi oftere begrepet skrøpelighet (frailty) i forsøk på å kunne si noe om den enkeltes sårbarhet og prognose. Skrøpelighet inkluderer reduserte reserver, økt dødelighet, ufrivillig vekttap, trettbarhet, redusert gripestyrke, redusert ganghastighet og lavt nivå av fysisk aktivitet (4). Alder, kompleksiteten i antall sykdommer og alvorlighetsgraden av disse, den generelle funksjonen i dagliglivet, redusert mobilitet og redusert kognisjon ansees som risikofaktorer. Potensiell nytte av forebyggende behandling må sees i sammenheng med pasientens levetidsprognose (5). Generelle og pragmatiske anbefalinger er at ved forventet levetid over fem år kan det ekstrapoleres fra studier hos yngre, mens ved forventet levetid under to år er profylakse sjelden tjenelig. Størst utfordring ligger da i det å beregne forventet levealder og finne en god strategi for de med forventet tid mellom 2 og 5 år.

RISIKOFAKTORER FOR HJERTESYKDOM OG HJERNESLAG

Tilskrivbar risiko er et mål på hvor stor del av den aktuelle sykdommen som ville vært

Tabell 1. Fellesnevnere for hjerneslag og hjertesykdom

Tilskrivbar risiko for **akutt hjerteinfarkt.** Risikofaktor registrert i INTERHEART studien		Tilskrivbar risiko for **iskemisk hjerneslag**	
Variabel	**Tilskrivbar risiko**	**Variabel**	**Tilskrivbar risiko**
Hypertensjon	35%	Apolipoprotein B/A1	49%
Fysisk aktivitet	29%	Røyking	36%
Midje/hofte-ratio	27%	Psykososialt stress	32%
Apolipoprotein B/A1	25%	Magefedme	20%
Røyk	19%	Hypertensjon	18%
Diett-risikosår	19%	Kosthold	14%
Hjertesykdom	7%	Lite mosjon	12%
Diabetes	5%	Diabetes	10%
Stress	5%	Lite alkohol	7%
Depresjon	5%	**Alle**	**90%**
Alkohol	4%		
Alle	**90%**		

Risikofaktor	Behandlingsmål
Hypertensjon	BT <140/90
Lipider	Kolesterol <5,0, LDL <2,5
Røyking	Røykekutt
Diabetes	HbA1c <7,0
Fysisk aktivitet	30 minutter de fleste dager i uken
Vekt	Anbefaler ikke vekt-nedgang
Alkohol	Ikke overdrevent bruk
Kost	Mer frukt, grønt, fisk. Mindre sukker og mettet fett

Forslag til risikofaktorintervensjon

forebygget hvis risikofaktoren var borte, og representerer da et teoretisk forebyggingspotensiale. Ulike risikofaktorer vektes ulikt for hjertesykdom og hjerneslag (tabell 1) (6,7), men felles er viktigheten av særlig god blodtrykksbehandling, god lipidkontroll, seponering av røyk, sunn kost og regelmessig fysisk aktivitet.

HYPERTENSJON

Prevalens av forhøyet blodtrykk øker med økende alder. Hyvett-studien publisert i 2008 (8) inkluderte 3845 pasienter ≥ 80 år med systolisk blodtrykk ≥160 mmHg. De ble randomisert til et diureticum (Indapamid) pluss eventuelt en ACE hemmer (Perinopril) med målblodtrykk 150/80 mmHg og primært endepunkt fatale og non-fatale hjerneslag. Populasjonen var relativt frisk i det kun 7 % hadde cerebrovaskulær sykdom, 3 % hadde hatt kardiovaskulær sykdom og 3 % hadde hjertesvikt. Gjennomsnittsalderen var 83,6 år, median oppfølgingstid 1,8 år og det fremkom et 15/6 mmHg lavere blodtrykk i behandlingsgruppen. Resultatet var 30 % reduksjon i antall slag, 21 % reduksjon i død og 64 % reduksjon i hjertesvikt i behandlingsgruppen sammenlignet med placebogruppen. Interessant er det at effekten oppsto allerede etter ett år og at det var færre bivirkninger i behandlingsgruppen. Selv om kun relativt friske over 80 år ble inkludert i denne studien, viser dette at blodtrykksbehandling hos eldre både er godt tolerert og ikke minst meget effektivt i å forebygge sykelighet og død også i denne gruppen. Da eldre oftere er utsatt for postural hypotensjon, hyponatermi (tiazidbruk), nyresvikt (ACE-hemmere og angiotensin II reseptorblokkere) og bradycardi (betablokker), krever blodtrykksbehandling god monitorering.

HJERTESVIKT

Betablokkere er vist å redusere mortalitet og innleggelse i sykehus grunnet forverring av hjertesvikt med 30 %. I Seniors- studien (9) ble 2128 hjertesviktpasienter (innlagt med hjertesvikt siste år eller EF ≤35 %) over 70 år inkludert og randomisert til betablokker (Nebivolol) versus placebo. Gjennomsnittsalderen var 76 år. Etter gjennomsnittlig oppfølgingstid på 21 måneder var det signifikant reduksjon i det primære endepunktet som var mortalitet og kardiovaskulære hendelser (Hazard ratio (HR) 0,85). Forfatterne konkluderer med at betablokkerbehandling hos eldre både er effektivt og veltolerert og at effekten oppstår allerede etter 6 måneders behandling. Man har tidligere observert en J eller U formet relasjon hos pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt og hjertedød (10). Det diastoliske trykket bør derfor ikke behandles til for lave verdier. Det er imidlertid antatt at kun 1/3 av pasientene på blodtrykksbehandling når sine behandlingsmål.

HJERTEINFARKT

For akuttbehandling (myocardial revaskularisering) av hjerteinfarkt er det i europeiske guidelines anbefalinger om å utvise godt klinisk skjønn (11). Det er pågående studier (After 80, Rikshospitalet) for behandling av non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) hos eldre. Dokumentasjonen for sekundærprofylakse er at ACE-hemmer reduserer antall vaskulære hendelser og er sikkert og godt tolerert (12).

STATINER

Det eksisterer ingen konsensus vedrørende eldre og statinbruk. Man antar at effekten kommer etter måneder til år, men det er sett effekt i akuttfasen både ved akutte koronare og cerebrale hendelser (13, 14). SPARCL-studien (15) viste en signifikant reduksjon av fatale slag, men en ikke -signifikant reduksjon av non-fatale slag. Her

> For å vurdere sekundærprofylakse må man ta hensyn til hva man ønsker å forebygge, forventet levealder, tilgjengelig kunnskap om effekten av behandlingen hos eldre, risiko for bivirkninger i tillegg til pasientens ønsker.

var imidlertid gjennomsnittsalderen helt nede i 63 år. En nylig publisert Cochrane-analyse (16) konkluderte allikevel med at statiner reduserer mortalitet og er mer effektiv enn antatt hos eldre (>65år). Bivirkninger på tverrstripet muskulatur (myalgi, myositt, rhabdomyolyse, asymptomatisk økning av CK, fatigue, muskelsmerter, muskelømhet og nattlige kramper) er imidlertid hyppigere, antatt korrelerende til dose, og med økt risiko særlig ved alder over 80 år, lav body mass index (BMI), annen systemsykdom og i kombinasjon med alkohol og medikamenter (kalsiumblokkere og warfarin) (17).

ANTIKOAGULASJON

Ved kronisk atrieflimmer vil høyere alder og komorbiditet øke risikoen for hjerneslag betydelig. Her blir det viktig å skille mellom hva som da er indikasjon og hva som ansees som kontraindikasjon. Antikoagulasjon anbefales hos eldre over 75 år med atrieflimmer for å redusere fatale og non-fatale slag (RR 0,48) (18). Skrøpelighet skal i seg selv ikke representere en kontraindikasjon, og totalrisikoen bør overskride gevinsten hvis behandling ikke skal initieres eller seponeres.

LIVSSTIL

Sunn livsstil innebærer regelmessig fysisk aktivitet, røykekutt, ikke overdrevet alkoholforbruk, moderat vekt og kost rik på frukt, grønt og fisk med mindre sukker og mettet fett. Særlig fysisk aktivitet synes å forsinke aldring og bevare kognisjonen (19). Vektnedgang i eldre alder er mindre anbefalt da tap av muskelmasse kan øke sårbarheten og redusere funksjonen. Gjennom aldring nærmer vi oss grensene i reservene, og hos eldre bør en sunn livsstil inngå i intervensjon for karsykdom, både for kar-profylakse og for å øke kapasiteten.

KONKLUSJON

Sekundærprofylakse for karsykdom hos eldre bør individualiseres, og vurderes ut ifra forventet gjenværende levetid, tid til effekt, risiko for komplikasjon med og uten behandling samt pasientens ønsker. Indikasjonen for et medikament må alltid veies mot eventuelle bivirkninger og potensielle interaksjoner i samråd med pasienter og pårørende. Behandling bør seponeres hvis klar indikasjon mangler, hvis tid til effekt overskrider pasientens forventede levetid og ved plagsomme bivirkninger. Det er økende evidens for effekt av behandling også hos eldre, mens ved begrenset dokumentasjon kreves at legen utviser godt klinisk skjønn ●

Referanser

1. Statens helsetilsyn 6-99. Scenario 2030. Sykdomsutviklingen for eldre frem til 2030
2. ssb.no
3. Walter LC, Covinsky KE. Cancer Screening in Elderly Patients: A framework for individualized Decision Making. JAMA.2001;285(21)2750-6
4. Fried LP, Tangen CM et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a phenotype. The Journals of Gerontology. 2001. Vol. 56A. No.3. M146-M156
5. Kristjansson SR, Wyller TB. Avslutning av forebyggende legemiddelbruk hos elder. Tidsskriftet for den norske legeforening. 17/2010.
6. Hankey GJ. Potential New Risk Factors for Ischemic Stroke: What is Their Potential? Stroke 2006;37;2181-2188
7. O'Donnell MJ, Xavier D et al. Risk factors for ischeamic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet 2010:376;112-23
8. Beckett NS, Peters R et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. N Engl J Med 2008;358:1887-98
9. Flather MD, Shibata MC et al. FASTTRACK Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). European Heart Journal (2005) 26, 215-225
10. D'Agostino RB, Belanger AJ et al. Relation of low diastolic blood pressure to coronary heart disease death in presence of myocardial infarction: the Framingham study. BMJ 1991;303:385-9
11. Wijns W, Kohl P et al. Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2010 Oct; 31(20):2501-55
12. Gianni M, Bosch J et al. Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients. European Heart Journal (2007) 28, 1382-1388
13. Heeschen C, Hamm CW et al. Withdrawel of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2002;105:1446-1452
14. Colivicchi F, Bassi A et al. Discontinuation of Statin Therapy and Clinical Outcome After Ischemic Stroke. Stroke 2007;38:2652-2657
15. Amarenco P, Goldstein LB et al. Effects of Intense Low-Density Lipoprotein Cholestreol Reduction in Patients with Stroke or Transient Ichemic Attack. Stroke 2007;38;3198-3204
16. Afilalo J, Duque G. Statins for secondary prevention in elderly patients. Journal of the American College of Cardiology. 2008;51(1):37-45/Cochrane 2010
17. Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. BMJ 2008;337:a2286
18. Mant J, Hobbs R et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation. The Lancet, Volume 370, Issue 9586, 11August 2007-17 August 2007, Pages 493-503
19. Angevaren G. Physical activity and enhanced fitness to improve function in older people without known cognitive impairment. Cochrane Rewiew 2008

ursodeoksykolsyre

Ursofalk®

MEDA

Askerveien 61, Postboks 194, N-1371 Asker
Tel.: +47 66 75 33 00, Faks.: +47 66 75 33 33
www.meda.no

Verdens største Addisonregister

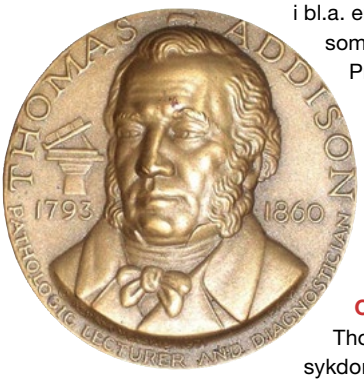
En sjenerøs kollega av Thomas Addison var raskt ute med å oppkalle sykdommen etter dr. Addison som beskrev binyrebarksvikt i 1855. Fortsatt lever eponymet i beste velgående, men mange pasienter er kritisk syke på diagnosetidspunktet. Den endokrinologiske forskningsgruppen ved Register for Autoimmune Sykdommer (ROAS) ved Haukeland universitetssykehus har mange pasienter å forske på etter at vi i Norge fikk verdens største Addisonregister.

Martina Moter Erichsen, Register for Autoimmune Sykdommer / Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus

Martina Moter Erichsen

EN SJELDEN SYKDOM

Addisons sykdom er en sjelden sykdom som mange leger ikke diagnostiserer i løpet av sin karriere. Tilstanden er dødelig hvis pasienten ikke får behandling. Binyrebarken gjennomgår en gradvis nedbrytning og slutter å produsere hormoner. Behandlingen er enkel, og forventet levetid er bortimot normal når behandling er startet. Et arbeid med å finne alle Addisonpasienter i Norge ble startet ved Haukeland universitetssykehus og Universitetet i Bergen i 2004. Dette har resultert i bl.a. en doktoravhandling som blir omtalt nedenfor. Prevalensen i Norge var ved inngangen til 2008 144 per million. Insidensen gjennom 15 år fra 1993 til 2007 er beregnet til 0,44 per 100.000 per år (1).



Figur 1. Minneplate over Thomas Addison og sykdommen han beskrev som melasma suprarenale

OPPDAGEREN

Thomas Addison ga selv sykdommen navnet melasma suprarenale da han beskrev den i 1855 (figur 1). Han lette etter årsaken til pernisiøs anemi og oppdaget at mange av hans pasienter døde med sykdom i binyrene. Binyrepatologien påviste han selv ved obduksjoner. Han beskrev det kliniske bildet så nøyaktig at vi fortsatt kan det bruke som ledetråd for den kliniske diagnosen i dag: *"The leading and characteristic features of the morbid state to which I would direct attention, are, anaemia, general languor and debility, remarkable feebleness of the heart's action, and a peculiar change in the colour of the skin, occurring in connexion with a diseased condition of the supra-renal capsules"*(2). På hans tid var tuberkulose den vanligste årsaken til binyrebarksvikten, mens vi i dag finner overveiende autoimmunitet som forklaring på sviktende produksjon av kortisol, aldosteron og DHEAS (dehydroepiandrostendionsulfat).

