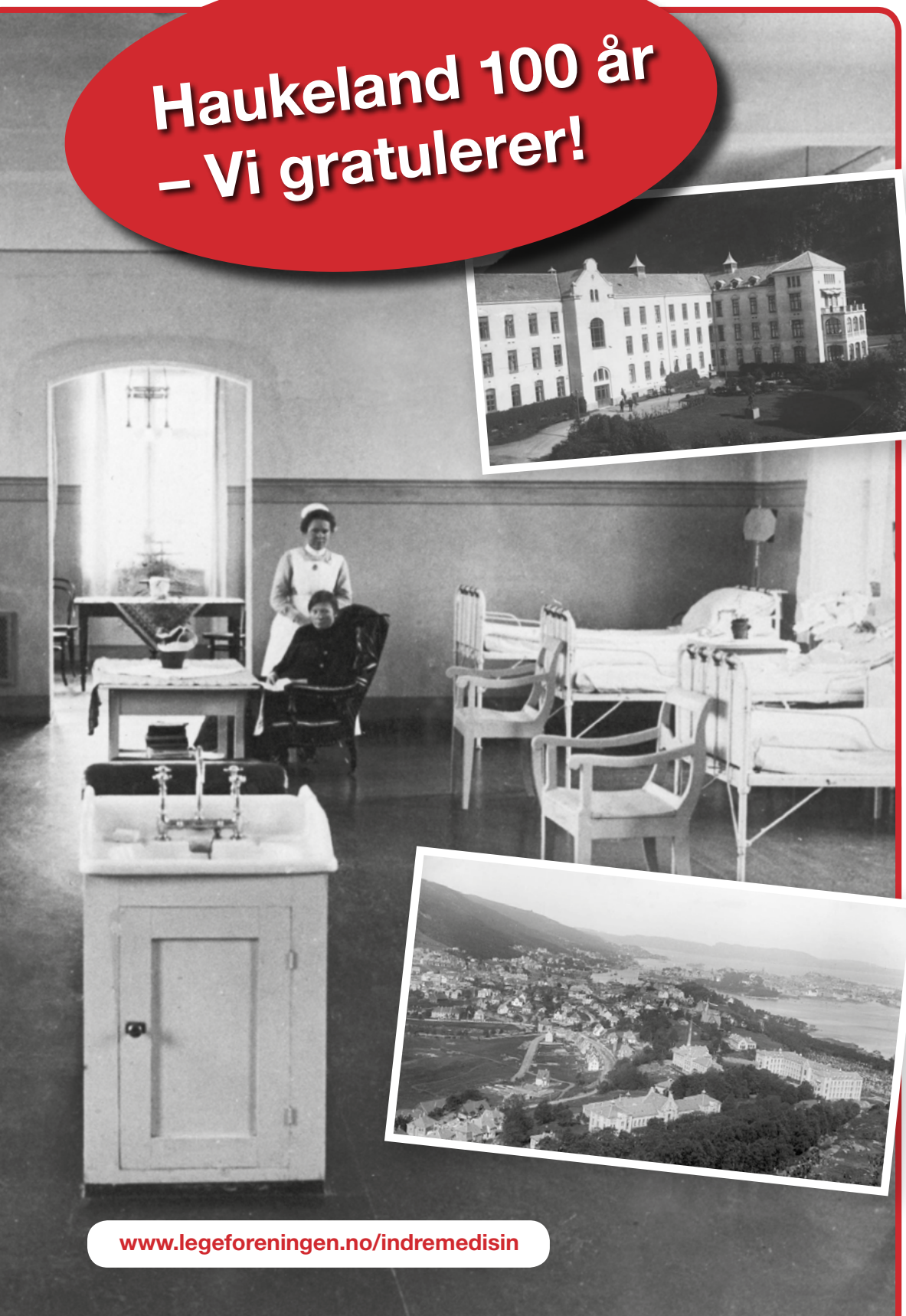
Indremedisineren

Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 1 • 2012

Haukeland 100 år – Vi gratulerer!



Dengueinfeksjon
s. 8

Myalgisk encefalopati (ME)
s. 10

Teknisk prosedyre eller klinisk vurdering?
s. 36

www.legeforeningen.no/indremedisin

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 reintroducere 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 tiaziddiuretika. Dosejustering av insulin eller orale antidiabetika kan være nødvendig. Metformin bør brukes med forsiktighet. Hyperglykemisk effekt av betablokkere og diazoksid kan økes av tiazider. Samtidig bruk av karbamazepin kan føre til hyponatremi, og pasienten bør informeres om muligheten for hyponatremi og følges opp deretter. Absorpsjonen av hydroklortiazid reduseres av kolestyramin og andre anionbyttende resiner. Samtidig behandling med ciklosporin kan øke risikoen for hyperurikemi og urinsyregiktlignende komplikasjoner. Tiazider kan redusere renalutskillelse av cytotoksiske legemidler (f.eks. cyklofosfamid, metotreksat) og potensere deres myelosuppressive effekter. Bivirkninger som tiazidindusert hypokalemi eller hypomagnesemi kan oppstå og kan føre til digitalisinduserte hjertearytmier. Ved diuretikaindusert dehydrering er det økt risiko for akutt nyresvikt, spesielt ved høye doser av jodpreparater. Pasienten bør rehydreres før bruk. Hypokalemisk effekt av hydroklortiazid kan økes av kaliuretiske diuretika, kortikosteroider, laksantia, adrenokortikotropt hormon (ACTH), amfotericin, karbenoksolon, penicillin G og salisylsyrederivater, og kontroll av kaliumnivået anbefales ved samtidig bruk. Dosejustering av urikosuriske legemidler kan være nødvendig da hydroklortiazid kan øke serumnivået av urinsyre. Økt dosering av probenecid eller sulfinpyrazon kan være nødvendig. Samtidig behandling med tiazider kan øke insidensen av overfølsomhetsreaksjoner for allopurinol. Enkelttilfeller av hemolytisk anemi er rapportert ved samtidig bruk av metyldopa. Tiazider potenserer effekten av kuraderivater. 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 smakssans, letargi, nevropati, inkl. perifer nevropati, parestesi, somnolens, synkope, unormal koordinasjon. Nyre/urinveier: Akutt nyresvikt, forhøyet serumkreatinin. Psykiske: Insomni, søvnforstyrrelser. Stoffskifte/ernæring: Anoreksi, hyperkalsemi, hyperlipidemi, hyperurikemi, hyponatremi. Undersøkelser: Forhøyet urea, redusert serumkalium, vektøkning, økt urinsyre i blod. Øre: Vertigo. Øye: Synsforstyrrelser. Øvrige: Asteni, gangforstyrrelser, ikke-kardiale brystsmerter, ubehag inkl. sykdomsfølelse. Se for øvrig Felleskatalogtekstene for preparater med innhold av kun amlodipin, valsartan og hydroklortiazid. **Overdosering/Forgiftning:** Ingen erfaring. Symptomer: Uttalt hypotensjon med svimmelhet kan oppstå ved overdosering med valsartan. Overdosering med amlodipin kan gi uttalt perifer vasodilatasjon og muligens reflekstakykardi. Markert og potensielt forlenget systemisk hypotensjon, inkl. sjokk med fatalt utfall, er rapportert. Overdosering med hydroklortiazid er assosiert med elektrolyttmangel (hypokalemi, hypokloremi) og hypovolemi. Symptomer er kvalme, søvnighet, muskelkramper og/eller forverrelse av arytmier som er knyttet til samtidig bruk av digitalisglykosider eller visse antiarytmika. Behandling: Klinisk signifikant hypotensjon krever aktive kardiovaskulære støttetiltak, inkl. hyppig kontroll av hjerte- og lungefunksjonen, heving av ekstremiteter og fokus på sirkulerende blodvolum og urinproduksjon. En vasokonstriktor kan være nyttig, ev. kan kalsiumglukonat i.v. reversere effekter av kalsiumkanalblokade. Brekninger eller magetømming kan vurderes igangsatt dersom inntaket er skjedd nylig. Inntak av aktivt kull umiddelbart eller inntil 2 timer etter inntak. Det er ikke sannsynlig at amlodipin og valsartan fjernes ved hemodialyse. I hvilken grad hydroklortiazid fjernes med hemodialyse er ikke etablert. Se Giftinformasjonens anbefalinger for amlodipin C08C A01, valsartan C09C A03 og hydroklortiazid C03A A03. **Egenskaper:** Klassifisering: Angiotensin II-reseptorantagonist kombinert med dihydropyridinderivat og tiaziddiuretikum. Virkningsmekanisme: Kombinerer 3 antihypertensive komponenter med komplementære mekanismer for blodtrykkskontroll. Kombinasjonen gir additiv antihypertensiv effekt. Amlodipin hemmer transmembran innstrømming av Ca2+-ioner i hjertemuskulatur og vaskulær glatt muskulatur. Amlodipin har direkte avslappende effekt på vaskulær glatt muskulatur og gir nedsatt perifer vaskulær motstand og senket blodtrykk. Valsartan bindes selektivt til AT1-reseptorer, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Valsartan reduserer blodtrykk uten å påvirke hjertefrekvensen. Antihypertensiv effekt vedvarer i >24 timer etter administrering. Hydroklortiazid virker primært i distale tubuli og påvirker mekanismene for reabsorpsjon av elektrolytter: Direkte, ved å øke utskillelsen av natrium og klorid slik at de skilles ut i tilnærmet samme omfang, og indirekte ved diurese slik at plasmavolumet reduseres, med påfølgende økning i plasmareninaktivitet, økt aldosteronsekresjon, økt kaliumtap via urin og reduksjon av serumkalium. Absorpsjon: Maks. plasmakonsentrasjon: Amlodipin: 6-8 timer. Valsartan: 3 timer. Hydroklortiazid: 2 timer. Proteinbinding: Amlodipin: 97,5%. Valsartan: 94-97%. Hydroklortiazid: 40-70%. Fordeling: Distribusjonsvolum: Amlodipin: Ca. 21 liter/kg. Valsartan: Ca. 17 liter/kg. Hydroklortiazid: 4-8 liter/kg. Halveringstid: Amlodipin: 30-50 timer. Valsartan: 6 timer. Hydroklortiazid: 6-15 timer. Metabolisme: Amlodipin metaboliseres i utstrakt grad (ca. 90%) til inaktive metabolitter i lever. Valsartan metaboliseres ikke i stor grad. Hydroklortiazid elimineres uforandret. Utskillelse: Amlodipin: 10% uforandret, 60% som metabolitter i urin. Valsartan: Primært i feces (83%) og urin (13%), hovedsakelig uforandret. Hydroklortiazid: >95% uforandret i urin. **Pakninger og priser:** 5 mg/160 mg/12,5 mg: 28 stk. (blister) kr 298,30. 98 stk. (blister) kr 956,50. 10 mg/160 mg/12,5 mg: 28 stk. (blister) kr 305,90. 98 stk. (blister) kr 983,20. 5 mg/160 mg/25 mg: 98 stk. (blister) kr 956,50. 10 mg/160 mg/25 mg: 98 stk. (blister) kr 983,20. 10 mg/320 mg/25 mg: 28 stk. (blister) kr 361,20.