EN NASJONAL DUGNAD

Alle pasienter i Norge som er registrerte, er funnet vha. diagnosekoder som er bekreftet av en lokal indremedisiner eller endokrinolog. Arbeidsmåten bekrefter en dugnadsånd og hjelpsomhet fra andre kolleger som er vanskelig å få til i andre land. Dette er blitt synlig i det europeiske samarbeidsprosjektet EUR-ADRENAL som også omfatter land som skulle ha registrert langt flere pasienter i forhold til folketallet. Disse landene har ikke lykkes med et nasjonalt løft på samme måte som Norge har fått til (personlig meddelelse prof. K. Badenhoop, Frankfurt, Tyskland). Norge er fortsatt den største bidragsyteren i EU-samarbeidet (figur 2). Jeg benytter anledningen til å takke alle kolleger som har hjulpet til!

SYMPTOMER OG TEGN

I en retrospektiv spørreundersøkelse blant de 664 pasientene som ble invitert med i studien, fikk vi svar fra 64 % (n=427). En del av studien kartla selvrapporterte plager som er til dels uspesifikke og dermed vanskelige å koble til diagnosen binyrebarksvikt. Men det er flere påfallende trekk ved sykdommen som hjelper frem mot diagnosen. Det mest påfallende hos majoriteten av pasientene er den økte pigmenteringen i hud og slimhinner som viser seg så gradvis at det kan være den nye turnuslegen eller vikaren på legekontoret som bemerker den brune fargen som hos noen pasienter har et skjær av grått, og som ikke blekner utover høst og vinter. Nevi, slimhinner, knær, albuer og trykksoner fra belter og bh-strikk kan vise økt pigmentering (figur 3). Hos det mindretall av binyrebarksviktpasienter som ikke blir brune, kan diagnosen bli ytterligere forsinket. Det symptom som kan vekke legens mistanke, er salthunger. Få eller ingen pasienter forteller spontant at de drikker for eksempel soyasaus, saltlaken fra olivenglasset eller tygger buljongterninger, men de opplyser gjerne at de spiser salte nøtter og potetgull. At høyt saltinntak er usunt, er kjent for de fleste. Men for denne pasientgruppen er et høyt saltinntak livsnødvendig pga aldosteronmangel. Kjent folkehelseopplysning om å begrense saltinntaket medfører at de skammer seg over å gjøre det motsatte. Ekstra farlig blir det når sykdommen utvikler seg, og den syke bestemmer seg for å etterleve rådet om sunn livsstil med lite salt. Et direkte spørsmål om saltinntak eller salthunger kan gjøre det lett å stille diagnosen. Det lave blodtrykket, tendens til hyperkalemi og hyponatremi og kvalme/oppkast/vekttap er hyppig forkommende. Tabell 1 viser at det tar tid fra egenopplevde symptomer til diagnosen er klar. Kjønnsfordelingen blant pasienter viser at kvinner er i flertall blant voksne (>30 år). Sykdommen forekommer i alle aldre, men er sjelden hos barn < 10 år. Vår eldste pasient var 86 år ved diagnose.

LABORATORIEDIAGNOSTIKK

Diagnostikken er enkel og omfatter morgentest av serum-kortisol som er lav og adrenocorticotropt hormon (ACTH) som er høy. I mindre uttalte tilfeller vil ACTH-stimuleringstest (Synachten-test) være til hjelp og vise dårlig kortisolrespons 30 og 60 minutter etter injeksjonen. Autoantistoff mot binyrebarkenzymet 21-hydroksylase støtter en autoimmun sykdomsforklaring. I den norske studien har 86 % av Addisonpasientene autoantistoff.

ADDISONS SYKDOM OG GENER

Nesten 10 % av Addisonpasientene har en slektning med samme sykdom. Det er ikke funnet et spesifikt gen som er knyttet opp til sikker sykdomsutvikling, men vevstyper har åpenbar betydning for sykdomsrisiko. Den norske Addisonstudien bekrefter og forsterker assosiasjonen mellom HLA-haplotypene DR3-DQ2 og DR4-DQ8. Vevstyping er ikke et brukbart diagnostikum ennå, men kan benyttes for identifisering av risikoindivider i familiestudier og annen forskning. En sjelden variant av Addisons sykdom kan forkomme hos pasienter med autoimmunt polyendokrint syndrom type 1 (APS1) som har mutasjoner i AIRE genet (AutoImmunREgulator genet). Mutasjonene fører til manglende klonal, negativ seleksjon i utviklingen av immunsystemet. Det medfører at APS1 pasientene har risiko for autoimmune sykdommer i flere organer, både endokrine og ikke-endokrine (3). En nyttig test som skiller den vanlige binyre-barksvikten fra pasienten med APS1 og binyrebarksvikt, er påvisning av autoantistoff mot interferon-omega (IF-ω). Testen kan utføres på serumprøve ved Endokrinologisk forskningsgruppe i Bergen/Hormonlaboratoriet ved Haukeland Universitetssykehus.

KOMORBIDITET

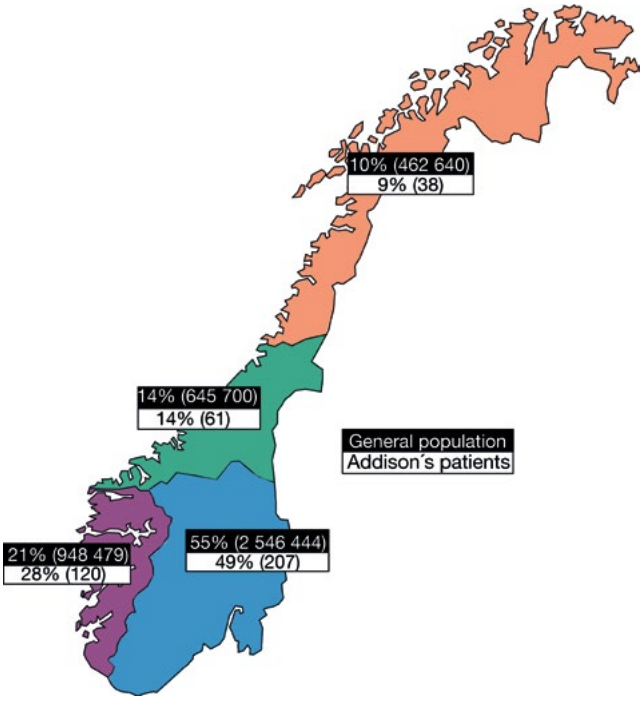
Thyroideasykdom, mest i form av hypothyreose, og diabetes type 1 er vanlige ledsagende sykdommer hos Addisonpasienter med hhv. nær 50 % og 12 % forekomst. Det er tilfeldig om binyrebarksvikten opptrer før eller etter andre manifestasjoner. Andre sykdommer i kombinasjon med binyrebarksvikten er vitamin B12 mangel, vitiligo, kvinnelig prematur gonadesvikt, cøliaki og alopeci. Testingen av flere autoantistoff, f.eks mot TSH-receptor, TPO, GAD, parietalceller, SCC og transglutaminase ved årskontroller kan gi en pekepinn mot organsystemer som kan komme til å svikte i fremtiden. Det er ikke etablert behandlingsmetoder for å forhindre utviklingen av disse sykdommene.

MORTALITET

Størst risiko for å dø av sykdommen er ved akutt Addisonkrise som kan inntre før sykdommen er kjent eller etter oppstart med hormonsubstitusjon. En studie av 147 døde binyrebarksviktpasienters livslengde fra diagnosetidspunkt har vist at risiko for tidlig død er størst for menn som er diagnostisert før 30 års alder (4). De hadde en signifikant økt standardisert mortalitetsratio (SMR) på 2,03. Ellers er levetidsprognosen god for pasientene. En svensk registerstudie har konkludert med økt mortalitet for hele gruppen av Addisonpasienter (5). I den norske studien døde 15 % av Addisons sykdom, 10 % av infeksjoner, 9 % av plutselig død og 5 % av diabetes, som er høyere enn i bakgrunnsbefolkningen.

LIVSKVALITET

Livskvalitet er testet hos 417 Addisonpasienter med Short Form 36 som er et standardisert spørreskjema med 36 spørsmål innenfor åtte områder. Alle pasientkategorier (menn, kvinner, bare Addison og Addison med andre autoimmmune sykdommer) skåret lavt på spørsmål om generell helse, vitalitet og sosial funksjonsevne i forhold til de normative svar. Reduksjonen i SF-36 var mest markert for diabetes-pasienter, mens thyroideapasienter skåret som andre Addisonpasienter uten thyroideasykdom. Uføretrygd var innvilget hos 30 % av de pasientene som var i arbeidsfør alder, men langt de fleste hadde delvis uføretrygd (23 %). Forskningen på livskvalitet og behandlingsmodaliteter er satsningsområder i den løpende registerforskningen ved Universi-tetet i Bergen og Haukeland universitetssykehus. Vi mottar fortløpende nye pasienter i Addisonregisteret. Sekretariatet informerer på dagtid på tlf. 55 97 30 77 ●



Figur 2. Geografisk fordeling av norsk generell befolkning (sorte felt) og registerpasienter med Addisons sykdom (hvite felt) i ulike helseregioner vist som prosent av total befolkning og populasjonsstørrelse.

Figur 3. Hyperpigmentering av underleppens mucosa og fremtredende nevi i ansiktshuden ved diagnosetidspunktet hos en ung kvinne.

Referanser

1. Erichsen MM, Lovas K, Skinningsrud B, Wolff AB, Undlien DE, Svartberg J, Fougner KJ, Berg TJ, Bollerslev J, Mella B, Carlson JA, Erlich H, Husebye ES Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:4882-4890
2. Addison T 1855 On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. In a collection of the published writings of the late Thomas Addison MD, Physician to Guy's Hospital. New Sydenham Society (1868) London Reprinted in Medical Classics 1939. 2:244-293
3. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kampe O Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. J Intern Med 2009; 265:514-529
4. Erichsen MM, Lovas K, Fougner KJ, Svartberg J, Hauge ER, Bollerslev J, Berg JP, Mella B, Husebye ES Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. Eur J Endocrinol 2009; 160:233-237
5. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Oden A, Johannsson G Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:4849-4853

Nye tynntarmsundersøkelser

Vi har i løpet av de siste få årene vært vitne til et sceneskifte når det gjelder utredning av tynntarmspatologi. Inntil for noen få år siden var det meste av tynntarmen utenfor rekkevidde av endoskopiske teknikker. Introduksjonen av kapselendoskopi og ballongassistert enteroskopi har gjort endoskopisk undersøkelse av hele tynntarmen mulig. Parallelt med dette har målrettede CT- og MR-metoder langt på vei erstattet konvensjonelle røntgenundersøkelser.

Vemund Paulsen, Gastrolab, Klinikk for spesialisert medisin og kirurgi, OUS Rikshospitalet

Vemund Paulsen

KAPSELENDOSKOPI

Kapselendoskopi har vært på markedet siden 2000 og gjøres på en rekke norske sykehus. Flere produkter er på markedet og det har skjedd en stadig utvikling av bildekvalitet, batterivarighet og software. "Pillekameraet" er 11 x 27 millimeter, er enkelt å svelge, og drives av peristaltikken gjennom tarmen. Det tas 60-120 000 bilder i løpet av 8-13 timer som overføres med radiosignaler til en ekstern mottaker og deretter til PC. Avlesning av videofilmen tar gjerne ca 30 minutter. Undersøkelsen er besværsfri og gjøres poliklinisk, vanligvis etter en viss forhåndstømning. Hele tynntarmen visualiseres hos ca 85 %, den vanligste grunnen til manglende komplett undersøkelse er forsinket passasje gjennom ventrikkelen. Undersøkelsen kan gjennomføres hos barn helt ned i 2-års alder. Hos barn og pasienter med svelgevansker kan kapselen plasseres i tynntarmen ved hjelp av et gastroskop. Den viktigste indikasjonen for kapselendoskopi er obskur GI-blødning. Undersøkelsen kan også ha stor nytteverdi hos utvalgte pasienter med inflammatorisk tarmsykdom, cøliaki og tynntarmsvulster. Klinisk eller radiologisk mistanke om stenoser i tynntarmen er den eneste kontraindikasjonen. Prestenotisk retensjon av kapselendoskopet kan av og til forårsake ileus, men det er vanligere at kapselen retinerer uten kliniske konsekvenser. Ulempene med metoden er i hovedsak manglende mulighet for biopsitakning og terapi.

BALLONGASSISERT ENTEROSKOPI

Ballongassistert enteroskopi ble konvensjonelt tilgjengelig i 2003 og er tatt i bruk ved et fåtall norske sykehus. Store deler av tynntarmen er tilgjengelig ved denne metoden. Dette oppnås ved hjelp av et 2 meter langt endoskop med eller uten ballong i enden og en 150 cm lang overtube med ballong i enden, henholdsvis dobbeltballong (DBE, Fujinon®) og singelballong (SBE, Olympus®) enteroskopi. Overtuben er kledd på innsiden av en hydrofil film som gjør at skopet glir friksjonsfritt i overtuben. Tynntarmen kan undersøkes via peroral og/eller peranal rute avhengig av problemstillingen. Teknikken beskrives ikke i detalj, men dreier seg om å tre tynntarmen inn på skopet/overtuben ved vekselvis å føre ned/trekke tilbake skop/overtube med støtte av ballongen(e). Typisk tar undersøkelsen ca en time og pasienten kan ofte undersøkes i en lett rus med midazolam og petidin. Intubasjonsdybden i tynntarmen er i forskjellige studier i snitt godt over 2 meter ved peroral rute og over 1 meter ved anal rute. I vestlige materialer oppnås komplett endoskopi av tynntarmen hos opptil 45 %. Totalenteroskopi bekreftes ved at en tatovering (submukøs blekkinjeksjon) ved den maksimale rekkevidde nås når endoskopet føres i motsatt retning. Indikasjonene for ballongassistert enteroskopi er prinsipielt de samme som ved andre tynntarmsundersøkelser, men metoden brukes ofte som en annenlinje undersøkelse for å bekrefte funn, ta biopsier og foreta endoskopisk behandling. Funn ved kapselendoskopi kan styre retningen ved ballongassistert enteroskopi. Kombinasjon av kapselndoskopi/radiologiske metoder og ballongassistert enteroskopi er ofte en god strategi for utredning av tynntarmspatologi. Utstyret er også vist å være nyttig for å nå søkum der dette ikke oppnås ved

Bilde 1. Kapselendoskopi – Crohn-stenose hos en 21 år gammel mann magesmerter. Normale funn ved ileokoloskopi og MR tynntarm. Funnet ble bekreftet med ballongenteroskopi og histologi.