Refusjon: C09D X01 Valsartan, amlodipin og hydroklortiazid

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

Refusjonskode:

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

Vilkår:

178 -Ved behandling for høyt blodtrykk skal foretrukne legemidler (iht. liste*) benyttes. -Andre legemidler refunderes kun hvis pasienten ikke oppnår tilfredsstillende blodtrykkssenkende effekt, får uakseptable bivirkninger eller interaksjonsproblemer ved bruk av foretrukne legemidler. -Foretrukket ACE-hemmer eller ARB skal være forsøkt. Gjelder ved: -Oppstart av blodtrykkssenkende behandling fra 1.1.2010. -Bytte til eller tillegg av nytt legemiddel hos pasienter som har startet blodtrykkssenkende behandling før 1.1.2010. * -bendroflumetiazid, hydroklortiazid, og kombinasjoner med kalium eller kaliumsparere, -propranolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol, karvedilol, og kombinasjoner med hydroklortiazid, -amlodipin, felodipin, verapamil -kaptopril, enalapril, lisinopril, ramipril, og kombinasjoner med hydroklortiazid, -losartan, 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 • NO1109013446

Indremedisineren

Styret i Norsk indremedisinsk forening:

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

Steinar Madsen
Statens Legemiddelverk
Kasserer

Cathrine Lofthus
Oslo Universitetssykehus

Erik Olsen
Haukeland universitetssykehus

Bjørn Jørgensen
Sykehuset Buskerud,
Asker og Bærum

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

Rune Isene
OUS Ullevål
Høstmøtekomitéen

Redaksjon:
Stephen Hewitt (redaktør)
Oslo Universitetssykehus
stehewi@online.no
T: 913 72 199

Kolbjørn Forfang
Eltonveien 77, 0586 Oslo
kolbjorn.forfang@getmail.no

Ole Kristian H. Furulund
Helseavdelingen, Fylkes-
mannen i Oslo og Akershus

Erik Olsen
Haukeland universitetssykehus
erolsen4@online.no

Svein Ødegaard
Bjørndalen 27, 5009 Bergen
odegaard.svein@gmail.com

Indremedisineren er et fagtidsskrift rettet mot norske leger som arbeider innen fagområdet indremedisin, med dets ulike grenretninger. Indremedisineren sendes ut til alle medlemmer av Norsk indremedisinsk forening (Nif), som for tiden er ca 2000, samt til andre med interesse for faget, som sykehusavdelinger, medisinske læresteder, forskningsmiljøer og legemiddelfirmaer.

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

Tekniske data
Opplag 2 500 eks
Utfallende trykk 210 x 297 + 5 mm
Bladformat 210 x 297 mm = A4

Utgivelsesplan

	Bestillingsfrist/ Materiellfrist	Levering Posten
Nr. 2 2012	15/5	20/6
Nr. 3 2012	10/9	10/10
Nr. 4 2012	14/11	14/12

Forsidebilde: Helse Bergen HF

Annonsepriser

4-Farger 1/1 side	12.900
Bakside	15.900
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

Omtale av fagartiklene 6
Dengueinfeksjon: Noen fakta og muligheten for utvikling av vaksine 8
Myalgisk encefalopati (ME) - en innføring 10
Tromboseprofylakse ved sykehusinnleggelse for akutte indremedisinske tilstander 16
Søtstoffer 19
Enteroskopi etter tarmkirurgi 22
Nasjonalt Senter for Gastroenterologisk Ultrasonografi 10 år 26

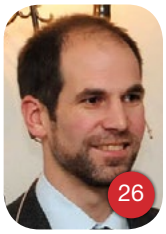
Fra grenspesialitetene

Trenger vi endokrinologer i alle norske sykehus? 30

Foreningsnytt

Leserinnlegg 34
Helsetjenester til eldre 35
Teknisk prosedyre eller fullverdig klinisk vurdering – hva er det vi ønsker? 36
Indremedisinsk Høstmøte 1-2. november 2012 39
European School of Internal Medicine (ESIM) winter 2012 40
Vår stolte historie – norsk indremedisinsk forening 42
Bokanmeldelse: Kardiologi 43

Bidragsytere i Indremedisineren nr. 1:



Kjære lesere

Det er ikke uten betenkeligheter jeg nå overtar redaktørrollen. Mange andre er nok vel så skikket, og det er også andre ønsker for bruk av fritid og krefter. Først og fremst gjør jeg dette for å videreføre det arbeidet vi har startet i Indremedisineren; men det brenner også fortsatt en viss indremedisinsk flamme, det har kommet nye krefter inn i redaksjonen, og det er hyggelig å møte den positive velviljen blant forfatterne. Særlig det siste året har vi også kjent mer på en positiv respons fra leserne. Bladet synes nå å bli tatt vel imot.

Flere forutsetninger har ligget til grunn for at vi nå har fått et fagtidsskrift. Norsk indremedisinsk forening (Nif) ved Knut Lundin initierte og dro i gang prosjektet. Foreningen har gjennom han og Hanne Thürmer disse årene gitt sin fulle støtte mentalt, med innlegg og med økonomiske garantier. Velvillige annonsører har også fra første nummer støttet økonomisk, og slik bidratt til en fortsatt bærekraftig drift. Vi har vært spesielt avhengige av forfatterne, som har sluttet så enestående opp om prosjektet. På forskjellig vis har også alle grenforeningene bidratt ved mange av innleggene. DRD ved Ragnar Madsen og Morten Jordal har stått for det praktiske arbeidet i utarbeidelsen av layouten og i hele produksjonsprosessen, og vi har fått et tidsskrift å være litt stolte av etter 3 års drift. Produktet er slik blitt atskillig bedre enn vi så for oss på vårt første redaksjonsmøte i november 2008. Jeg vil derfor uttrykke en stor takk til alle disse. Særlig vil jeg uttrykke en stor takk til min mentor i dette arbeidet, foregående redaktør Svein Ødegaard. Vårt samarbeid har vært forbilledlig denne tiden og stimulert til videre innsats, og jeg er glad for at han fortsatt vil bidra i redaksjonsarbeidet. Vi har nå også fått med oss Kolbjørn Forfang, Ole Kristian Furulund og Erik Olsen i redaksjonen, og jeg tror vi kan få en interessant tid fremover.

På mange måter er det lagt visse rammer for vår profil. Det er et fagtidsskrift rettet mot alle som jobber innen det indremedisinske fagområdet. Målet er å bistå som en formidlingskanal for både generelle og mer spesialiserte indremedisinere. Vi forvalter et stort fagområde og har en stor felles basis å holde oppe. Mange gode foredrag og mye god undervisning finner sted på avdelingsnivå og i andre fora rundt omkring, og det er et mål å også få dette på trykk. Mange av oversiktsartiklene har vært rekruttert etter muntlige presentasjoner, og har vært svært interessant lesning. Vi har også fått inn en del akuttmedisinsk orienterte artikler og vil gjerne fortsatt presentere dette. Den faglige utviklingen skjer ofte i mer høyspesialiserte miljøer, og vi har mottatt flere gode bidrag herfra. Redaksjonen har også et mål å fange opp og presentere stoff av mer almen karakter. I denne forbindelse er det fortsatt mange miljøer rundt omkring som her har en god mulighet til å profilere seg og nå ut til en videre krets. Vi tar også sikte på å presentere noe stoff fra European Federation of Internal Medicine (EFIM), som Nif har sluttet seg til, og som samler og former viktige indremedisinske tanker i tiden.

Vi vil oppmuntre alle dere våre lesere til i å bistå i dette prosjektet videre. Send inn innlegg av ulikt slag, og kom med tips om aktuelt stoff. På vegne av redaksjonen håper jeg dere fortsatt vil finne interesse og glede i å lese Indremedisineren.

Med vennlig hilsen

Stephen Hewitt
Redaktør

Vinterhilsen fra Telemark

Det er stadig lysere om morgenen, og litt mer varme i solen! Sne, skiføre og hvite fjelltopper – samtidig som våren nærmer seg sakte. I Telemark er dette en flott årstid.

Norsk indremedisinsk forening er involvert og engasjert! Dere så i siste nummer av bladet at det er temperatur innenfor hjerneslagbehandling. Våre venner nevrologene og vi generelle indremedisinere er begge høyt på banen. Engasjement for pasienter, fagutvikling og systemer er bra! Norge er et langstrakt land med stor geografi. Forsinkelser på 20-30 minutter internt i OUS får store medieoppslag. Dette må likevel veies opp mot 2-5 timers reise til lokalsykehus kombinert med lang vei til legevakt og til nærmeste legekontor i andre landsdeler. Det er ikke lett å vedta faglige normer som krever regionsykehusnivå for vanlige sykdommer som hjerneslag. Norsk indremedisinsk forening holder den generelle indremedisinske kompetanse høyt! Vi tror både hjerneslagpasienter og mange andre hjerte/kar-syke får god medisinsk-faglig vurdering og behandling innen indremedisin. Lokalsykehusfunksjon inneholder alltid indremedisin, akuttvaktene på sykehus domineres av indremedisin. Disse teamene har derfor god trening på akuttvurdering, og det er volum som forsvarer vaktberedskap døgnet rundt.

Det nærmer seg nye tider for nyutdannete leger. Basistjeneste som erstatning for turnustjeneste kommer, men for tiden er det litt stille (før stormen??). Våre nye kolleger skal inn i en tjeneste som krever jobbsøking, referanser, intervju og kanskje også nettverk/flaks. Dette er normalt for nesten alle andre akademikere som skal ut i arbeid, men legene har trukket lodd og havnet landet rundt. Jeg hadde ikke fått et halvt år i Balsfjord kommune i Troms hvis det ikke var turnustrekning. Det var et flott halvår jeg ikke ville vært foruten. Norges indremedisinske avdelinger har mottat en strøm av ny kompetanse, iver og pågangsmot hvert halvår, år etter år. Vi har tatt på oss oppdragelse, opplæring, oppmuntring og godkjenning av kull etter kull. Det ser ut som om basistjenesten fortsatt vil likne på dagens turnus. I alle høringer har indremedisin vært sterkt ønsket som del av basistjenesten. Men – variasjon og alternative tjenester vil øke, dette kan bli starten på tidligere spesialisering. Hvis stadig flere skal inn i alternativ basistjeneste vil logistikken for å sikre at alle har 6 mnd indremedisin ikke ”gå opp”. Psykiatri, pediatri, geriatri, sykehjemsmedisin, diagnostiske fag – det er mange tjenester som kan være en god basis.

Fastlegeforskriften er ute på høring når dette skrives. Fastlegene er viktige samarbeidspartnere i all indremedisin, pasienten er sjelden ferdigbehandlet når han/hun er utskrivningsklar. Engasjementet er stort mot forskriftsfesting av detaljer jeg mener hører hjemme i dialogbaserte avtaler. Oppgaver man tror fastlegene kan løse er nesten ubegrenset. Fastlegen skal begrense innleggelser i tråd med avtaler i samhandlingreformen, oppsøke pasienter som ikke selv tar kontakt med helsetjenestene og ha oversikt over medisinbruken og alle andre helseutfordringer i kommunen og hos listepasientene. Telefonen må tas inne 2 minutter og time gis innen enten 2 eller 5 dager (to alternativer i høringen). Samtidig skal det være flere sykebesøk, mer tid til rus og psykiatri, mer tid til møter med kommunen og mer integrering i kommunenes helseplaner. Hver for seg kan dette være gode tanker, men summen synes umulig. Noe egner seg for lovfesting og forskrifter, mange andre oppgaver løses bedre ved lokal samtale og avtale. Sykehusleger har sett at vår tid til pasienter spises av papirarbeid og møter. Fastlegene og befolkningen må i reformiveren ikke miste nødvendig og verdifull tid til pasientbehandling.

Hilsen

Hanne Thürmer
Leder Norsk indremedisinsk forening

Omtale av fagartiklene

I årets første nummer av Indremedisineren presenterer vi 6 spennende fagartikler.

Bjørn Myrvang har skrevet en oversiktlig artikkel om Dengue infeksjon. Sykdommen utgjør et stort og økende problem i store deler av verden. Etter hvert som flere reiser på ferie til land der sykdommen er vanlig, vil flere komme hjem med sykdommen, og det er viktig at man kjenner til den. Det kommer mulig en vaksine om noen år, som vil være et positivt fremskritt.

Vi møter oftere pasienter med diagnosen myalgisk encephalopati (ME), eller chronic fatigue syndrom (CFS). Diagnosen, etiologien og behandlingen har vært omdiskutert. I denne fine artikkelen gir Kari Tveito og Kristine Lillestøl en oversiktlig og grundig innføring i tilstanden og hva vi vet om denne i dag, som bør være nyttig for de aller fleste å lese.

Jon-Bjarne Hansen og medarbeidere skriver om temaet venøs tromboembolisme. En stor andel av våre medisinske pasienter rammes hvert år. Det er nå god dokumentasjon på nytteverdien av tromboseprofylakse ved ulike sykdomstilstander. Artikkelen er viktig og bør leses av alle. Det synes viktig at flere pasienter får anbefalt profylaktisk behandling.

Klinisk ernæringsfysiolog Eline Birkeland redegjør i sin artikkel for de ulike søtstoffene som brukes til å erstatte sukrose. I lys av det økende antallet overvektige pasienter og pasienter med diabetes type 2, bør man som lege være inneforstått med ulike alternativer som eksisterer, og også om hvor konsensus står i forhold til diskusjonen om potensielt uheldige effekter.

Lars Aabakken tar i en bilderik fremstilling for seg utfordringer som oppstår i forhold til enteroskopi av pasienter som har gjennomgått ulike kirurgiske inngrep på tarm. Han beskriver flott og oversiktlig hvordan man ved ballong-assistert enteroskopi (BAE) nå kan komme til og skaffe seg oversikt over områder i tynntarm/ tarmanastomoser, som man tidligere ikke kunne nå.

Roald Flesland Havre har skrevet en artikkel i anledning 10-års symposiet til Nasjonalt Senter for Gastrointestinal Ultrasonografi (NSGU). Han gjennomgår historien bak NSGU, hvordan transabdominal og endoskopisk ultralyd har bidratt klinisk og forskningsmessig, og han beskriver hvordan nyere teknikker kan bidra til bedre diagnostikk i tiden fremover gjennom ultralyd med kontrast, endoskopisk ultralyd, elastografi og terapeutiske bobler.