Bilde 2. Ballongassistert enteroskopi – Adenocarcinom i jejunum hos en 34 år gammel mann med obstruktive symptomer og anemi.

Bilde 3. MR tynnarm – Fortykkettarmvegg og innskrenket lumen forenlig med duodenalcancer hos en eldre kvinne.

konvensjonell koloskopi, og ikke minst til å få tilgang til galleveiene (ERCP) hos pasienter med kirurgisk endret anatomi. Sikkerheten ved ballongassistert enteroskopi er godt undersøkt med en komplikasjonsrate på 1 % ved diagnostiske og 4 % ved terapeutiske prosedyrer. Utover sedvanlige endoskopiske komplikasjoner (blødning og perforasjon) ser man en sjelden gang akutt pankreatitt (0,3 %), noe man tror skyldes mekanisk stress mot pankreas. Lite er skrevet om enteroskopi hos barn, ved Rikshospitalet har vi erfaring med enteroskopi hos barn ned til 4 års alder.

ENDOSKOPISK TERAPI UTENFOR ALLFARVEI

Ballongassistert enteroskopi gir prinsipielt de samme mulighetene for endoskopisk behandling i tynntarmen som ved annen endoskopi. De vanligste metodene er hemostase ved injeksjon av adrenalin, applikasjon av endoklips og diatermibehandling med argon plasma koagulasjon (APC). Ballongdilatasjon av stenoser er mulig og kan forhindre/utsette kirurgi ved for eksempel Crohn sykdom. Det kan gjøres polyppektomi og fremmedlegemer (som retinerte kapselendoskop) kan fjernes. Styrbarheten av skoptuppen er noe mer krevende enn ved konvensjonell endoskopi, og skopikanalen er relativt trangere (2,2-2,8 mm). Det er også en forutsetning at man når frem til området i tarmen med patologi. Der man finner patologi, men ikke kan gi endelig behandling kan fokus tatoveres med blekk som gjør kirurgisk lokalisering enklere. ERCP hos pasienter med endret anatomi (Roux-en-Y, bariatrisk kirurgi, Billroth II) kan nå i de fleste tilfeller utføres med mulighet for prøvetaking, steinsanering og dilatasjon/stenting av stenoser.

RADIOLOGISKE NYVINNINGER

Parallelt med gjennombruddet i utviklingen av tynntarmsendoskopi har det skjedd store fremskritt også i radiologien. MR og CT maskinene blir stadig bedre og med egne tynntarmsdedikerte protokoller med intravenøs og per oral kontrast (med eller uten sonde) fremstilles tarmlumen med eventuelle stenoser og annen patologi. I tillegg kan man ved disse metodene vurdere tarmveggen og kontrastoppladning i veggen som tegn på inflammasjon ved for eksempel Crohn sykdom. I motsetning til ved konvensjonell røntgen og endoskopiske metoder får man i tillegg informasjon om ekstraintestinale forandringer (mesenteriet, glandler og solide organer). Konvensjonelle radiologiske undersøkelser av tynntarmen med og uten sonde har i forskjellige studier vist svært varierende sensibilitet for påvisning av tynntarmspatologi. I øvede hender er røntgen tynntarm med sonde likevel en god undersøkelse for å påvise stenoser, fistler og tumorsykdom. MR har et fortrinn fremfor røntgen og CT-undersøkelser på grunn av lav strålebelastning.

ULTRALYD

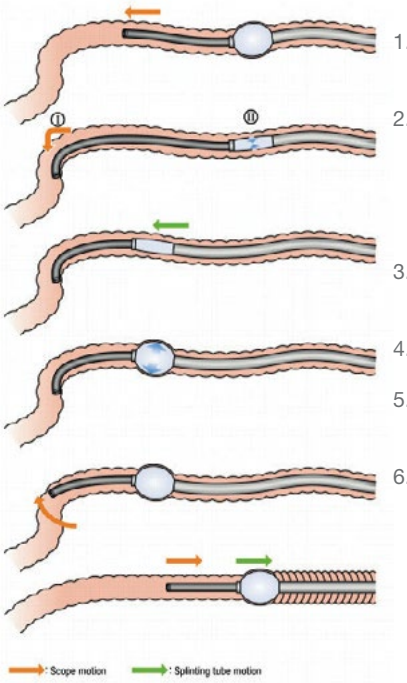
Ultralyd av GI-traktus er lite utbredt her hjemme, men har ikke desto mindre en godt dokumentert anvendelse ved en rekke tilstander i tynntarmen. Der metoden er i bruk gjøres den ofte av gastroenterolog i direkte klinisk relasjon til pasienten. Fordelene med ultralyd er mange, undersøkelsen er ikke-invasiv, tilgjengelig og billig. På samme måte som CT/MR kan både tarmveggtykkelse og ekstraintestinalt vev vurderes. Metoden er i stor grad operatøravhengig.

GI-BLØDNING

Obskure blødninger, både synlige og okkulte, er blødninger der årsaken fortsatt er ukjent etter gastro- og koloskopi. Slike blødninger står for ca 5 % av alle mage-tarm-blødninger og skyldes i 75 % av tilfellene blødning fra tynntarmen. I de fleste av disse tilfeller er det rimelig å gjøre primærutredning av tynntarmen med kapselendoskopi. Den vanligste årsaken til tynntarmsblødning hos eldre er vaskulære malformasjoner (angiodysplasier), hos pasienter under 40 år er inflammatorisk tarmsykdom, Meckel's divertikkel, Dieulafoy's lesjoner og tynntarmssvulster relativt vanligere.

INFLAMMATORISK TARMSYKDOM

Utover iloekoloskopi hører en eller annen fremstilling av tynntarmen med ved primær utredning av Crohn sykdom. Fortrinnsvis bør CT, MR eller UL velges, men i de tilfeller der man mistenker Crohn og dette ikke kan avklares ved andre metoder kan kapselendoskopi og/eller ballongenteroskopi være nyttig. Sistnevnte gir mulighet for histologisk avklaring og ballongdilatasjon av stenoser. Også for å skjelne ulcerøs kolitt fra Crohn og for å evaluere behandlingsrespons ved Crohn sykdom kan nevnte tynntarmsundersøkelser være nyttige.



1. Insert the scope as deep as possible.
2. I) Angulate the scope to hold the intestinal tract
   II) and deflate the balloon.
3. Advance the splinting tube.
4. Inflate the balloon.
5. Release the angulation.
6. Withdraw the splinting tube and scope to shorten the intestinal tract.

Bilde 4. Illustrasjon av teknikk ved singelballong enteroskopi. Ved dobbeltballong enteroskopi har også endoskopet en ballong distalt.

AVSLUTNING

De siste få årene har gitt oss flere nye og lite invasive metoder for undersøkelse av tynntarmen. Endoskopisk kan nå hele GI-traktus visualiseres, og nye UL-, MR- og CT-teknikker gir både en luminal fremstilling og på grunn av tverrsnittsegenskaper også en fremstilling av veggtykkelse og forandringer ekstraintestinalt. I mange tilfeller vil en kombinasjon av bildefremstilling og endoskopi være nyttig. Når det gjelder okkult gastrointestinal blødning står endoskopisk utredning sentralt, og ballongassistert enteroskopi muliggjør også behandling av blødningskilder i tynntarmen ●

Humira «Abbott»

Immunsuppressivt middel.

ATC-nr.: L04A B04

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sist endret: 17.08.2010

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

Abbott
A Promise for Life

HUMIRA

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

... så livet kan gå videre

HUMIRA
adalimumab

078-Aug-HUM-10.THAU

Referanse: 1. HUMIRA SPC

Abbott
A Promise for Life

Akutt nyresvikt

Akutt nyresvikt er en alvorlig tilstand med høy mortalitet. Mye kan gjøres akutt for å forkorte sykdomsforløpet og hindre forverring til dialysekrevende nyresvikt. Rask diagnose og bestemmelse av etiologi er helt vesentlig for god prognose. Artikkelen omhandler kort årsaker til og behandlingen av akutt nyresvikt slik det kan fremstå for legen i akuttmottaket på et sykehus.

Aud Høieggen, Ullevål, Nyremedisinsk avdeling

Aud Høieggen

DEFINISJON OG KLASSIFISERING - RIFLE KRITERIER

Med akutt nyresvikt forstår vi et raskt fall i glomerulær filtrasjonsrate (GFR) over timer til dager. Syndromet karakteriseres av økning i serum kreatinin og urinstoff, samt forstyrrelser i elektrolytter, syre-base og væskebalanse. Definisjonen av akutt nyresvikt kan synes noe tilfeldig, den enkleste er en rask økning (vanligvis i løpet av den siste måned) i serumkreatinin på mer enn 50% eller en økning på mer enn 50µmol/L. Er kreatinin i utgangspunktet lav vil en økning på 50µmol/L være svært mye mens det vil være en beskjeden økning ved høyere utgangsverdier. Intensivleger og nyreleger fant i fellesskap ut at det var behov for en definisjon som var mer presis og som ikke bare så på kreatininstigning, men også på urinproduksjon. RIFLE kriteriene med stadieinndeling ble introdusert, og senere modifisert for å få med sluttresultatet som enten er tap av nyrefunksjonen over en viss tid eller terminal nyresvikt (Fig 1). Begrepet "akutt nyreskade" ble introdusert og man inkluderte også at forandringen måtte komme i løpet av 48 t (1-3).

Fordelene med RIFLE er at man nå har en felles definisjon av akutt nyreskade. Det har vist seg at de forskjellige nivåene har reell betydning i og med at de f.eks predikerer forskjellig risiko for død både på kortere og lengre sikt.

Uchino S og medarbeidere (4) har i en internasjonal multisenterstudie fra 2005 vist at prevalens av akutt nyreskade, definert som urinstoff >30 mmol/L og/eller oliguri <200 ml/12t var på 3.7% ved to intensivavdelinger med totalt

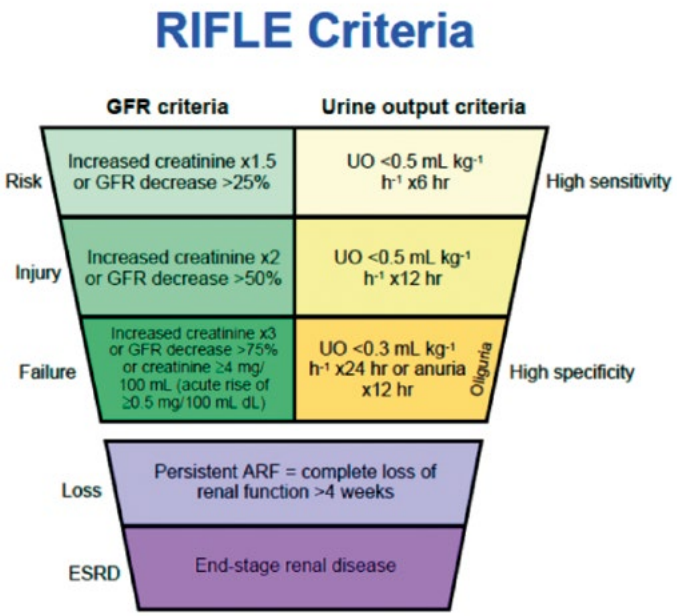


Fig 1. Definisjon av akutt nyreskade. Stadieinndeling av akutt nyreskade med sluttresultat. Fra Bellomo R et al, Crit Care.

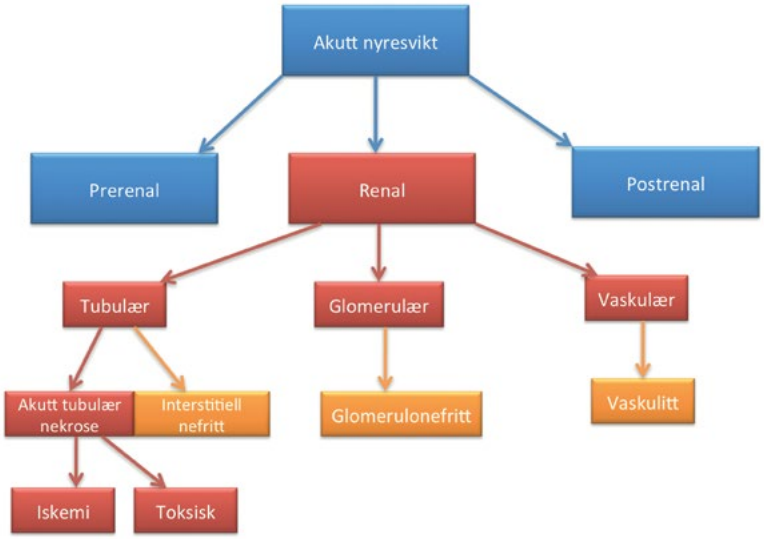


Fig 2. Skjematisk oversikt over årsaker til akutt nyreskade.

50 pasienter i Norge, noe lavere enn rapportert fra andre land. Mortaliteten ved akutt nyresvikt var på 62% i den samme studien. Mortaliteten har ikke bedret seg de siste tiår til tross for moderne medisinsk behandling. Dette kan bla skyldes at pasientene oftere er eldre og sykere enn tidligere.

PRE-INTRA-ELLER POSTRENAL NYRESKADE?

Den tradisjonelle oppdelingen av årsaker til akutt nyreskade i prerenal, renal og postrenal er hensiktsmessig (Fig 2). Behandlingen er svært forskjellig avhengig av hvor årsaken sitter. Akutt tubulær nekrose (ATN) er den viktigste årsaken til akutt nyreskade som oppstår i sykehus (nærmere 75%). Prerenale årsaker kommer på andre plass. Prerenal er den dominerende årsak utenfor sykehus, men vil kunne utvikle seg til ATN om den får stå lenge nok. Rabdomyolyse og postrenal nyresvikt er også hyppig. Primært renale årsaker som f.eks akutt glomerulonefritt er faktisk en sjeldnere årsak til akutt nyresvikt hos hospitaliserte pasienter.

PRERENAL ÅRSAK - INGEN STRUKTURELLE FORANDRINGER I NYREPARENKYMET

Prerenale årsaker til nyresvikt er sammensatte og kan skyldes volumdeplesjon, sepsis, hjertesvikt og medikamenter (tabell 1 og 2). Det typiske for en prerenal nyreskade er at det ikke foreligger noen strukturell skade av nyrene og at kreatinin normaliseres i løpet av 1-3 døgn som respons på volumereplesjon eller seponering av medikamenter. Det er som oftest normale urinfunn hvis det foreligger urin, men pasienten kan ha hematuri hvis vedkommende har blærekateter. Osmolaliteten er høy>500mOsm/$H_2$0 og fraksjonert natrium% i urinen <1. Man kan si at kroppen prøver å holde igjen salt og væske for å opprettholde sirkulerende volum, og samtidig indikerer det at tubulifunksjonen er bevart i motsetning til akutt tubulær skade.

$$\text{FENa, percent} = \frac{\text{UNa x PCr}}{\text{PNa x UCr}} \text{ x } 100$$

Tabell 1. Prerenal årsak til akutt nyresvikt

Volumdeplesjon • Blødning • GIT-tap • Renalt tap (osmotisk diurese) • Svært tap gjennom hud/slimhud	**Systemisk vasodilatasjon** • Medikamentelt • Sepsis
Nedsatt minuttvolum • Hjertesvikt • Hypoalbuminemi (3rd space)	**Farmakologisk årsak som påvirker autoregulering av nyregjennom-blødning eller glomerulær filtrasjon** • ACE-hemmere/AII antagonister • Hemmere av prostaglandinsyntese under gitte forhold: NSAID

Tabell 2. Skille prerenal fra renal årsak

Laboratorie-undersøkelse	Prerenal årsak	Renal årsak
Urea uforholdsmessig høy i forhold til kreatinin	Ja	Nei
Urinundersøkelse	Normal, kan se hyaline sylindre	Kornede sylindre, tubulusepitel
Natrium-ekskresjon i urin	Lav, <20 mmol/L	>50 mmol/L
FENa	<1%	>2%
Urinosmolaritet	Høy	

Det er viktig å huske at en *iskemisk akutt nyreskade* også kan oppstå hos pasienter med tilnærmet normalt blodtrykk (5). Eldre, hypertonikere, aterosklerotiske pasienter og pasienter med kronisk nyresykdom har forstyrret autoregulering og kan få fall i GFR ved systoliske blodtrykk som ikke åpenbart er så lave (100-115 mmHg). Mange slike tilfeller kan behandles raskt ved å gi volum, behandle infeksjon, stoppe NSAIDs, diuretika og antihypertensiva, spesielt hemmere av renin-angiotensinsystemet (RAAS). Pasienter med forstyrret autoregulering og pasienter med hjertesvikt er ekstra utsatte for fall i GFR ved bruk av NSAID, ACE hemmer og Angiotensin II antagonister, fordi glomerulært filtrasjonstrykk er avhengig av prostaglandin som vasodilatator i den tilførende arteriole (afferent) og konstriksjon av den fraførende arteriole (efferent) (Fig 3). NSAIDs kan man som oftest seponere. Derimot er hemming av RAAS av stor betydning ved f. eks. hjertesvikt. Det er da legens oppgave å instruere pasienten nøye og å stoppe med disse medisinene ved interkurrent sykdom eller ved annen fare for dehydrering. Kanskje ville vi kunne unngå mange sykehusinnleggelser med akutt nyresvikt og hyperkalemi hvis vi var flinkere til å informere pasientene våre om dette.

RENALE ÅRSAKER TIL AKUTT NYRESVIKT

Det som ikke er pre-eller postrenalt er renalt og kan skyldes skade og sykdommer i glomeruli, tubuli eller interstitiet. Den viktigste årsaken er ATN.

AKUTT TUBULÆR NEKROSE - VANLIGSTE ÅRSAK TIL AKUTT NYRESKADE

ATN er den vanligste årsaken til akutt nyreskade i sykehus. Prerenal nyresvikt kan utvikles til ATN hvis den får vedvare. ATN kan både være iskemisk og toksisk betinget (Fig 2). Aminoglykosider, røntgenkontrast og myoglobin kan forårsake toksisk ATN. Marginal oksygenforsyning kombinert med høye metabolske krav forklarer sårbarheten i tubulicellene (Fig 4). Rabdomyolyse er muskelskade med utslipp av myoglobin og ble første gang beskrevet av årvåkne leger under 2. verdenskrig. Årsakene kan være trykk- eller knusningsskade, toksisk eller kraftig fysisk aktivitet.

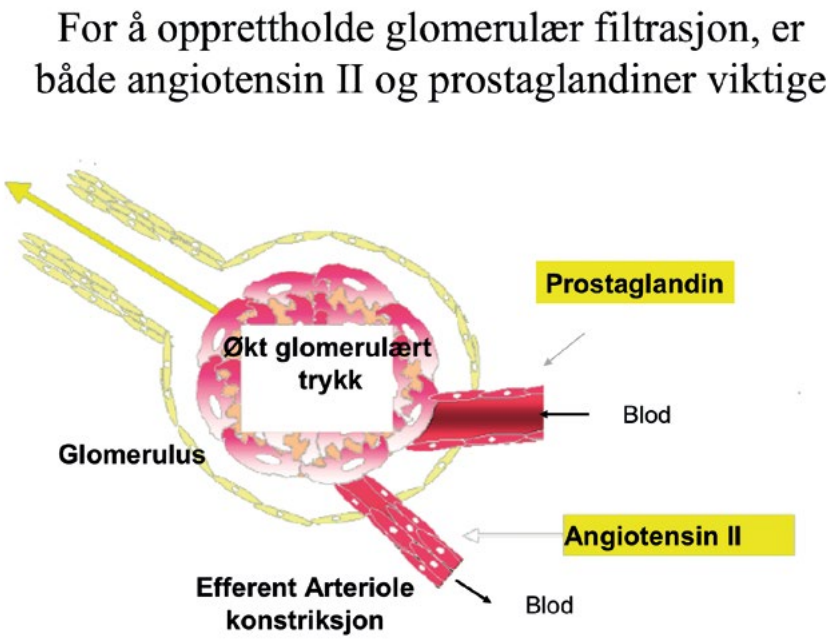


Fig 3. Betydningen av prostaglandiner og Angiotensin II for opprettholdelse av glomerulær filtrasjonshastighet.

Myoglobin danner pigmentsylindre som tetter igjen tubuli, i tillegg har det en toksisk effekt på tubulicellene. Risikoen for dette øker ved sur urin, derfor er det viktig å alkalisere urinen ved rabdomyolyse hvis CK > 10 000 U/L. Dialyse er bare indisert ved alvorlig nyresvikt. Myoglobin lar seg ikke dialysere med mindre man bruker filtre med store nok porer. Dialyse anbefales ikke i dag som forebygging, egne nyrer er mer effektive og det bør som sagt gis forsert alkalisk diurese. Når skaden er skjedd kan den ikke forebygges ved dialyse.

Et eksempel på akutt tubulointerstitiell nefritt som man alltid må tenke på ved akutt nyreskade er Nephropatia epidemica forårsaket av Hanta virus. Viruset overføres fra gnagere. Pasientene kan ha feber, nedsatt almentilstand, rygg og magesmerter, akutt myopi, oligurisk nyresvikt og trombocytopeni. I dag finnes det en hurtigtest for å påvise dette Puumalaviruset. Alle medikamenter kan i prinsippet også gi en interstitiell nefritt, så en god medikamentanamnese er viktig. NSAIDs, antibiotika, protonpumpehemmere er kanskje de vanligste i denne sammenheng.

Artikkelen omhandler primært akutt nyresvikt i en akuttmedisinsk sammenheng og omtaler derfor ikke renale årsaker som akutte raskt progredierende glomerulonefritter, vaskulitter eller hemolytisk uremisk syndrom (HUS) som er spesialistoppgaver for nefrologer. Den viktigste oppgaven til legen i akuttmottaket er å erkjenne nyreskaden, utelukke pre- og postrenale årsaker og rabdomyolyse og vurdere urinfunn hvis pasienten har diurese og rekvirere adekvate prøver inkludert ultralydundersøkelse av nyren med vurdering av nyrestørrelse, barkbredde og utelukkelse av hydronefrose. Urinmikroskopi er uvurderlig som diagnostisk verktøy i denne sammenhengen. Det er selvsagt også viktig å vurdere dialysebehov, hyperkalemi, andre elektrolytt-forstyrrelser, syre-base forstyrrelser og å konferere med nyrespesialist ved behov.

DET ER EN KUNSTFEIL Å OVERSE POSTRENAL ÅRSAK TIL AKUTT NYRESVIKT!

En tilstand det er utilgivelig å overse er akutt nyreskade forårsaket av obstruksjon. Spør om pasientens vannlatning, palpér blæra, bruk blærescanner, legg inn blærekateter om nødvendig og ta ultralyd av nyrene for å utelukke hydronefrose. Det er ikke mye som er mer takknemlig i medisinen enn å tømme pasienten for litervis med urin mens urinstoff og kreatinin raskt normaliseres.

ET NYRETROPONIN?

Er serumkreatinin en god markør på akutt nyreskade? Kreatinin stiger sent i forløpet. Den kan både over- og underestimere nyrefunksjonen og er kun en markør på filtrasjon i glomeruli, ikke på f.eks tubuliskade. Når GFR faller øker den tubulære sekresjonen og dette er også et forstyrrende element. Serumkreatinin er dessuten avhengig av pasientens væskebalanse. Andre markører som Cystatin C og neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) kan komme til å vise seg å være bedre. Cystatin C har en del av de samme manglene som kreatinin, men skal være mer sensitiv spesielt ved relativt høy GFR. Cystatin C anses også som en bedre prediktor for kardiovaskulær sykdom enn kreatinin. NGAL er lovende og kan påvises i økte mengder i pasientens urin og blod bare timer etter en iskemisk skade i nyrene. Kanskje vil det få samme betydning som troponin har ved hjerteinfarkt? Foreløpig er det ikke en rutinetest, men kan komme til å bli det.

> Den viktigste oppgaven til legen i akuttmottaket er å erkjenne nyreskaden, utelukke pre- og postrenale årsaker og rabdomyolyse og vurdere urinfunn hvis pasienten har diurese og rekvirere adekvate prøver inkludert ultralydundersøkelse av nyren med vurdering av nyrestørrelse, barkbredde og utelukkelse av hydronefrose.

BEHANDLING VED AKUTT NYRESKADE

Det er viktig å diagnostisere raskt og å komme tidlig til med behandling for å motvirke utvikling av " injury". Vi vet i dag at noe behandling som dopamininfusjon og diuretika ikke hjelper for nyreskaden. Rask målrettet væskesubstitusjon, opprettholdelse av filtrasjonstrykket med hjelp av pressor (noradrenalin) og seponering av alle potensielt nyreskadelige medikamenter vet vi er god behandling.

Når det gjelder nyreerstattende behandling ved akutt nyreskade er det som oftest dialyseindikasjon ved hyperkalemi (K^+ > 7 mmol/L), overhydrering som ikke responderer på diuretika og uttalt acidose. Ved overhydrering er det rimelig først å forsøke et støt med intravenøs sløyfediuretikum. Husk at man må øke dosen betydelig ved nedsatt GFR, kanskje opp til 250 mg furosemid per enkeltdose, men aldri mer enn 1000 mg/D. Det er ikke fastlagt noen absolutte grenser for kreatinin eller urinstoff når dialyse er absolutt indisert. De fleste nefrologer vil vel anbefale å starte nyreerstattende behandling hvis urinstoff overskrider 30 mmol/L. Typen dialyse ser ikke ut til å ha noen avgjørende betydning (6). Studier har vist at kontinuerlig behandling ikke er bedre enn intermitterende, men det siste ord er ikke sagt i denne debatten. På sykehus som har mulighet for kontinuerlig dialyse, vil det være et naturlig valg hos hemodynamisk ustabile pasienter, men andre metoder slik som *lang ekstendert intermitterende hemodialyse* kan også benyttes. Akutt peritoneal dialyse er også et meget godt alternativ, men brukes i dag mest hos barn ●

Referanser

1. Bellomo R et al (ADIQ Group) Critical Care, 8:R204-R212, 2004
2. Mehta RL et alCrit Care 2007;11: R31
3. Levin A et al. Am J Kidney Dis 2007;50:1
4. Uchino S et al, JAMA 294:813,2005
5. Abuelo JG et al N Engl J Med; 357: 797-807, 2007
6. Vinsonneau C, Lancet: 368:379, 2006

ATN- men sjelden at biopsi er aktuelt

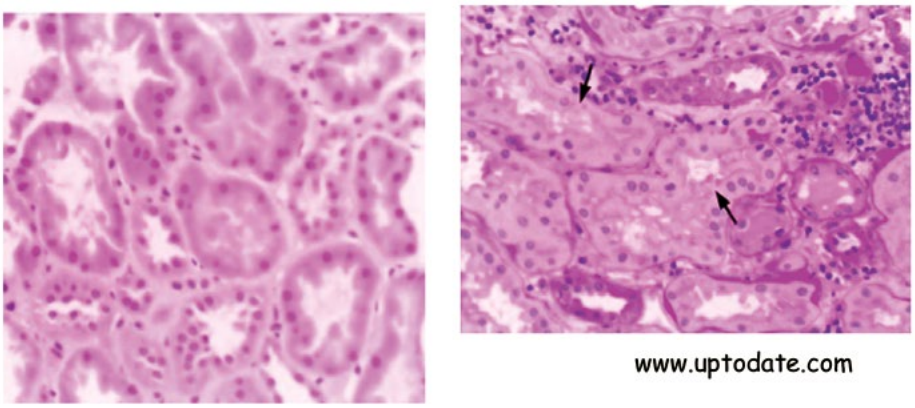


Fig 4. Tubulær dilatasjon og debris i lumen, ødem interstitielt, vakuolisering i tubulicellene.

Tap av børstesøm luminalt
Ofte sammenklemte tubuliceller
Nekrotiske tubulære celler?

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.

American College of Physicians (ACP) 2011

Som leger i indremedisin har vi behov for å holde oss faglig oppdatert. I år valgte jeg å reise til American College of Physicians (ACP) sin konferanse i indremedisin i San Diego i USA fra 5. til 9. april for å få en oppdatering. I denne artikkelen vil jeg fortelle om noen av mine opplevelser der.