Tusen takk til alle bidragsyterne til Indremedisineren 1, og god lesning alle sammen ●

Vennlig hilsen
redaksjonen

C Multaq «sanofi-aventis»

Antiarytmikum. ATC-nr.: C01B D07

TABLETTER, filmdrasjerte *400 mg:* *Hver tablett inneh.:* Dronedaronhydroklorid 400 mg, laktosemonohydrat. Fargestoff: Titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** Vedlikehold av sinusrytme etter vellykket hjertekonvertering hos voksne, klinisk stabile pasienter med paroksysmal eller persisterende atrieflimmer (AF). Bør pga. sikkerhetsprofilen bare forskrives etter at alternative behandlingsmuligheter er vurdert. Skal ikke gis til pasienter med venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon eller til pasienter med pågående eller tidligere episoder av hjertesvikt. **Dosering:** Behandling bør kun startes og følges opp under veiledning av spesialist. Behandling kan startes opp poliklinisk. Anbefalt dose er 400 mg 2 ganger daglig. Ved uteglemt dose skal neste dose tas ved planlagt tidspunkt uten å dobles. ***Barn og ungdom <18 år:*** Ikke anbefalt. ***Eldre:*** Dosejustering er ikke nødvendig. *Nedsatt leverfunksjon:* Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon (se Forsiktighetsregler). Ingen dosejustering er nødvendig ved mild til moderat nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Kontraindisert ved sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt). Ingen dosejustering er nødvendig hos andre pasienter med nedsatt nyrefunksjon. ***Administrering:*** Tas fortrinnsvis til frokost og kveldsmat. Grapefruktjuice skal unngås. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. AV-blokk grad II eller III. Fullstendig grenblokk. Distal blokk. Sinusknutedysfunksjon. Ledningsdefekter i atriene. «Sick sinus»-syndrom (bortsett fra brukt sammen med en fungerende pacemaker). Bradykardi <50 slag/minutt. Permanent AF med varighet ≥6 måneder (eller ukjent varighet) og hvor forsøk på å gjenopprette sinusrytme ikke lenger vurderes. Ustabile hemodynamiske tilstander. Tidligere eller nåværende hjertesvikt eller venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon. Lever- og lungetoksisitet relatert til tidligere bruk av amiodaron. Samtidig behandling med sterke CYP 3A4-hemmere, som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, telitromycin, klaritromycin, nefazodon og ritonavir. Legemidler som induserer «torsades de pointes» som fenotiaziner, cisaprid, bepridil, trisykliske antidepressiver, terfenadin og visse orale makrolider, antiarytmika klasse I og III. QTC Bazett intervall ≥500 millisekunder. Alvorlig nedsatt leverfunksjon. Sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt). **Forsiktighetsregler:** Regelmessig vurdering av hjerte-, lever- og lungefunksjon anbefales. Ved AF-tilbakefall bør seponering vurderes. Behandlingen bør stoppes hvis pasienten utvikler noen av tilstandene som er kontraindisert. EKG anbefales minst hver 6. måned. Hvis permanent AF utvikles skal dronedaron seponeres. Pasienten bør vurderes grundig mht. symptomer på hjertesvikt med stuvning, og skal rådes til å konsultere lege ved symptomer på hjertesvikt (vektøkning, deklive ødem, dyspné). Hvis hjertesvikt eller venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon utvikles, skal behandlingen avsluttes. Forsiktighet utvises hos pasienter med koronararteriesykdom. Forsiktighet utvises hos eldre pasienter ≥75 år med multippel komorbiditet. Hepatocellulær leverskade, inkl. livstruende akutt leversvikt, er rapportert. Leverfunksjonsprøver bør utføres før oppstart av behandling, 1 uke og 1 måned etter behandlingsstart, deretter månedlig i 6 måneder, i 9. og 12. måned, og siden periodisk. Dersom ALAT er ≥3 × øvre normalgrense (ULN) bør ny måling gjøres innen 48-72 timer. Om denne bekrefter ALAT ≥3 × ULN bør dronedaron seponeres. Nødvendige undersøkelser og tett observasjon av pasienter fortsettes inntil ALAT er normalisert. Pasienten skal oppfordres til straks å rapportere symptomer på potensiell leverskade (som nyoppstått vedvarende magesmerte, tap av appetitt, kvalme, oppkast, feber, uvelhet, utmattelse, gulsott, mørk urin eller kløe) til legen. Økning i plasmakreatinin (gjennomsnittlig 10 μmol/liter) kan inntreffe tidlig etter behandlingsstart og vil ev. nå et platå etter 7 dager. Plasmakreatinin bør måles før og 7 dager etter oppstart. Ved økt kreatininemi bør serumkreatinin måles etter enda 7 dager. Dersom ingen ytterligere økning i kreatininemi observeres brukes denne verdien som en ny baselinereferanse. Ved fortsatt økt serumkreatinin bør seponering vurderes. Kreatininemi skal ikke nødvendigvis føre til at behandling med ACE-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonister seponeres. Større økninger i kreatinin og blodureanitrogen er rapportert, dette er reversibelt etter seponering i de fleste tilfeller. Kalium- eller magnesiummangel korrigeres før oppstart og under dronedaronbehandling. Dronedaron kan indusere en moderat QTC Bazett-forlengelse (ca. 10 millisekunder), relatert til forlenget repolarisering. Disse endringene er knyttet til den terapeutiske effekten av dronedaron og er ikke et tegn på toksisitet. Oppfølging, inkl. EKG, anbefales under behandling. Hvis QTC Bazett-intervallet er ≥500 millisekunder, skal dronedaronbehandlingen seponeres. Dronedaron har lav proarytmisk effekt. En nedgang i arytmisk død er observert. Proarytmisk effekt kan imidlertid oppstå i spesielle situasjoner slik som ved samtidig bruk av proarytmiske legemidler og/eller ved elektrolyttforstyrrelser. Tilfeller av interstitiell lungesykdom (inkl. pneumonitt og lungefibrose) er rapportert. Innsettende dyspné eller ikke-produktiv hoste kan være relatert til lungetoksisitet og pasienten bør overvåkes nøye klinisk. Hvis lungetoksisitet bekreftes skal behandlingen avsluttes. Preparatet skal ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (lapp-laktasemangel) eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. **Interaksjoner:** Se også Kontraindikasjoner. Overvåkning av samtidig administrerte legemidler som digoksin og antikoagulantia er påkrevd. Potente CYP 3A4-indusere som rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin og johannesurt er ikke anbefalt. MAO-hemmere kan redusere utskillelse av den aktive metabolitten til dronedaron og brukes med forsiktighet. Dronedaron har potensial til å interagere med legemidler som er substrater for P-glykoproteiner, CYP 3A4 og CYP 2D6. Samtidig bruk av digoksin anbefales ikke da dette vil føre til en økt plasmakonsentrasjon av digoksin og mulig synergistisk effekt på hjertefrekvens og atrioventrikulær ledning. Klinisk og biologisk undersøkelse, inkl. blodprøver og EKG anbefales, og digoksindosen bør halveres. Dronedaron kan øke plasmakonsentrasjonen av sirolimus og takrolimus, dosen justeres om nødvendig. Betablokkere eller kalsiumantagonister med dempende effekt på sinus- og AV-knuten skal brukes med forsiktighet. Preparatene startes opp med lav dose og opptitrering skal kun gjøres etter EKG-vurdering. Hos pasienter som allerede bruker kalsiumantagonister eller betablokkere ved oppstart av dronedaronbehandling, skal EKG tas og dosen justeres om nødvendig. Statiner skal brukes med forsiktighet. Lavere start- og vedlikeholdsdose av statiner skal vurderes, og pasienten monitoreres for kliniske tegn på muskeltoksisitet. INR bør overvåkes nøye etter start av dronedaron hos pasienter som bruker vitamin K-antagonister, iht. disses preparatomtale. Pasienten skal advares mot å drikke grapefruktjuice under dronedaronbehandling. Dronedaron øker eksponeringen av dabigatran. Samtidig bruk anbefales ikke. **Graviditet/ Amming:** *Fertilitet:* Dyrestudier har ikke vist påvirkning av fertilitet. *Overgang i placenta:* Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Ikke anbefalt under graviditet. Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon. *Overgang i morsmelk:* Dronedaron og metabolitter utskilles i melk hos dyr. Fordelen barnet har av ammingen og fordelen kvinnen har av behandling skal veies opp mot hverandre. **Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10):* Hjerte/kar: Hjertesvikt med stuvning. Undersøkelser: Økt plasmakreatinin, forlenget QTC Bazett. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Diaré, oppkast, kvalme, abdominalsmerter, dyspepsi. Hjerte/kar: Bradykardi. Hud: Utslett (inkl. generalisert, makulært, makulopapulært), kløe. Lever/galle: Unormale leverfunksjonsprøver. Øvrige: Utmattelse, asteni. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hud: Erytem (inkl. erytem og erytematøst utslett), eksem, fotosensitivitetsreaksjon, allergisk dermatitt, dermatitt. Luftveier: Interstitiell lungesykdom, inkl. pneumonitt og lungefibrose. Nevrologiske: Dysgeusi. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Lever/galle: Hepatocellulær leverskade, inkl. livstruende akutt leversvikt. Nevrologiske: Ageusi. **Overdosering/Forgiftning:** Intet spesifikt antidot. Støttende og symptomlindrende behandling. Det er ukjent om dronedaron og/eller metabolitter kan fjernes ved dialyse. Se Giftinformasjonens anbefalinger C01B D07 side d. **Pakninger og priser:** 20 stk. (blister) kr. 332,10. 100 stk. (endose) kr. 1.504,70. **Refusjonsberettiget bruk:** Vedlikehold av sinusrytme etter vellykket hjertekonvertering hos voksne, klinisk stabile pasienter med paroksysmal eller persient atrieflimmer (AF) etter at alternative behandlingsmetoder er vurdert. **Refusjonskoder:** ICPC K78 Atrieflimmer/flutter, ICD I48 Atrieflimmer/flutter. **Vilkår:** Ingen. **Sist endret:** 01.02.2012

SANOFI - Pb 133, 1325 Lysaker - Tel.: 67 10 71 00 - Fax: 67 10 71 01 - www.sanofi.no

SANOFI

NYHET!