Ole Kristian H. Furulund, Helsetilsynet i Oslo og Akershus/Helseavdelingen hos Fylkesmannen i Oslo og Akershus, Oslo

Ole Kristian H. Furulund

AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS

American College of Physicians (ACP) er en nasjonal organisasjon for indremedisinere i USA, som ble stiftet i 1915. Med sine 130 000 medlemmer er det den største fagmedisinske organisasjonen for spesialister i USA. Tilsvarende organisasjon i Norge, vil være Norsk Indremedisinsk Forening (NIF) med 1974 medlemmer i mai 2011.

ACP INTERNAL MEDICINE 2011

ACP sin konferanse i indremedisin ble i år holdt i San Diego i California i USA. Det tilsvarende i Norge, vil være Indremedisinsk Høstmøte. Forskjellen er at det på ACP i USA var over 6000 deltakere mot 150 – 200 på vårt årlige høstmøte i Norge. En viktig forskjell mellom USA og Norge når det gjelder faglige krav, er at man i USA må gjennomføre en meritterende undervisning og bestå prøver med visse mellomrom for å beholde sin spesialistgodkjenning. Dette, kombinert med det høye folketallet, bidrar nok sterkt til formatet på denne konferansen.

På konferansen var det deltakere fra hele USA og en rekke andre land i verden. I gangene kunne man høre de fleste språk.

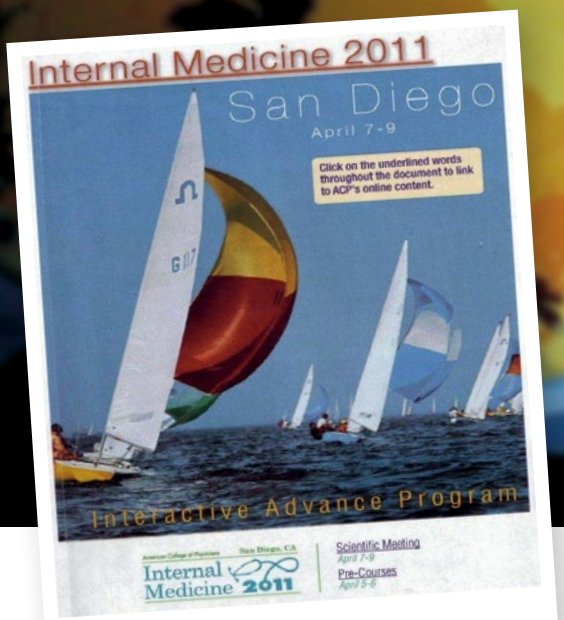
Ved ankomst fikk man utlevert program og adgangskort som gjorde det mulig å delta på de ulike begivenhetene. Selve konferansen ble holdt på San Diego Convention Center og ble arrangert i en bygning som kunne minne om en stor internasjonal flyplass. Man kan føle seg litt utenfor når man kommer til et slikt gigantarrangement, så jeg var glad for at jeg ikke reiste alene.

FORKURS I DIABETES OG KARDIOLOGI 5-6. APRIL 2011

Før selve ACP-konferansen åpnet, ble det arrangert såkalte forkurs over to dager. Det var flere kurs å velge blant, og hvert kurs var organisert som et dagsseminar. Jeg valgte å delta i kurs i diabetes og i kardiologi, som det jo stadig skjer spennende nyvinninger innenfor. Til hvert kurs fikk man utlevert et hefte med alle foredragene i, hvilket var meget praktisk.

Kurset i diabetes ble ledet av professor Harold Lebowitz, og tok bl.a for seg spørsmålet om fedmeoperasjonen gastrisk bypass bør brukes som "kur" for diabetes, hvilket medførte en del diskusjon. Videre gikk en lege som selv bruker interstitiell kontinuerlig glukosemåler kombinert med insulinpumpe gjennom hvem dette kan være egnet for. Han understreket at utstyret passer best for pasienter med vanskelig regulerbar diabetes mellitus type 1, og som har store blodsukkersvingninger og ikke merker når de får føling. Som kjent har disse pasientene økt risiko for dødsfall, som for eksempel på grunn av bilulykker. Han påpekte at pasienter, selv med bruk av insulinpumpe, er utsatt for det som kalles "insulin stacking" fordi kortidsvirkende insulin som brukes i insulinpumper, medfører at insulinets effekt vedvarer når man tar flere insulindoser etter hverandre. Han informerte om at det pågår et arbeid for å finne frem til ultrakortvirkende insulin, og at man håper på at dette kommer på markedet om noen år. Diabetessesjonen var meget spennende for meg, både som diabetiker gjennom 33 år, og som indremedisiner.

Foredragene som ble holdt innen kardiologi, synes jeg ikke fortalte så mye nytt sammenlignet med det jeg har lært om sentrale temaer som f.eks. akutt koronar syndrom (AKS). Det virket som om retningslinjene som brukes for slik behandling i Norge er ganske like de amerikanske, men jeg la særlig merke til viktigheten av å tenke på hvilken type stent man bruker til pasienter som innkommer med akutt hjerteinfarkt: Pasienter som man kjenner til av en eller annen grunn skal opereres i nær fremtid for eksempel pga kreftsykdom, bør ikke få medikamentavgivende stenter. Dette kan øke operasjonsrisikoen fordi pasientene trenger både Plavix og Albyl i minst et år etterpå. noe som kan medføre økt risiko for koronare hendelser når disse medikamentene seponeres før operasjon. Dette er nok kjent og selvfølgelig for alle som arbeider med PCI til daglig, men ingen selvfølgelig kunnskap for meg som indremedisiner og geriater. Når man sender en slik pasient til PCI, er det derfor et viktig poeng å informere mottakende lege om at pasienten venter på en planlagt operasjon.



Invitasjon til ACP

Artikkelforfatteren foran oppslagstavlen

ACP-KONGRESSEN 7-9. APRIL 2011

I de tre påfølgende dagene ble det holdt ca 170 ulike foredrag i form av 15 parallellsesjoner (jf bilde site 32).

Hele det indremedisinske feltet og nærliggende fagområder ble dekket, og arrangørene hadde fått tak i mange av de ledende ekspertene i verden. Hele opplegget var meget imponerende og lærerikt, men krevde at man på forhånd hadde valgt ut hvilke foredrag man skulle gå på.

Arrangørene delte foredagene inn i ulike kategorier:

- **Multiple Small feedings** of the mind, hvor eksperter innen fagfeltet gikk igjennom hvordan man løste vanlige, men vanskelige problemstillinger i pasientbehandlingen innen f.eks onkologi, infeksjonssykdommer og hematologi.
- **Clinical pearls**, som ble arrangert som en form for jeopardy, der man fikk utdelt responsknapper som man kunne besvare hva man mente var riktig å gjøre ift konkrete pasient kasustikker
- **Practitioners Morning Report**, der ledende fagpersoner ble presentert for utfordrende kasuistikker, slik at man kan lære hvordan de arbeider seg gjennom differensialdiagnoser og diskuterer terapeutiske behandlingsalternativer
- **Updates**, hvor ledende forskere gikk igjennom de viktigste vitenskapelige artiklene som ble presentert innen fagfeltet året før i generell indremedisin og subspesialitetene.
- I tillegg var det reserverte sesjoner hvor man kunne lære seg praktiske ferdigheter slik som f.eks oftalmoskopi for indremedisinere eller ultralyd av pasienten på sengeavdeling. Disse sesjonene kostet imidlertid ekstra penger og var fulltegnet lenge før jeg fikk meldt meg på slik at jeg dessverre ikke fikk gått på noen av disse.

LITT MER OM NOEN AV FOREDRAGENE

Hyponatremi v/professor Robert Schrier

Jeg er jo interessert i det meste i indremedisin – særlig nyre- og hjertesykdommer. Jeg gikk bl.a på forelesning om natriumforstyrrelser ved professor Robert Schrier, som har skrevet en rekke artikler om dette temaet, og dessuten er redaktør for Kidney and urinary tract, som jeg synes er et flott oppslagsverk i nyremedisin. Han tok bl.a for seg aquaporiner, potensiell bruk av Vasopressinreseptorantagonister ved SIADH, hjertesvikt og Chirrose hyponatremi. Han viste en fin utredningsalogoritme ved hyponatremi basert på sin artik-

kel om Body Water Homeostasis: Clinical disorders of urinary dilution and concentration fra Am Soc of Nephrol 2006; 17 (7): 1820-1832.

LEVERSYKDOMMER

Leversykdommer er er et stort og interessant fagområde som alle indremedisinere bør kunne en del om selv om man ikke arbeider ved en leverseksjon/gastroenterologisk avdeling. Jeg ville lære mer om dette slik at jeg gikk på foredragene om leversykdommer. Herfra vil jeg særlig fremheve en kasuistikkbasert tilnærming ved dr. John Poterucha fra Mayoklinikken, og et innlegg om laboratorieprøver og prosedyrer ved leversykdommer ved Editor-in-chief av hepatologiseksjonen på Uptodate, Saniv Chopra. Her ble det bl.a pekt på at:

- en grunn til forhøyet ALAT kan være tilfeldig forhøyelse (6,2 %) og at denne returnerer til normal når den blir kontrollert (35.7 % av tilfellene i NHANES-III) slik at det kan være viktig å bare kontrollere ALAT
- akutt hepatitt gir gjerne meget høye ALAT-verdier, og vanligvis symptomer og ofte icterus, mens kronisk hepatitt gjerne gir vedvarende lett forhøyet ALAT
- når leverprøvene er forhøyet over 5 x øvre referanseområde med symptomer, dårlig leverfunksjon eller risikofaktorer for leversykdom er det nødvendig med en umiddelbar evaluering, mens hvis leverprøvene er 3 – 5 x forhøyet, kan man gjenta leverprøvene ila 1 – 3 måneder, og hvis leverprøvene er mindre enn 3 x forhøyet kan man kontrollere leverprøvene ila 3 – 6 måneder
- paracetamol-intoksikasjoner er den vanligste årsaken til forhøyelse av aminotransferaser til over 5000 – men at man også kan se så høye (og høyere aminotransferaser) ved ischemisk hepatitt
- alkoholisk hepatitt er den vanligste årsaken til forhøyelse av aminotransferaser når ASAT er 2 ganger større enn ALAT så lenge begge er under 300
- ved forhøyet ASAT og ALAT (opptil 1000) kombinert med ALP-forhøyelse og smerter, tenk på choledocholithiasis
- typiske ALAT-forhøyelser vil være 40 – 150 ved ikke-alkoholisk steatose, ved alkohol 40 – 150, ved autoimmun hepatitt 200 – 1000, ved akutt viral hepatitt 500 – 2000 og ved kronisk hepatitt 40 – 200, ved andre medikamenter enn paracetamol 200 – 1500. Ved ALAT-forhøyelse over 5000 vil paracetamolindusert leverskade, ischemisk hepatitt og herpes hepatitt være mulige årsaker
- ved "uforklarlig" ALAT-forhøyelse tenk på muskelskade (kontroller CK), mangelsykdom på grunn av cøliaki (bestill TTG-antistoff), Addison sykdom (bestill kortisol) eller stoffskifte sykdom (bestill TSH)
- hepatisk elastografi gir et raskt og ikke-invasivt mål på stivhet i lever og dermed grad av leverchirrose og vil kunne være en verdifull måte å overvåke chirrose på så sant pasienten ikke er for overvektig eller har for mye ascites.

HIV-EPIDEMIEN I USA

Et av de mest urovekkende foredragene ble holdt av dr. MA Horberg og dr. M Gandhi, og var om HIV. Det var særlig skremmende å få vite at 1 amerikaner blir smittet av HIV hvert 9. minutt (!) og at utbredelsen av HIV er like høy i New York som den er i Cape Town i Sør-Afrika (!) I USA regnet man med at ca 1,1 millioner mennesker har HIV og at 42-59 % av dem som har HIV, ikke blir behandlet, samt at 21 % ikke vet at de har det. 31 % av smitteoverføringen er blant heteroseksuelle. 25 % av pasientene er kvinner (på verdensbasis er det 50 %), og 50 % er fargede. 27 % av de HIV-positive i USA er over 50 år. Man må med andre ord ikke glemme at mange av de som er HIV-positive er kvinner, er over 50 år og er heteroseksuelle, og at det er forholdsvis mange flere fargede og latino som får HIV enn hvite.

Det var også interessant å høre at levetiden blant HIV positive har økt fra 6 måneder til 12 år fra de første anti-retrovirale medisiner til moderne HAART-behandling. Det ble også vist til president Obamas primære målsetting i forhold til HIV, der særlig betydningen av økt HIV-testing ble fremhevet for å oppdage udiagnostiserte tilfeller. Også betydningen av å tilby lik tilgang på helsetjenester er et mål, slik at pasientene sikres adekvat behandling når diagnosen først er stilt.

10 PÅ TOPP MEDISINFEIL

Når man jobber som assisterende fylkeslege, blir man mer og mer opptatt av hvordan uheldige hendelser inntreffer og hvordan sykehus og leger bør jobbe for å unngå at slike hendelser inntreffer. Et av de best besøkte foredragene, var om de 10 vanligste potensielle medisinfeilene. Foredraget ble holdt av klinisk farmakolog Douglas S. Paauw. Mange av disse vanlige feilene går på manglende oppmerksomhet angående mulige interaksjoner ved foreskrivning av medisiner. I Norge kjenner jeg ikke til at slike interaksjoner har medført rettssaker mot leger, men i USA virket det som om det forekom. I den sammenheng vises til eget medikamentquiz (se neste side)

LITT MER OM LIVET I SAN DIEGO

Byen San Diego har 1,2 millioner innbyggere og er den nest største byen i California. Byen ligger i Sør-California; like ved den meksikanske grensen; like ved Stillehavet. Opprinnelig var byen spansk (derav navnet) og ble senere en del av Mexico. Først i 1850 ble byen en del av USA da California ble en del av USA.

San Diego er hovedbasen for Stillehavsflåten. University of California med sitt tilknyttede Medical Center, har gjort området til et forskningssenter i bioteknologi. Samboeren min og jeg bodde på Omni Hotell som ligger like ved kongressenteret

der ACP fant sted. Havnen lå like nedenfor kongressenteret, så det var kort vei for å spise lunsj i hyggelige omgivelser.