MULTAQ® PÅ BLÅ RESEPT

Refusjonsberettiget bruk etter §2:
Vedlikehold av sinusrytme etter vellykket hjertekonvertering hos voksne, klinisk stabile pasienter med paroksysmal eller persient atrieflimmer (AF) etter at alternative behandlingsmetoder er vurdert.

Refusjonskoder: ICPC K78 Atrieflimmer/flutter, ICD I48 Atrieflimmer/flutter

Vilkår: Ingen

MULTAQ® brukes for vedlikehold av sinus-rytme, og skal ikke gis til pasienter med [3]

- permanent atrieflimmer
- tidligere eller pågående hjertesvikt
- venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon

MULTAQ® dronedaron

Mer enn symptomlindring [1,2]

SANOFI

1. Singh BN, et al. N Engl J Med. 2007; 357:987-99 2. Hohnloser SH et al. N Engl J Med. 2009; 360: 668-78 3. MULTAQ® SPC 11.10.11. Se FK-tekst annet sted i bladet.
Se SPC og www.multaq.no for utfyllende sikkerhetsinformasjon. NO.DRO.12.02.03

Dengueinfeksjon: Noen fakta og muligheten for utvikling av vaksine

Infeksjon med denguevirus er et stort og økende problem i store deler av verden. Sørøst Asia er hardest rammet. Infeksjon kan i noen tilfeller føre til livstruende tilstander med betydelig mortalitet. Vi har ingen kausal behandling. Viktigste profylaktiske tiltak er å begrense mengden aedesmygg som overfører sykdommen, og unngå å få stikk av myggen. Gjennom flere tiår har man arbeidet med å utvikle en vaksine mot dengueinfeksjon, og nå ser det ut til at vi om noen år kan ha en effektiv vaksine på markedet.

Bjørn Myrvang, Professor emeritus. Kompetansesenter for import- og tropesykdommer, Oslo universitetssykehus, Ullevål

Bjørn Myrvang

Etiologi og epidemiologi

Dengue er en virusinfeksjon som skyldes infeksjon med en av fire serotyper av et flavivirus (DEN-1, DEN-2, DEN-3 og DEN-4) (1,2.3). Infeksjonen spres med aedesmygg; *særlig Aedes aegypti*, og er endemisk i mer enn 100 land i tropiske og subtropiske områder. Det er estimert at det er 50-200 millioner tilfeller årlig. De siste 40-50 år har sykdommen økt kraftig i utbredelse. Gjennom alle år har sykdommen vært mest utbredt i sørøst Asia, men de siste tiår har det også vært høy forekomst i deler av Sør Amerika og Karibia, og i enkelte områder i Afrika er dengue også blitt et problem.

Sykdomsmanifestasjoner

Infeksjon med alle fire serotypene av denguevirus kan gi
- asymptomastisk infeksjon,
- denguefeber, som er en influensa-liknende sykdom med sterke leddsmerter,
- dengue hemorrhagisk feber og
- dengue sjokk syndrom

Bilde 1. Aedes-mygg (fra: Wikipedia).

De to siste er alvorlige sykdommer med betydelig mortalitet, som dog er avhengig av behandlingstilbudet på stedet. Ved dengue hemorrhagisk feber skjer en massiv plasmalekkasje fra blodårene ut i vevet. Det fører til økt hematokrit, ødemer og væskeansamlinger i hulrom. Samtidig er trombocytopeni og blødninger i hud og slimhinner en viktig del av sykdomsbildet. Den største risiko for å utvikle alvorlige varianter av dengue, som særlig ses hos barn. har personer som etter en infeksjon med denguevirus, ved andregangs infeksjon blir infisert med en annen serotype enn ved den første infeksjonen (4). Det skjer imidlertid også at pasienter får alvorlige manifestasjoner ved primærinfeksjon. Uansett ses alvorlig sykdom helst hos personer som bor i hyperendemiske områder, hvor flere serotyper av denguevirus finnes, men alvorlig sykdom forekommer også hos turister og andre reisende (5).

Diagnostikk

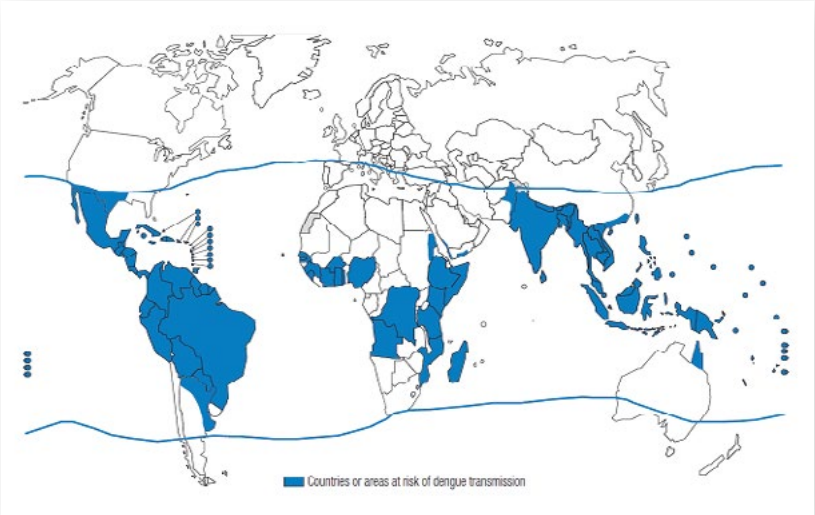
Det kliniske sykdomsbildet kombinert med klassiske laboratoriefunn som leukopeni, trombocytopeni og lett forhøyet ASAT, eventuelt en positiv torniquetest vil gi sterk mistanke om denguefeber, men vanligvis vil man trenge etiologisk laboratoriediagnostikk for å stille sikker diagnose. Gjennom mange år har påvisning av spesifikke IgM- og IgG-anstistoffer vært hovedverktøyet i diagnostikken. Problemet er selvsagt at det nødvendigvis må ta noen dager før antistoffer produseres – i alle fall ved førstegangs infeksjon. Det er derfor et framskritt at nye diagnostiske tester som antigenpåvisning og PCR, gjør at diagnosen kan stilles på et tidlig tidspunkt i sykdommen, og en utmerket og oppdatert oversikt over aktuelle diagnostiske tester finnes i WHOs publikasjon fra 2009 (3). Mange norske sykehus vil ha hurtigtester som kan påvise spesifikke IgM- og IgG-antistoffer, og virusantigen. Vanligvis kan man raskt avgjøre om pasienten har en dengueinfeksjon, og om det dreier seg om en førstegangs infeksjon eller ikke.

Behandling

Pasienter med denguefeber skal alltid ha rikelig væskeinntak, og paracetamol er velegnet mot smerter og feber. Acetylsalisylsyre eller liknende ikke-steroide antiinflammatoriske midler frarådes på grunn av blødningsrisikoen. Plasmalekkasje er det store problem ved dengue hemorrhagisk feber og dengue sjokk syndrom, og må behandles aggressivt med væsketerapi. Retningslinjer for intravenøs behandling og sjokkbehandling er utgitt av WHO (3). Blodtransfusjon er aktuelt hvis pasienten har vesentlig blødning, og blodplatetransfusjon kommer på tale ved alvorlig trombocytopeni og blødning. Kortikosteroider har ingen plass i behandlingen (6). Prognosen ved alvorlig dengueinfeksjon er avhengig av hvor raskt pasienten kommer til behandling, og hvor optimalt behandlingen gjennomføres.

Dengue i Norge

Da denguefeber ikke er noen meldepliktig sykdom, har vi mangelfull oversikt over hvor mange tilfeller som årlig diagnostiseres i Norge. I Sverige blir det meldt 100-150 tilfeller årlig (7), og en brukbar gjetning er at vi i Norge har noe under halvparten.



Figur 1. Områder i verden hvor det er risiko for å pådra seg dengue. (fra: "Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases", WHO, Geneva 2009).

I tillegg kommer en del tilfeller som diagnostiseres i land hvor smitten skjer, oftest i Sørøst Asia. I Norge har vi hatt to pasienter som har dødd av dengueinfeksjon de senere år (8,9). I det ene tilfellet er det sannsynlig at pasienten ble innlagt for sent på sykehus til adekvat medisinsk behandling (9).

Pasienter med denguefeber kan vanligvis tas hånd om av leger i allmennpraksis eller ved poliklinikker på sykehus. Noen av pasientene kan ha så vesentlige plager at sykehusinnleggelse er aktuelt, og særlig dersom det er blødningstegn. Pasienter med minste mistanke om eller tegn til utvikling av dengue hemorrhagisk feber eller dengue sjokk syndrom, skal selvsagt øyeblikkelig innlegges i avdeling med overvåkningsmuligheter.

Forebygging

Dengueinfeksjon overføres med aedesmygg, som stikker særlig om dagen. En viktig måte å redusere forekomsten og begrense spredning av denguevirus, er å redusere forekomsten av myggen, som formerer seg i stillestående vann, f.eks i henslengte bildekk. Dengue er derfor ofte et stort problem i urbane strøk.

I land med betydelige dengueproblemer er det selvsagt et anliggende både for offentlige instanser og for privatpersoner å ta del i bekjempelsen av vektoren. Reisende til dengueområder må prøve å unngå å få myggstikk gjennom å bruke høvelig påkledning og å bruke myggmidler hyppig på huden. Myggnett er av mindre nytte da myggen er mest aktiv om dagen.

Kommer det snart en vaksine?

Vi har ingen vaksine i dag, men i flere tiår har flere institusjoner arbeidet med å utvikle vaksine mot dengueinfeksjon (10). Når man tror det er mulig, er det dels fordi man har effektive vaksiner mot andre virusinfeksjoner som er forårsaket av flavivirus, som gulfeber, japansk encefalitt og flåttoverført encefalitt. Dessuten vet man at infeksjon med en serotype av virus gir livslang immunitet mot infeksjon med denne serotypen. Men samtidig har man økt risiko for å utvikle alvorlig denguesykdom, dersom man senere får ny dengueinfeksjon med en av de andre serotypene. Derfor må en vaksine gi immunsvar mot alle fire serotypene og beskytte mot infeksjon med alle fire. Per i dag er seks ulike vaksiner i klinisk utprøvning, og enda flere i prekliniske studier (11). En omfattende beskrivelse av problemer knyttet til utvikling av vaksine finnes i en nylig publisert oversiktsartikkel (12).

Den eneste vaksinen som er i fase 3 studier, er en vaksine produsert av Sanofi Pasteur (13). Det er en vaksine som består av en blanding av fire vaksiner, en mot hver serotype. Vaksinene er produsert ved å inkorporere gener fra denguevirus i gulfebervaksinen. Fase 1 og 2 studier er gjennomført, og man har vist at vaksinen har en tilfredsstillende sikkerhetsprofil, og at den etter tre injeksjoner gir godt immunsvar mot alle fire serotypene hos alle vaksinerte (14). Nå foregår en fase 2b studie i Thailand, som det kommer resultat fra i 2012, og fase 3 studier foregår både i Asia, Australia og Latin-Amerika.

Optimister regner med at vaksinen kan komme på markedet i 2015, dersom effektstudiene gir resultater som man håper. Etterspørselen vil bli stor, og problemer med kostnader og produksjonskapasitet dukker sikkert opp. Både befolkningen i endemiske land, særlig barna, og reisende fra ikke-endemiske områder vil være målgrupper for vaksinen ●

Referanser

1. Gubler Dj. Dengue and dengue hemroohagic fever. Clin Microbiol Rev 1998; 11: 480.
2. Smittevernboka Deguefeber s. 144-145. Folkehelseinstituttet, Oslo 2009.
3. Anonymous. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control – new edition,Worild Health Organization, Geneva 2009.
4. Burke DS, Nisalak A, Johnson Deet al. A prospective study of dengue infections in Bangkok. Am J Trop Med 1988;38:172
5. Wilder-Smith AL, Tambyah PA. Severe dengue virus infection in travelers. JID 2007;195: 1081-1083
6. Panpanich R, Sornchai P, Kanjanaratanakorn K. Coticosteroids for treating dengue shock syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD003488.
7. http://www.smittskyddsinstitutet.se/statistik/denguefeber/
8. Jensenius M, Berild D, Ormaasen V et al. Fatal subarachnoidal haemorrhage in a Norwegian traveller with dengue virus infection. Scand J Infect Dis. 2007; 39: 272-274.
9. Waagsbø B, Sundøy A, Høyvoll LR Febrile illness in a returned traveller from Thailand. Journal of Clinical Virology 2010; 47: 303-305
10. Durbin Ap, Whitehead SS. Dengue vaccine candidates in development. Current Topics in Microbiol Immunol 2010; 338 :129-143..
11. Schmitz J, Roehrig J, Barrett A et al. Next generation dengue vaccines: A review of candidates in preclinical development. Vaccine 2011; 29: 7276-7284.
12. Perng G C, Lei H-Y, Lin Y-S, Chokephaibulkit K. Dengue vaccines: Challenge and Confrontation. World Journal of Vaccines 211; 1: 109-130.
13. Guy B, Barrere B, Malinowski C et al. From research to phase III: Preclinical, industrial and clinical development of the Sanofi Pasteur tetra-valent dengue vaccine. Vaccine 2011; 29: 7229-7241.
14. Morrison D, Legg T J, Billings C W et al.. A novel tetravalent Dengue vaccine is well tolerated and immunogenic against all 4 serotypes in Flavivirus-naive adults. JID 2010;201:70-377.

Myalgisk encefalopati (ME) - en innføring

Myalgisk encefalopati, også kalt kronisk utmattelsessyndrom, har vært et medisinsk stridseple i mange år. Hva vet vi om denne tilstanden i dag?

Kari Tveito, Overlege, PhD og Kristine Lillestøl, LIS, PhD, ME/CFS-senteret, Oslo universitetssykehus Aker.

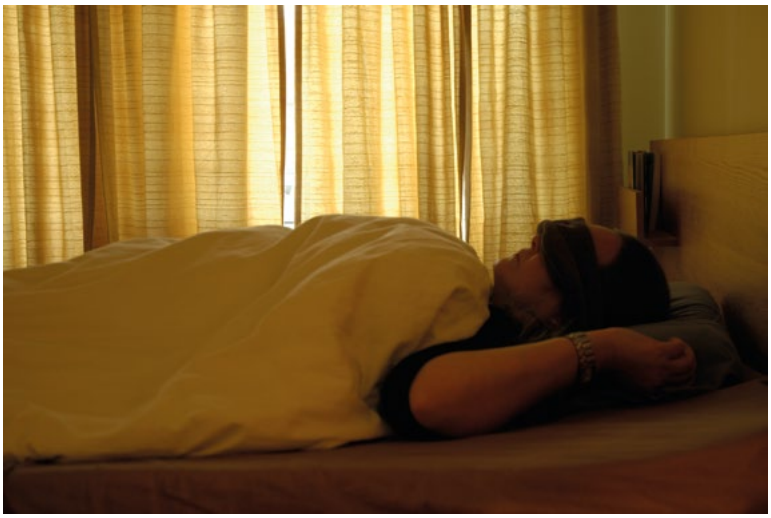
Kari Tveito

Kristine Lillestøl

Myalgisk encefalopati/kronisk utmattelsessyndrom (ME/CFS) er en kompleks tilstand. Begrepet ME har trolig sine røtter fra 1956, da epidemiske utbrudd av såkalt "benign myalgic encephalomyelitis" ble beskrevet i flere deler av verden, blant annet i Akureyri, London og Adelaide (1). Siden 1988 er begrepet "chronic fatigue syndrome" (CFS; kronisk utmattelsessyndrom) langt hyppigere brukt i internasjonal faglitteratur, og det er fortsatt uenighet knyttet til bruken av disse termene (2, 3). I det følgende har vi valgt å bruke ME/CFS som en nøytral fellesbetegnelse.

ME/CFS er en kontroversiell diagnose, og mange medisinske fagmiljøer har vært skeptiske til hvorvidt dette i det hele tatt kan anerkjennes som en "virkelig" sykdom (4). Det er blant annet blitt hevdet at ME/CFS ikke er en egen spesifikk og "ny" klinisk tilstand, men at dette er en såkalt motediagnose, og bare et nytt navn på tidligere beskrevne tilstander, som for eksempel nevrasteni (5). Det er også fremdeles mye usikkerhet og uenighet knyttet til ulike syn på utløsende årsaker, patofysiologi og behandling av tilstanden (4). Den ufullstendige forståelsen av ME/CFS medfører at vi som leger ofte kommer til kort i møte med disse pasientene. Det finnes dessverre mange eksempler på at den faglige forvirringen rundt tilstanden har ført til at ME/CFS-pasienter er blitt forsømt av det offentlige helsevesenet (3).