San Diego har også en fantastisk zoologisk hage med et utall ulike arter deriblant dyret på bildet nedenfor. Vet du hva slags dyr det er, og hvilket dyr som er dens nærmeste slektning? (se fasit under bildet).

Vi besøkte også Sea World, som var fantastisk for både store og små med delfinshow, store saltvannsbasseng med en rekke ulike rokker, sjøhester, haier mv. Disse to opplevelsene var nesten i seg selv verdt hele turen – særlig når de kombineres med noe nyttig og lærerikt som ACP.

KONKLUSJON

Alle foredragene jeg gikk på ble holdt av ledende eksperter innen fagfeltet og holdt høy klasse. I hele tatt var ACP 2011 en meget imponerende faglig begivenhet, som jeg kan varmt anbefale til alle indremedisinere ●

Okapi, i slekt med giraffen. Fra zoologisk hage i San Diego.

Delfinshow på Sea World.

MEDIKAMENT-QUIZ

Se om du kan besvare nedenstående spørsmål og jamfør senere fasit:

1) Kan du foreskrive Imigran til en pasient som også bruker Citalpram 20 mg x 1? Evt. hvorfor/hvorfor ikke?

2) Kan du foreskrive Cialis til en pasient som også bruker Omnic? Hva med Carduran?

3) Hvilke antibiotika bør du ikke kombinere med Marevan?

4) Kan bruk av Paracet endre INR?

5) Hva er det risiko for ved kombinasjon av Simvastatin og Cordarone?

6) Hvilket antibiotika bør du ikke kombinere med Simvastatin?

7) Hvilket vanlig fødemiddel bør unngås ved bruk av Simvastatin?

8) Kan Trimetoprim medføre hyperkalemi hos en pasient med kronisk nyresvikt som også bruker Spirolacton, Ramipril eller Renitec?

9) Er det risiko for redusert opptak av jern og kalsium og økt risiko for clostridium difficile infeksjon ved bruk av protonpumpehemmere?

10) Hvor vanlig er det at bisfonfonater medfører muskelsmerter?

FASIT - MEDIKAMENT-QUIZ

1) Kombinasjon av triptaner og SSRI kan medføre risiko for serotinergt syndrom. Men risikoen for dette er eksteremt liten hvis kun triptan og lavdose SSRI. Dersom man legger til et annet medikament til disse slik som f.eks linezolamid eller tramadol kan imidlertid serotinergt syndrom utløses.

2) PDE5-hemmer kombinert med alfablokker kan medføre økt risiko for lavt blodtrykk. Men studier tyder på at du trygt kan kombinere Tamsulosin med Tadalafil uten risiko for lavt blodtrykk. Bruk av Carduran kombinert med Tadalafil vil imidlertid være risikofullt.

3) Antibiotika som trimetoprim-sulfa og erytromycin interagerer med warfarin slik at metabolismen av warfarin reduseres og INR øker. Klaritromycin, Azitromycin og quinoloner kan også medføre det samme – spesielt hos eldre som bruker flere medikamenter samtidig. Man bør derfor være varsom med å kombinere disse medikamentene. I tillegg er det med erytromycin og quinoloner økt risiko for resistensutvikling.

4) Vanligvis kan Paracet kombineres med Marevan. Men ved doser av paracetamol på 4 – 6 gram (maks til over maks dose) kan det medføre at INR øker.

5) Kombinasjon av Simvastatin og Cordarone kan medføre økt risiko for rhabdomyolyse. Man bør være oppmerksom på dette.

6) Erytromycin bør unngås ved bruk av Simvastatin da det gir økt risiko for rhabdomyolyse.

7) Grapefruktjuice bør ikke kombineres med Simvastatin pga økt risiko for rhabdomyolyse.

8) Ja - Trimetoprim kan medføre hyperkalemi hos en pasient med kronisk nyresvikt som også bruker Spirolacton, Ramipril eller Renitec pga at Trimetoprim fungerer på samme måte som amiloride; et kalium sparende diuretikum og reduserer kaliumutskillelsen i urin med 40%

9) Ja, det er risiko for redusert opptak av jern og kalsium og økt risiko for clostridium difficile infeksjon ved bruk av protonpumpehemmere.

10) Studier tyder på at muskelsmerter forekommer hos ca 5% av pasientene som bruker bisfosfonater og dette gjelder særlig de som bruker en gang ukentlig dosering.

Young Internist Group – Vårmøtet 2011 i Bukarest

Young Internist Group (YIG) har en kort historie og ble offisielt opprettet i 2010 i Oslo (Asker). Tanken bak å ha en organisasjon for yngre indremedisinere i Europa strekker seg derimot tilbake til 2005. EFIM vedtok å støtte organisering av YIG i Istanbul i 2009. Monica Bivol har vært Norges representant i styret til YIG fra 2009, og i år har Erik Olsen også blitt representant.

Erik Olsen*1, Monica Bivol 2. (1) Medisinsk avdeling, Sykehuset Innlandet, Lillehammer (2) Nyreseksjonen, Akershus Universitetssykehus

Erik Olsen

Lenka Bosanska helt fremst i bildet, sammen med Monica Bivol. Erik Olsen bakerste rad, nummer en i fra høyre.

Norske utdanningskandidater i Indremedisin har fått sin egen fagmedisinske forening – Norske Yngre Indremedisinere (NYI). Vi er en underforening av Norsk indremedisinsk forening, og er samtidig deres representanter i YIG. I Norge er vi i overkant av 600 utdanningskandidater i Indremedisin (1). Erik Olsen, Sykehuset Innlandet, Lillehammer, er gitt vervet med å være leder for Norske Yngre Indremedisinere (NYI) de første årene. I løpet av året vil alle utdanningskandidater i indremedisin motta informajon om NYI.

EFIM er en paraplyorganisasjon for nasjonale indremedisinske foreninger i Europa – European Federation of Internal Medicine (EFIM), som representerer mer enn 30 000 indremedisinere i Europa (2).

Young Internist Group består av unge leger fra 25 forskjellige europeiske og noe få ikke-europeiske land (Russland, Israel, Algerie, Marocco), og antall medlemsland har økt raskt. YIG har to møter årlig i nært samarbeid med EFIM, og med aktivitet i hvert medlemsland sine nasjonale organisasjoner mellom disse møtene.

Årets vårmøte ble arrangert i Bukarest 18. og 19. mars i år på Athenee Palace Hilton. En av hovedtemaene var valg av ny leder for YIG, etter at Roger Duckitt, England, gir seg etter ett år. Lenka Bosanska fra Tjekkia ble valgt til ny leder. Hun har vært en av grunnleggerene av YIG siden 2005, og har vært sekretær for YIG siden 2009. Hun leder også Yngre Indremedisinere i Tjekkia og jobber for tiden i Berlin.

Et emne av stor interesse var European Journal of Internal Medicine (EJIM) som blant annet oppmuntrer yngre indremedisinere involvert i forskning, til å publisere resultatene. Elsevier som publiserer er rekke tidskrifter, inkludert EJIM, har kontaktet YIG for å starte et samarbeid. De ønsker å etablere en Europeisk Video Journal, med utdanning som hovedmål, innenfor tema av interesse for unge indremedisinere. Multimedia vil være sentralt i en utdanning av høy kvalitet, og man vil kunne tilby opplæring i ultralyd, klinisk undersøkelse og andre praktiske prosedyrer. YIG vil være ansvarlig redaktør, ha sin logo med, og det hele vil få et navn som reflekterer at YIG har redaksjonelt ansvar. Alexis Muller Marbach, som representerer Tyskland i YIG, er i forhandlingsmøter med Elsevier, og vil ved neste møte i Aten legge frem resultatet av forhandlingene.

Det ble også presentert status av prosjekter i regi av YIG. CDIME (Common Diagnoses in Internal Medicine in Europe) 2009 er nå publisert (3). Det ble også informert om European VTE Survey (Venous Thromboembolism). VITAE studien hadde som mål å finne den virkelige byrden av venøs-trombo-embolisme i Europa, i forhold til sykelighet, dødelighet og kostnader (4). Man har blant annet vist at venøs-trombo-embolisme tar flere liv i Europa enn brystkreft, prostatakreft, HIV/AIDS og trafikk ulykker til sammen.

Monica Bivol holdt et innlegg om Norsk indremedisinsk forening, YLF og legeforeningen. Norge sine tradisjoner med arbeid for yngre leger vakte oppsikt og respekt. Dessuten bemerket hun at Norge har bidratt sterkt med en artikkel i EJIM, om spesialiteten indremedisin sin status i Europa. Her var hovedforfatter Stephen Hewitt, Oslo Universitets-

I løpet av kvelden fikk vi oppleve en mesterlig fremføring av Rumensk fløytetradisjon og sang.

sykehus/Aker, sammen med andre unge indremedisinere i fra 7 forskjellige land (5).

Bivol brukte også møtet til å introdusere starten på arbeidet med en database for utdanningskandidater i Europa som driver med forskning. Formålet er å bedre kommunikasjonen og bidra til utvikling av internasjonale forskningsgrupper. EFIM arrangerer også et 3 dagers forsker seminar hvert år i Paris. Det er 15 plasser tilgjengelig for yngre indremedisinere som driver med klinisk forskning. I år blir skolen organisert i perioden 17 til 19 Oktober. Deltagerne får alle utgifter dekket av EFIM.

EFIM har 6 forskjellige arbeidsgrupper som pågår og medlemmer av YIG ble oppfordret til å involvere seg i disse gruppene. Man kan velge mellom Faglige spørsmål, Kompetanse, Vitenskapelig komitè, Sjeldne sykdommer, Kvaliteten av omsorg og Utvekslingsprogram.

Arbeidsgruppen for kompetanse har over en periode på noen år samlet inn informasjon om arbeidsforholdene og veien til spesialiteten indremedisin. Oversikten inneholder informasjon fra alle medlemslandene i EFIM. Mark Cranston fra England og som arbeider i Cambridge, presenterte resultatene. En av konklusjonene så langt er at forholdene i de enkelte land forandrer seg så raskt, slik at dataene kun er korrekte for den perioden innsamlingen pågikk. Resultatene vil bli publisert i European Journal of Internal Medicine, fordelt over flere artikler.

Arbeidsgruppen for sjeldne sykdommer jobber for en bedring av kunnskapen om disse sykdommene i Europa. Gruppen ledes av professor Maria Domenica Cappellini og førsteamanuensis Lorenzo Dagna fra Italia. Definisjonen på en sjelden sykdom varierer, men i ifølge European Commission on Public Health, betyr det en sykdom med prevalens mindre enn 1 av 2000 mennesker (6). Det er anslått at det finnes mellom 5000 – 80000 sjeldne sykdommer, og som tilsvarer at mellom 27 – 36 millioner mennesker i landene som er medlem av EU (7).

European Summer School of Internal Medicine har blitt flaggskipet til EFIM (8). Norsk indremedisinsk forening har siden 2007 sendt representanter hvert år. Skolen arrangeres nå i Brighton under ledelse av Chris Davidson. Nytt av året er at det for første gang også ble arrangert en vinterskole i Saas Fee i Sveits. Vinterskolen var også en kjempesuksess med deltakere fra hele verden, og det ble derfor enstemmig vedtatt og fortsette med både vinter og sommerskole fremover.

Vårmøtet i Bukarest 2011 ble avsluttet med bankett på Cotroceni slottet, et symbol på Romanias identitet før den komunistiske epoken. Slottet ble bygget mellom 1893- 1895 av den franske arkitekten Paul Gottreau, og var kongelige residence for Kong Ferdinand og dronning Maria og deres etterkommere frem til 1944. Etter andre verdenskrig ble kongedømmet Romania en sosialistisk republik og komunistene tok over. Diktatoren Ceauşescu startet restaureringen, men fikk aldri se det ferdig. I dag er slottet et museum, og benyttes til arrangementer ved spesielle anledninger.

Neste møte for Young Internist Group blir i Oktober 2011 i Athen. Det vil bli i sammenheng med The 10th EFIMcongress, 5-8 Oktober. Det ble stimulert til at leger i spesialisering skulle delta, ved senke å prisen for tidlig påmelding til 180 Euro for unge indremedisinere. Som ved tidligere EFIM kongresser har YIG har fått plass i programmet med "A young internist day".

Tel-Aviv vant avstemningen om å få arrangere EFIM/YIG vår-møte i 2012, rett foran Helsinki ●

Kalender

4.-9. Sept 2011	ESIM Summer School, Brighton, UK
5.-8. Okt 2011	10th EFIM Congress, Young Internists Day, YI Assembly Meeting, Athens, Greece
17.-19. Okt 2011	Clinical Research Course, Paris, France
3.-4. Nov 2011	Indremedisinsk høstmøte.
15.-21. Jan 2012	ESIM Winter School, Saas-Fee, Switzerland
Mars 2012	Administrative Council Meeting, YI Assembly Meeting, Tel-Aviv, Israel

Referanser

1. SERUS 2008. http://www.serus.no/serus/welcome.gan
2. UEF Carcassi, JWF Elte, C Davidson , History of (Young) AEMI(E) and the EFIM. Eur J Int Med 2007; 18: 26-30.
3. Roger D, Runolfur P, Lenka B, Lorenzo D, Mine DT, Moshe V; CDIME group. Common diagnoses in internal medicine in Europe 2009: a pan-European, multi-centre survey. http://www.ejinme.com/article/S0953-6205(10)00133-0/abstract
4. http://www.medicalnewstoday.com/releases/30841.php
5. Stephen Hewitt, Frauke Weidanz, Hans Westgeest, Ieva Ruza, Hana Ciferska, Florian Pasquet, Soile Salomäki and Erik Olsen. European School of Internal Medicine (ESIM) in Brighton: Experiences and reflections. Eur J Int Med 2011; 3: 238-240.
6. http://ec.europa.eu
7. http://www.rhn.org.uk
8. http://www.esim2011.org/
9. http://www.esim2011.ch/

Intervju med Roger Duckitt

Roger Duckitt har vært med i Young Internist Group siden 2007 og har vært formann i styret det siste året. Han vokste opp og ble utdannet i Sør-Afrika, og han arbeider nå i England som spesialist i "acute medicine".

Erik Olsen*1, Monica Bivol 2. (1) Medisinsk avdeling, Sykehuset Innlandet, Lillehammer (2) Nyreseksjonen, Akershus Universitetssykehus

Erik Olsen

Hvorfor har Young Internist Group (YIG) vært suksessfull og vokst så raskt?
En av hovedårsakene er det nære vennskapet mellom representanter fra ulike land. Vi møtes to ganger i året, og vi møtes som gode venner - så vel som medisinske kolleger. Dette påvirker måten vi arbeider og gjør oss mer effektive.