Denne forvirringen rundt ME/CFS, både klinisk og forskningsmessig, skyldes nok i stor grad mangel på biomarkører og objektive kliniske funn som er spesifikke for tilstanden. Diagnosen er fortsatt en eksklusjonsdiagnose, og settes på grunnlag av subjektive og i stor grad uspesifikke symptomer. Det er gjort flere forsøk på å lage diagnostiske verktøy for tilstanden, og de mest brukte "case definitions" har så langt vært CDC/Fukuda-kriteriene (6), Canada-kriteriene (7) og Oxford-kriteriene (8). Utarbeidelsen av slike diagnosekriterier har bedret situasjonen noe, men ME/CFS er fortsatt en "luftig" diagnose, og pasientpopulasjonen som oppfyller de diagnostiske kriteriene for tilstanden er fortsatt heterogen. En konsekvens av den varierende bruken av diagnosekriterier er at forekomsten av ME/CFS er vanskelig å fastslå og varierer mellom ulike studier; estimater varierer fra 0.2% til over 2% (9). Bruken av flere ulike klassifikasjonssystemer gjør det også vanskelig å sammenligne forskningsresultater fra ulike studiepopulasjoner. I et forsøk på å forbedre dette har en stor internasjonal ekspertgruppe nylig utarbeidet og publisert internasjonale konsensuskriterier for ME/CFS (2), men det er ennå for tidlig å si om kriteriene oppfyller intensjonen om en bedre seleksjon av pasientene og en enhetlig diagnostikk av pasientene verden over.



ME-pasient hviler. (bildet trykkes med tillatelse, foto: Pål Winsents/Mediamente).

Symptomer

Symptombildet ved ME/CFS er omfattende. Pasientene forteller først og fremst om en ekstrem utmattelse som overgår og skiller seg fra vanlig slitenhet. I tillegg kommer symptomer som muskelsvakhet, tilbakevendende smerter i ulike deler av kroppen, influensalignende symptomer, svekket konsentrasjon og hukommelse, søvnforstyrrelser, og overfølsomhet for lyder og lys. Utmattelsen, og også noen av de andre symptomene, utløses eller forverres gjerne av normalt sett svært små anstrengelser, som for eksempel samtale eller lett husarbeid. Symptomene kan komme umiddelbart etter anstrengelse, men kan også komme som en forsinket respons og vedvare lenge, noe som medfører en uforutsigbarhet i pasientenes hverdag som reduserer livskvaliteten betraktelig, og ofte virker svært ødeleggende for pasientenes sosiale relasjoner (10).

De nye internasjonale konsensuskriteriene tar utgangspunkt i en forståelse av ME/CFS som en kompleks tilstand som involverer

en grunnleggende dysregulering av sentralnervesystemet og immunsystemet, dysfunksjon av cellulær energimetabolisme og ionetransport og unormale kardiovaskulære fenomener (2). Kardinalsymptomet og det obligatoriske hovedkriteriet for diagnosen er "postexertional neuroimmune exhaustion", som er karakterisert ved uttalt fysisk og/eller mental utmattelse som respons på fysisk og/eller mental anstrengelse. Utmattelsen er oftest ekstrem og står ikke i forhold til graden av anstrengelse, som gjerne kan være minimal. Restitusjonstiden er lang – vanligvis minst 24 timer, og ofte lenger. Den anstrengelsesrelaterte utmattelsen er ofte ledsaget av andre symptomer, som feberfølelse, kroppssmerter og sår hals, derav navnet "neuroimmune exhaustion".

Diagnosen krever også et visst antall tilleggssymptomer, deriblant nevrologiske symptomer, som for eksempel svekket kognitiv funksjon, hodepine, søvnforstyrrelser, motoriske eller perseptuelle forstyrrelser. Andre vanlige symptomer ved ME/CFS er "autonome" symptomer som hjertebank, ortostatisme, og svekket termostatisk stabilitet, samt "immunologiske" symptomer som forstørrede og ømme lymfekjertler, unormalt hyppige og/eller langvarige virale infeksjoner, og overfølsomhet for mange matvarer og medikamenter.

Patofysiologi

Mange pasienter med ME/CFS forteller at deres utmattelsetilstand startet etter en infeksjonslignende sykdom med respiratoriske og/eller gastrointestinale symptomer, muskelverk, feber og hovne lymfeknuter. En rekke kliniske og epidemiologiske studier har beskrevet postinfeksiøs fatigue som opptrer assosiert med ulike virus og bakterier, for eksempel Herpes Simplex, Cytomegalovirus, Epstein Barr, Human Herpersvirus 6 (HHV-6), enterovirus, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma* species, enterobacteria og *Coxiella burnetii* (11). I 2004 oppsto en giardiasis-epidemi i Bergen som følge av at et drikkevannsreservoir som forsynte sentrale deler av byen hadde blitt kontaminert med Giardia-cyster. I årene etterpå observerte man en betydelig økning i irritabelt tarmsyndrom (46%) og

Tabell 1. Diagnosekriterier for kronisk utmattelsessyndrom (Canadakriterier 2003):

For å sette diagnosen kronisk utmattelsessyndrom kreves at diagnosekriteriene 1), 2), 3), 4) og 7) er til stede. I tillegg kreves to eller flere utfall i 5) og ett eller flere symptomer fra 6):

1) Utmattelse (fysisk og psykisk) som reduserer aktivitetsnivået med 50 % eller mer

2) Anstrengelsesutløst sykdomsfølelse og/eller utmattelse. Fysisk eller psykisk anstrengelse kan føre til generell smertefølelse, unaturlig tap av fysisk og psykisk utholdenhet, rask muskulær og kognitiv utmattelse. Den patologiske restitusjonen tar vanligvis lang tid (24 timer eller mer)

3) Søvnforstyrrelser*. Forstyrret døgnrytme, problemer med innsoving, forstyrret søvnlengde og -mønstre

4) Smerte[1]. Det er en betydelig grad av muskelsmerter og/eller leddsmerter, og de er ofte utbredte og vandrende av natur. I tillegg kan det opptre hodepine av ny karakter, endret mønster og økt intensitet

5) Nevrologiske/kognitive utfall. To eller flere av følgende symptomer:

a) forvirret
b) svekket konsentrasjon og korttidshukommelse
c) desorientert
d) vansker med å bearbeide informasjon
e) problemer med å kategorisere informasjon og finne ord
f) sanseforstyrrelser

I tillegg kan man ofte se at pasienter har dårlig kontroll over muskelbevegelser, har muskelsvakheter og leamus/tics.

6) Minst ett symptom fra to av følgende kategorier:

a) autonome utfall:
- blodtrykksfall ved overgang fra liggende til stående stilling (nevralt mediert hypotensjon)
- Unormal økt hjertefrekvens (hjertebank) ved overgang fra liggende til stående stilling (posturalt ortostatisk takykardi syndrom)
- blodtrykksfall etter å ha stått oppreist en stund (forsinket postural hypotensjon)
- ørhet
- ekstrem blekhet, kvalme og irritabel tarm
- hyppig vannlating og andre blæreforstyrrelser
- skjelvinger med eller uten hjertebank
- kortpustet ved anstrengelse

b) nevroendokrine utfall:
- forstyrret termostabilitet: unormal kroppstemperatur og tydelige døgnvariasjoner, svettetokter, feberfølelse og kalde ekstremiteter
- intoleranse for ekstrem hete og kulde
- markert vektendring - anoreksi eller unormal appetitt
- tap av adaptasjonsevne
- forverring av symptomer ved stress/belastninger

c) immunologiske utfall:
- ømme lymfeknuter
- gjentakende sår hals
- gjentakende influensafølelse
- generell sykdomsfølelse
- overfølsomhet for mat, medisiner og/eller kjemikalier

7) Sykdommen vedvarer i minst seks måneder. Den har vanligvis en klar identifiserbar begynnelse, [2] selv om den kan være gradvis. En foreløpig diagnose kan være mulig tidligere. Tre måneder er tilstrekkelig for barn.

[1]Det er et lite antall pasienter som ikke har smerter eller søvnproblemer, men ingen annen diagnose passer unntatt kronisk utmattelsessyndrom. Diagnosen kronisk utmattelsesyndrom kan overveies hvis denne pasientgruppen har fått kronisk utmattelse etter en infeksjon.
[2]Noen pasienter har av andre årsaker hatt dårlig helse før starten på kronisk utmattelsessyndrom og mangler en utløsende faktor som kan identifiseres ved starten eller har en gradvis eller snikende start.