Mellom møtene har vi jevnlig kontakt via e-post og telefonmøter. I tillegg er de som jobber med YI svært dedikerte i arbeidet sitt, og bevisste på fremgang. Dette er viktig, fordi det betyr at vi hele tiden klarer å holde momentum, som er avgjørende for suksess.

I tillegg har vi veldig god støtte og tett samarbeid med de nasjonale representantene i EFIM, og spesielt med styret i EFIM.

Som avtroppende styreleder, hvilke meninger har du om de viktigste målene de neste årene?
Et sentralt mål er å opprettholde momentum og øke antall medlemsland i styret til YIG. Det er viktig at vi forbedrer kommunikasjonslinjene med dem som vi representerer. Vi ønsker ikke å være en gruppe som sitter bak lukkede dører og diskuterer spørsmål, men heller å representere indremedisinere i Europa og arbeide for dem. Dette krever tettere samarbeid av hver av de nasjonale YIG representantene, og også av EFIM medlemmer.

I tillegg til dette utvikler vi oss på et faglig og vitenskapelig nivå, med samarbeid om en serie artikler som ser på de faktiske arbeidsforholdene for unge indremedisinere i Europa. På denne måten kan vi være en stemme for unge leger over hele Europa.

Roger Duckitt i midten foran. Erik Olsen bak og nr 2 fra venstre.

Det hele kommer ned til å være så representative som mulig for unge indremedisinere.

Hvorfor bør en ung indremedisiner i Norge være interessert i Young Internist Group?
Hver utdanningskandidat i en medisinsk spesialitet vil se hvordan denne gruppen fremhever den virkeligheten vi alle står overfor hver dag. Vi har alle oppdaget at vi deler de samme utfordringene, bekymringer og suksesser som alle andre i våre travle arbeidsliv. Vi vet alle hvordan det føles å aldri ha nok tid for alt arbeidet, å være underbemannet, aldri ha tid til å spesialisere seg i fag, for lange arbeidsuker, osv.

Vi jobber med disse spørsmålene. Vi er sammen om dette. Ved å dele ideer og erfaringer finner vi måter å gjøre ting bedre og raskere, og skaper vennskap på samme tid.

For de som ønsker å være involvert er det en mulighet til å være en del av dette gjennom EFIM sine sommer og vinter skoler, EFIM Kongresser og ved å ta kontakt med de norske representantene i Young Internist Group ●

Multidisiplinær behandling og rehabilitering ved Dødehavet

Dødehavsklinikken ble etablert i 2004 for å gi norske pasienter med ulike kroniske sykdommer mulighet til multidisiplinær rehabilitering ved Dødehavet. Til nå er omlag 1000 norske pasienter hjulpet tilbake til et aktivt liv og god livskvalitet. Oppfølging etter hjemkomst viser redusert behov av helsetjenester og medisiner. Mange er tilbake i arbeid etter langtidssykmelding og uføretrygd.

Marco Harari (MD) , DMZ Medical Center, Lot Spa Hotel , Ein Bokek.
Elisabeth Dramsdahl (MD), Det Norske Rehabiliteringssenteret, Dødehavsklinikken

Elisabeth Dramsdahl

DET NORSKE REHABILITERINGS-SENTERET DØDEHAVSKLINIKKEN

Det Norske Rehabiliteringssenteret er tilknyttet Deutsches Medisinische Zentrum (DMZ) Medical Center, Ein Bokek. Marco Harari som er knyttet til The Hebrew University, Jerusalem og Ludwig Maximilian Universitet, Munchen er medisinsk direktør ved DMZ Medical Center. Han står bak en rekke studier og internasjonale publikasjoner. Med sitt internasjonale spesialistteam, mottar DMZ pasienter fra hele verden. Tyskland, Østerrike og Danmark har behandlingen som en del av sitt offentlige helsetilbud til befolkningen.

I løpet av 8 år er det utviklet et spesielt behandlingskonsept for norske pasienter. Med vitenskapelig dokumenterte behandlingsmetoder, mottar pasientene individuelt tilpasset multidisiplinær rehabilitering. Gjennom tre ukers intensivt program ivaretas samtidig både fysiske og psykiske plager, i tillegg til de psykososiale utfordringene. Medisinsk klimabehandling er en integrert del av det spesialiserte behandlingstilbudet og øker effekten av dette. Behandlingen kvalitetssikres og resultatene dokumenteres gjennom Dødehavstiftelsens kontinuerlige datainnsamling.

Et norsk og internasjonalt fagteam med ulik profesjonsbakgrunn arbeider sammen med den enkelte pasienten, for å sikre individuell tilrettelegging og veiledning. Med fokus på pasientens eget ansvar, ressurser og aktive deltagelse, hjelpes den enkelte til å mestre sine plager og utfordringer. I et nært samarbeid med fastlege, primær- og spesialisthelsetjeneste, NAV og arbeidsgiver, blir pasienten aktiv deltager i sin egen rehabiliteringsprosess. Ved avreise mottar alle en epikrise til fastlegen. Denne inneholder blant annet de ulike faggruppenes vurdering av den enkeltes fysiske, psykiske og psykososiale utfordringer og ressurser, samt forslag til videre rehabiliteringsplan etter hjemkomst.

Det tilstrebes en høy kvalitet på rehabiliteringstilbudet og pasientens behov og forventninger ivaretas i et helhetlig perspektiv. Rehabiliteringssenteret ved Dødehavet drives i samsvar med gjeldende norske krav og retningslinjer.

Pasientene som behandles ved Dødehavsklinikken, tilhører hovedsakelig fire kategorier:

- Muskel- og skjelettlidelser: revmatologiske sykdommer, osteoartritt, artrose, fibromyalgi og kronisk muskelsmertesyndrom
- Kronisk utmattelsessyndrom
- Hudsykdommer: psoriasis, atopisk dermatitt, vitiligo, mycosis fungoides o.a
- Lungesykdommer: KOLS, astma, cystisk fibrose

Fastleger fra hele Norge henviser i økende antall pasienter til behandling ved Dødehavsklinikken. Hovedtyngden er mennesker med kroniske muskel- og skjelettlidelser og kronisk utmattelsessyndrom. Mange har somatiske og psykiske tilleggslidelser.

MEDISINSK KLIMABEHANDLING VED DØDEHAVET

Dødehavet, eller Saltsjøen som er det egentlige navnet, danner den internasjonale grensen mellom Jordan og Israel og ligger i hjertet av den Syrisk-Afrikanske Riften i en ørken 420 meter under havoverflaten, på jordas laveste punkt. De unike klimatiske forholdene har gjennom 4000 år vært kjent for sine helsebringende egen-

Table A. Climatic factors at the Dead Sea area

		Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec
Average Max. Temp.	C°	20	22	25	29	34	37	39	38	36	32	27	22
Average Min. Temp.	C°	11	13	16	20	24	27	28	29	27	24	18	13
Average Delta Temp.	C°	9	9	9	9	10	10	11	9	9	8	9	9
Mean Relative Humidity	%	43.5	48.9	40.9	39.5	34.5	38.5	37.2	40.3	42.6	45.8	42.1	46.2
Average Dead Sea Water Temp.	C°	20	18	21.5	24.5	33	34	35	35	33.5	32	25	22

Resepsjonen på klinikken.

skaper. De siste 50 år er her drevet både forskning og medisinsk behandling av pasienter fra hele verden.

Blant de spesielle klimatiske faktorene (Tabell A og B), finnes en unik stråling fra solen. Effektiv filtrering gjennom 400 meter ekstra atmosfære, mineralaerosol dis, samt ozonlaget, reduserer intensiteten av UVA og UVB stråling. Mange års dataregistrering viser at Dødehavsområdet, til sammenligning med andre lokalisasjoner, har redusert UVB stråling (15%) under bølgelengde 310 nm og redusert UVA stråling (5%). Dette muliggjør en sterkere soleksponering med mindre risiko for solforbrenning og utvikling av cancer (1).

Dødehavsområdet har verdens høyeste barometertrykk, noe som forklarer luftens høye oksygentetthet, som er 6-8% høyere enn ved sjønivå. Beliggenheten i et ørkenområde, gir konstant høy temperatur og tørr luft året rundt, med mer enn 330 soldager og årlig nedbørsmengde mindre enn 45 millimeter. Gjennom fordampning fra sjøen, er luften rik på mineralaerosoler, som blant annet magnesium og brom. På grunn av minimal vegetasjon og forurensing, er luften relativ fri for pollen og allergener (2). Selve Dødehavet inneholder vann med høy konsentrasjon av mineralsalter og en uvanlig saltsammensetning. Termominerale kilder er lokalisert i området, som dessuten er kjent for sitt svarte mudder i sjøbunnen. Anvendelsen av disse naturlige faktorene i form av helioterapi, balneoterapi og peloterapi inngår i de terapeutiske protokollene for pasienter som behandles ved Dødehavet (3).
Kombinasjonen av den høye konsentrasjonen av mineralsalter, svart mudder, høyt barometertrykk, lav relativ luftfuktighet og høy temperatur, gjør Dødehavsområdet unikt i behandlingen av pasienter som lider av en rekke revmatologiske lidelser, inkludert inflammatoriske leddsykdommer, artrose, fibromyalgi og kroniske muskelsmertesyndrom. Behandlingen gir signifikant bedring i sykdomstilstanden hos de fleste pasientene og noen ganger full remisjon som kan vare flere måneder (4). Det er meget få kontraindikasjoner for behandling ved Dødehavet (5).

Straks etter ankomst gjennomgår pasientene en tverrfaglig undersøkelse for å kartlegge somatisk og psykisk status. Heretter settes opp et individuelt behandlingsprogram etter fastlagte protokoller.

MULTIDISIPLINÆRT REHABILITERINGSPROGRAM

Kronisk sykdom handler om sammensatte problemstillinger, hvor psykiske plager, i tillegg til de somatiske og psykososiale utfordringene, ofte gjør det vanskelig å komme i arbeid igjen. Behandling og rehabilitering må derfor være multidisiplinær.

Det norske tverrfaglige behandlerteamet med psykiater, psykoterapeut, spesialsykepleiere og fysioterapeut, samarbeider med det internasjonale tverrfaglige teamet og ulike legespesialister. Fra andre medisinske fag er representert spesialister i indremedisin, lungemedisin, reumatologi, dermatologi, almenmedisin, allergologi, og det er tilknyttet spesialister i nevrologi, ortopedi og fysikalsk medisin. Teamet er innlosjert i samme bygning som pasientene, noe som sikrer maksimal tilgjengelighet og oppfølging. Brukermedvirkning og aktiv deltakelse fra pasienten under hele oppholdet er vesentlig. Ved Dødehavsklinikken ”bygges helse”, med fokus på den enkeltes ressurser og muligheter med tanke på videre positiv utvikling etter oppholdet ved Dødehavet.

Behandlingstilnærmingen er forankret i en helhetlig og biopsykososial forståelsesmodell av kroniske lidelser. Rehabiliteringsprogrammet er basert på klassisk multimodal rehabilitering og evidensbaserte behandlingsmetoder. Kognitiv atferdsterapi har en sentral og veldokumentert plass i en multidisiplinær rehabiliteringsmodell (6). Den psykologisk-pedagogiske behandlingen bygger på kognitive teknikker og omfatter psykoedukasjon, stress- og smertemestring (individuelt og i grupper), i tillegg til psykososiale aktiviteter. Pasientene bevisstgjøres det kompliserte samspillet mellom ulike forsterkende og vedlikeholdende faktorer, og tilegner seg mer hensiktsmessige mestringsstrategier. Den fysikalsk medisinske behandlingsdelen bygger på gradert og tilpasset trening, fysioterapi og hydroterapi. Den fysiske aktiviteten er gradert og tilpasset den enkeltes syk-

Table B. Comparison of salt concentration of the Dead Sea

	Dead Sea water mg/L	Mediterranean Sea water mg/L	Dead Sea / Mediterranean Sea water	Ocean water mg/L	Dead Sea / Ocean water
Chloride	224,000	22,900	X 9.8	19,000	X 11.8
Magnesium	44,000	1,490	X 29.5	1,350	X 32.6
Sodium	40,100	12,700	X 3.1	10,500	X 3.8
Calcium	17,200	470	X 36.6	400	X 36.6
Potassium	7,650	470	X 16.3	390	X 19.6
Bromide	5,300	76	X 69.7	65	X 81.5
Total	338,250	38,106	X 8.9	31,705	X 10.7

domstilstand og kapasitet. Samtidig innlæring i avspenningsteknikker og kroppsbevissthet, gjør det mulig for den enkelte pasient å finne optimal balanse mellom hvile og aktivitet. Livsstyrketrening handler om egenmestring, og om å styrke kroppens og sinnets egne helbredende krefter. Det legges vekt på helsefremmende kosthold og livsstil, gjennom undervisning og individuell veiledning.

Ofte er søvnkvaliteten redusert og døgnrytmen forstyrret hos disse pasientene, slik at undervisning og personlig veiledning i søvnhygiene er viktig for mange. Timeplan med strukturert og forutsigbart dagsprogram er viktig redskap i regulering av døgnrytmen. I tillegg bruker pasientene et undervisningshefte med beskrivelse av behandlingsprinsippene og mange har nytte av å bruke dagbok.

Medisinsk klimabehandling med helioterapi, balneoterapi og peloterapi øker effekten av de øvrige behandlingsmodalitetene (7).

DØDEHAVSTIFTELSEN OG DØDEHAVSKONFERANSEN

Dødehavstiftelsen er en uavhengig ideell medisinsk organisasjon, etablert i Stavanger i 2008 som et nasjonalt, non-profit medisinsk forskningsinstitutt, med eget styre og vitenskapelig forskningskomite. Målsetningen er å bidra til at mennesker til tross for kroniske helseplager, kan leve et aktivt liv med god livskvalitet. Dedikert til multidisiplinær rehabilitering og klimabehandling, er formålet å styrke rehabiliteringstilbudet til norske pasienter. Vitenskapelig dokumentasjon og fagkonferanser i tillegg til utdanning og informasjon, er viktige deler av arbeidet. Dødehavskonferansen arrangeres hvert år i november, og er en ukes legekonferanse med fokus på multidisiplinær rehabilitering ved ulike kroniske sykdommer (www.dodehavstiftelsen.no).

KONTINUITET OG SAMHANDLING

Forekomsten av kroniske muskel- og skjelettlidelser er høyere i Norge enn i mange andre europeiske land, og utgjør en hovedårsak til arbeidsuførhet. Sterke smertestillende medisiner er vanligste "behandling" ved kroniske smerter og det er mangel på virksomme rehabiliteringstilbud. Kronisk sykdom handler om komplekse sykdomsbilder og store utfordringer, og krever flerfaglig og helhetlig vurdering og behandling, tilpasset den enkeltes behov. Rask tilgang til rehabiliteringstjenester er viktig for vellykket resultat. Forebygging, behandling og rehabilitering må gå parallelt. Dette krever samhandling, med allmennlegen som viktigste koordinator og pasienten som aktiv deltager i egen rehabiliteringsprosess. Et godt samarbeid med leger og fagmiljø i Norge, er viktig for å oppnå de gode langtidsresultatene etter rehabiliteringsopphold ved Dødehavsklinikken. For mange kronisk syke mennesker er oppholdet blitt et viktig vendepunkt i sykdomsutviklingen – og i livet, hvor pasientene kommer hjem med bedret fysisk og psykisk funksjonsnivå, nytt håp og nye mestringsstrategier til å kunne håndtere et liv med kronisk sykdom.

Medisinsk direktør Marco Harari,
DMZ Medical Center:
marco.harari@gmail.com

Overlege Elisabeth Dramsdahl,
Det Norske Rehabiliteringssenteret:
elisabeth@vitohelse.no

Stor takk til Prof. Emeritus Hugo A.Jørgensen, Universitetet i Bergen, for gjennomlesing av manuskriptet!

Referanser

1. Kushelevsky AP, Harari M, Kudish AI, Hristakieva E, Ingber A, Shani J. Safety of solar phototherapy at the Dead Sea. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 447-52.
2. The Dead Sea, a unique natural health resorts. Isr Med Assoc J 2006; 8(7):483-8 and Editorial.
3. Sukenik S, Abu-Shakra M, Kudish S, Flusser D. Dead Sea and Tiberias as health resort areas for patients suffering from different types of arthritis. Harefuah 2006 Feb; 145(2):117-22, 165.
4. Sherman G, Zeller L, Avriel A, Friger M, Harari M and Sukenik S. Intermittent Balneotherapy at the Dead Sea Area for Patients with Knee Osteoarthritis. IMAJ 2009 February: vol 12: 88-93.
5. Sukenik S, Flusser D, Codish S, Abu-Shakra M : The Dead Sea - a unique resort for patients with rheumatic diseases. Harefuah, 2010 Mar; 149(3):175-9,193.
6. Results of CBT in the world. Medline(1996-2006) Psych INFO, EMBASE (1980-2006) Cochrane library. Prins J, Stulemeijer et al, University Nijmegen, Netherland. Lancet 2006.
7. Harari M, Dramsdahl E, Shany S, Ingber A, Sukenik S: Increased Vitamin D Serum Levels Correlate with Clinical Improvement of Rheumatic Diseases after Dead Sea Climatotherapy. IMAJ 2011, vol 13.

Relevante artikler

8. Sukenik S, Flusser D, Codish S, Abu-Shakra M : Balneotherapy at the Dead Sea Area for Knee Osteoarthritis. IMAJ 1999; 1:83-85.
9. Codish S, Dobrovinsky S, Abu-Shakra M, Flusser D, Sukenik S : Spa Therapy for Ankylosing Spondylitis at the Dead Sea. IMAJ 2005; 7:443-446.
10. Sukenik S, Baradin R, Codish S, Neumann L, Flusser D, Abu-Shakra M, Buskila D : Balneotherapy at the Dead Sea Area for Patients with Psoriatic Arthritis and Concomitant Fibromyalgia. IMAJ 2001; 3:147-150.
11. Goldbart AD, Cohen A, Weitzman D, Tal A : Effects of Rehabilitation Winter Camps at the Dead Sea on European Cystic Fibrosis Patients. IMAJ 2007; 9:806-809.
12. Sukenik S, Abu-Shakra M, Kudish S, Flusser D. Dead Sea and Tiberias as health resort areas for patients suffering from different types of arthritis. Harefuah.2006 Feb; 145(2):117-22,165.
13. Karagulle Z, Dønmez A. Balneotherapy for fibromyalgia at the Dead Sea. Rheumatol.Int.2002 Mar; 21(5):210-1.
14. Buskila D, Abu-Shakra M, Neumann L, Odes L, Schneider E, Flusser D, Sukenik S. Balneotherapy for fibromyalgia at the Dead Sea. Rheumat.Int.2001 Apr; 20(3):105-8.
15. Neumann L, Sukenik S, Bolotin A, Abu-Shakra M, Amir M, Flusser D, Buskila D. The effect of balneotherapy at the Dead Sea on the quality of life of patients with fibromyalgia syndrome. Clin Rheumatol.2001; 20(1):15-9.
16. Wigers SH, Finset A : Rehabilitation of chronic myofascial pain disorders. Tidsskrift DnLf 2007 Mar1; 17(5) :604-8.
17. Lillefjell M, Krokstad S, Espnes GA : Prediction of function in daily life following multidisciplinary rehabilitation for individuals with chronic musculoskeletal pain ; a prospective study. BMC Musculoskletal Disorders 2007; 8 :65.
18. Ridder D, Greenen R, Kuijer R, Middendorp H : Review ; Psychological Adjustment to Chronic Disease. Lancet 2008; 372:246-55.

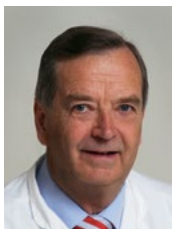
Dead Sea Research Center:
www.deadsea-health.org

Dead Sea and Arava Science Center:
www.deadseaarava-rd.co.il

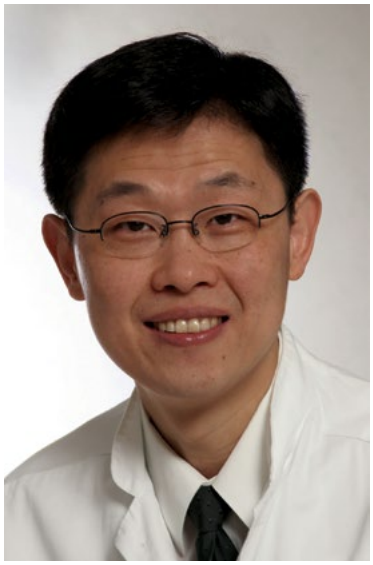
Kinesisk lege – veltilpasset i Norge

Overlege, førsteamanuensis dr. med. Jian Chen (f. 1965) er oppvokst i Kina og har sin grunnutdannelse fra Universitetet i Beijing. Han kom til Haukeland Universitetssykehus (HUS) i 1999. Det kan være av interesse å høre om hans bakgrunn, praktiske og vitenskapelige ferdigheter og tilpasning til norske forhold. Han har gitt verdifulle bidrag til utviklingen av elektrofysiologiske metoder og ablasjon som kommer norske pasienter til gode.

Ole-Jørgen Ohm, Bergen



Ole-Jørgen Ohm



Jian Chen

Hvordan foregår opptak til medisinerstudiet i Kina?

Jeg begynte medisinerstudiet i 1984 ved Det medisinske universitetet i Beijing 19 år gammel. For å komme inn ved et universitetsstudium i Kina må man bestå en opptaksprøve som er lik i hele landet. Ca 5 % av søkerne kom inn, men til medisinerstudiet var det langt strengere krav.

Undervisning og fagkrets i Kina og Norge

Det undervises stort sett i de samme fag som i Norge bortsett fra at det også undervises en del i tradisjonell kinesisk medisin, f. eks. akupunktur. Kliniske undersøkelsesferdigheter og hjerteauskultasjon tillegges stor vekt og EKG-tolkning er langt mer omfattende enn i Norge. Gruppeundervisning ledes av den samme lærer gjennom hele semesteret. Eksamen avlegges etter 6 års studium som i Norge. Under siste del av studiet må en som i Norge levere inn en særoppgave.

Videre utdannelse

Etter avsluttende eksamen velger man en spesialitet. Basisutdannelse i indremedisin foregår over en 5-årsperiode. Deretter kan man velge et spesialområde – for mitt vedkommende ble det kardiologi. Dette er ingen egen spesialitet, men man kvalifiserer seg gjennom å arbeide med subspesialiserte områder som elektrofysiologi, PCI eller kirurgi.

Medisinsk doktorgrad i Kina

Samtidig som jeg arbeidet som underordnet lege, arbeidet jeg med en klinisk doktorgrad. Dette kan sammenlignes med en D-stilling i Norge, men kravet i Kina er at man må fullføre doktorgraden i løpet av 3 år. Graden forsvares i åpen disputas for en komité bestående av 7 professorer. Etter at en har gjennomført doktorgradsprøven må en bestå en klinisk eksamen hvor eksaminasjonen foretas av de samme opponenter, men det er ingen prøveforelesning.

Doktorgrad og karrieremuligheter

Doktorgrad er obligatorisk for å få overordnet stilling ved en universitetsklinikk og for doktorgradsveiledning. Publikasjoner har stor betydning for faglig anerkjennelse, men disse blir lite referert internasjonalt pga språklige barrierer. For doktorgradsarbeidet og undervisningskvalifikasjoner mottok jeg 2 priser fra Helsedepartementet og Utdanningsdepartementet i Kina.

Universitetsklinikken i Nancy, Frankrike

På bakgrunn av mine faglige kvalifikasjoner og 4 år innenfor invasiv elektrofysiologi, ablasjon og pacemakerbehandling, ble jeg valgt ut til å delta i et utvekslingsprogram mellom Kina og Frankrike. I 1997 – 1998 arbeidet jeg i 15 måneder i Nancy, spesielt med ablasjon av atrieflutter, atrieflimmer og ventrikkeltachykardi.

Veien videre til fagmiljø i Norge

Dette kom ut fra et ønske om å gå ut og se verden og få mulighet til å utvikle meg videre faglig. Ved Hjerteavdelingen, HUS arbeidet jeg fra 1999 til 2004 som stipendiat og assistentlege. I 2004 disputerte jeg for dr.med. graden ved Universitetet i Bergen (UiB), med et arbeid om radiofrekvensablasjon av atrieflutter basert på studier fra Universitetsklinikken i Nancy og HUS. Deretter fikk jeg postdoktorstipend fra UiB. Fra 2006 ble jeg godkjent norsk spesialist i hjertesykdommer og indremedisin og arbeider nå som overlege ved Hjerteavdelingen, HUS og førsteamanuensis ved UiB.

Muligheter for videreutvikling av praktiske og vitenskapelige ferdigheter

Hjerteavdelingen, HUS disponerer i dag 2 moderne laboratorier hvorav det ene er magnetstyrt (figur), til behandling av tachyarytmier og har all nødvendig infrastruktur til videreutvikling av praktiske og vitenskapelige ferdigheter. Det har vært vanskelig å få rekruttert norske leger og hjelpepersonell til denne aktiviteten. Fagområdet har dessuten hatt altfor liten oppmerksomhet i Norge, men er nå i sterk utvikling. Det er viktig å rekruttere nye spesialistkandidater. Foruten å være veileder i hovedoppgaver for medisinerstudenter og mastergradsoppgaver er jeg for tiden veileder for to doktorgradsstipendiater som

Chen i aksjon

arbeider med problemer knyttet til ablasjon av atrieflimmer.

Klinikk og forskning i Kina og Norge

I Kina er det vanskelig å få midler til forskning, men svært god tilgang på legespesialister i elektrofysiologi, og konkurransen mellom disse er stor. Storbyene er godt utstyrt med laboratorier. Det er kort ventetid for å få utført ablasjonsbehandling, men egenandelen er høy og begrenser derfor antall pasienter som tilbys behandling. Som kjent er ventetiden for behandling i Norge altfor lang.

Krav til en god elektrofysiolog

I utgangspunktet er det vanskelig å bli en god elektrofysiolog. Det kreves gode kunnskaper i anatomi, fysiologi og billedforståelse, anlegg for praktisk teknikk kombinert med god observasjon og rask respons under prosedyren, for å finne en korrekt diagnose. Tilslutt, ikke minst, tålmodighet ved kompliserte prosedyrer ved atrieflimmer og ventrikkeltachykardi. Kinesiske leger synes spesielt tiltrukket av dette fagområdet.

Undervisning av medisinerstudenter

Jeg har undervist medisinerstudenter ved UiB i 6 år, til å begynne med på engelsk, men de siste årene på norsk, som jeg ikke finner særlig vanskelig.

Andre aktiviteter

Jeg trives i Norge og finner store utfordringer i jobben. Til tross for lange og krevende arbeidsdager forsøker jeg å koble av som utøver og dommer i volleyball og badminton. Etter at jeg kom til Norge, fikk jeg også inspirasjon til å ta pianoundervisning, noe jeg har holdt på med de siste 5 årene.

Miljøet i Beijing og internasjonalt samarbeid

Jeg var ønsket tilbake til universitetsstilling i Beijing, men valgte å fortsette å arbeide i Norge. Jeg holder imidlertid god kontakt med fagmiljøet i Kina og inviteres til kongresser og for å introdusere nye teknikker. Jeg fungerer jevnlig som ordstyrer og foredragsholder på internasjonale fagmøter og som reviewer av tidsskriftsartikler. For tiden arbeider jeg sammen med flere internasjonale fagmiljøer. Planen er å utvide dette samarbeidet.

Vi ønsker deg fortsatt lykke til med ditt arbeid i Norge ●

www.wfumb2011.org

2011
WFUMB
EUROSON
ULTRASCHALL

WFUMB
EFSUMB
ÖGUM
DEGUM
SGUM
SSUM

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.

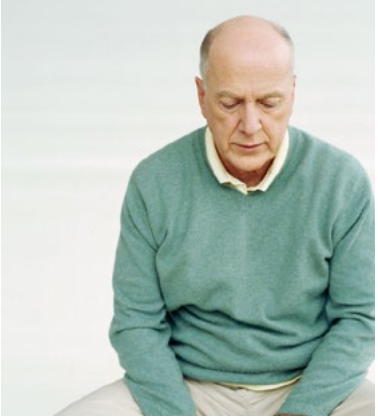


Foto: Raymond Patrick/Getty Images

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 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.

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 allmenn-leger. 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