Hentet fra **Diagnosekriterier for kronisk utmattelsessyndrom**. *Notat fra Kunnskapssenteret juni 2011*. www.kunnskapssenteret.no

Tabell 2. Eksklusjonstilstander for ME/CFS-diagnose (iht Canadakriteriene):

Pågående sykdomsprosesser som kan forklare de fleste symptomene på utmattelse, søvnforstyrrelser, smerte og kognitive forstyrrelser utelukker diagnosen kronisk utmattelsessyndrom. Det er avgjørende å fange opp tilstander der manglende diagnose kan bety at pasienten ikke får adekvat behandling, som f. eks.:

1) Addisons sykdom
2) Cushings syndrom
3) For lavt stoffskifte eller for høyt stoffskifte
4) Jernmangel eller andre anemiske tilstander som kan behandles
5) Jernoverskuddssyndrom (hemokromatose)
6) Diabetes mellitus
7) Kreft
8) Søvnforstyrrelsessykdommer som ”upper airway resistance syndrome” (økt motstand i øvre luftveier) og obstuktiv eller sentral søvnapnè
9) Revmatiske lidelser som leddgikt, systemisk lupus erythematosus (SLE), polymyositt og polymyalgi (betennelse i musklene)
10) Immunsykdommer som AIDS
11) Nevrologiske sykdommer som multippel sklerose, Parkinson, Myastenia gravis og B12-mangel
12) Infeksjonssykdommer som tuberkulose, kronisk hepatitt, Lyme sykdom osv.
13) Primære psykiatriske lidelser
14) Rusmisbruk

Hentet fra **Diagnosekriterier for kronisk utmattelsessyndrom**. *Notat fra Kunnskapssenteret juni 2011.* www.kunnskapssenteret.no

kronisk tretthet (46%) hos individer som hadde blitt infisert med bakterien (12). Mange av disse pasientene fikk diagnosen ME/CFS. En lignende epidemi av ME/CFS ble observert i Placerville, California i 1986 etter et utbrudd av giardiasis (13). Også psykiske og fysiske faktorer kan utløse ME/CFS og opprettholde sykdommen. ME/CFS og fibromyalgi har mange overlappende symptomer, og ofte finner man at pasienter med ME/CFS også har fibromyalgi. Mye taler for at de to tilstandene har mange felles patofysiologiske trekk, og de omtales ofte sammen med irritabel bowel syndrome som “functional somatic syndromes”; FSS (14).

Immunsystemet spiller en nøkkelrolle i utviklingen av ME/CFS, men vi vet ikke nøyaktig hva som er de utløsende faktorene. En rekke studier har vist forstyrrelser i immunologiske parametre hos pasienter med ME/CFS, men det er stor variasjon i funnene, muligens på grunn av at det er brukt ulike kriterier for inklusjon, kontrollgrupper og studiedesign. Dysfunksjon av naturlige dreperceller (NK-celler) er godt dokumentert (15). Mange studier tyder også på at man hyppig finner en Th2-profil med aktiverte CD4-positive T-hjelper-celler (16).

Immunisering med ulike vaksiner har vært rapportert å kunne utløse ME/CFS. Disse vaksinene inkluderer MMR, pneumovax, influensa, hepatitt B, tyfoid og poliovirus (11). Sammenhengen mellom vaksinasjon og kronisk fatigue er godt dokumentert i Gulf War Syndrome (GWS) der multiple vaksiner ble gitt i et intensivt immuniseringsprogram (17).

Forstyrrelse av endokrine systemer, blant annet av hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen er et annet vanlig funn ved ME/CFS (18). Vi vet ikke om disse forstyrrelsene spiller en etiologisk rolle eller om de er sekundære følgefenomener av sykdommen. Mange forskere har fokusert på endret funksjon i sentralnervesystemet som en mulig årsak til utmattelse ved ME/CFS. Både strukturelle og funksjonelle avvik har vært rapportert, for eksempel nedsatt glukosemetabolisme i høyre mediofrontale cortex og hypometabolisme i hjernestammen og endret antall og affinitet av serotonin reseptorer (19,20).

Høsten 2009 publiserte en amerikansk forskergruppe en oppsiktsvekkende studie. De hadde påvist det xenotrope murine leukemi-relaterte viruset XMRV i blod hos 68% av ME/CFS-pasientene mot 3,7% av kontrollpersonene. En rekke nye studier ble utført, men funnet lot seg ikke replisere, og den opprinnelige studien er nå delvis trukket tilbake (21).

Utredning

Diagnosen kan ikke stilles før andre aktuelle differensialdiagnoser som kan forklare tilstanden er utelukket. For å utelukke andre tilstander kan det være aktuelt med blod-, urin,-, spinalvæske- og avføringsprøver, mikrobiologiske og serologiske prøver, røntgenundersøkelser, psykiatrisk utredning m.m. Hvilke undersøkelser og utredninger som er nødvendig avhenger av hvilke underliggende differensialdiagnoser det er aktuelt å utelukke i det enkelte tilfelle. Eksempler på tilstander der fatigue kan være et fremtredende symptom, er autoimmune sykdommer som revmatoid artritt, lupus erythematosus, autoimmun thyroideasykdom, multippel sklerose og psykiatriske lidelser som alvorlig depresjon. Dessverre finnes det ingen biologisk markør for ME/CFS. Hvis andre diagnoser er utelukket, bruker en derfor et sett med diagnostiske kriterier for å avgjøre om pasienten har ME/CFS.

Behandling

Fordi vi ikke kjenner den presise patogenesen for ME/CFS, har man ingen spesifikk behandling. Dersom man påviser infeksjon, vil en prøve behandling med riktig antimikrobielt medikament. Randomiserte kontrollerte studier av antiviral behandling ved ME/CFS har typisk inkludert få pasienter (n<30). Aciclovir har ikke blitt vist å ha effekt på ME/CFS hos pasienter som tidligere har hatt Epstein-Barr virus (22), men positiv effekt ble vist i en undergruppe av pasienter som fikk valacyclovir (23). Antiviral medikasjon kan imidertid ha alvorlige bivirkninger, noe som begrenser bruken ved ME/CFS. Noen forskere mener at opportunistiske bakterieinfeksjoner helt eller delvis kan forklare symptomene ved ME/CFS, og mange pasienter har blitt satt på lange kurer med antibiotika. Studiene som er gjort er imidlertid få og har ikke kunnet bekrefte at antibiotikabehandling ved ME/CFS er virksomt. Også her er det viktig å understreke faren for tildels alvorlige bivirkninger. Intravenøs immunglobulinbehandling ved ME/CFS er kontroversielt. Det ser ut som enkelte pasienter kan ha effekt, men resultatene fra større studier er varierende. Hydrokortison har vært brukt for å korrigere avvik i hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen, men dette er ikke blitt noen allment akseptert behandling (24). Bruk av antidepressiva, NSAIDS, anxiolytika, anti-hypertensive medikamenter (propranolol, klonidin) og antihistaminer har vært prøvd, men ingen er vist å være universelt gunstige (25). Imidlertid er det teoretiske holdepunkter for å tro at noen typer antidepressiva vil kunne bedre livskvaliteten hos pasienter med ME/CFS. Tilstanden har mange overlappende trekk med fibromyalgi, hvor spesielt kombinerte serotonin og noradrenalin re-opptakshemmere har effekt på blant annet smerter og fatigue (26). Noen forskere mener dessuten at både fibromyalgi og ME/CFS kan plasseres innen spekteret av affektive tilstander (27). Dyreforsøk har vist at venlafaxine reverserer eksperimentelt indusert fatigue hos rotter (28). Behandling med methylfenidat (Ritalin) har vist seg å kunne bedre fatigue og konsentrasjonsvansker hos en undergruppe av pasientene (29).

Mangelen på konvensjonell medisinsk behandling, har gjort at pasienter har prøvd ut en rekke alternative behandlinger. De fleste studiene som er gjort av alternativ terapi er imidlertid små og av dårlig kvalitet, og man har ikke kunnet trekke sikre konklusjoner om hvorvidt noen av disse terapiene virker på symptomene ved ME/CFS (30).

De vanligste psykologiske intervensjonene ved ME/CFS er kognitiv atferdsterapi (CBT) og gradert treningsterapi (GET). Metodene er imidlertid omdiskutert. Det er kjent at en del pasienter med ME/CFS blir verre av gradert treningsterapi, og en signifikant andel av pasientene har ikke effekt av CBT. Multisenterstudien PACE viste at kombinasjonen av gradert treningsterapi og CBT var bedre enn konvensjonell medisinsk oppfølging og/eller tilpasset fysisk aktivitet (pacing) (31). Imidlertid er forskjellene små og bedringen i fysisk funksjon ved GET/CBT svært liten. GET var den eneste intervensjonen som viste bedring av seks minutters gangtest, den eneste objektive testen som ble brukt i studien. Denne studien er gjort på en pasientpopulasjon inkludert etter Oxfordkriteriene som inkluderer mer enn dobbelt så mange pasienter som CDC/Fukuda-kriteriene. Flere forskere og klinikere har større tro på trening som er nøye tilpasset pasientens funksjonsnivå (pacing), der man ikke overskrider pasientens kapasitet for å motvirke forverringer (32).

I høst publiserte forskere fra Bergen en randomisert placebo-kontrollert studie som viste at Rituximab – et monoklonalt antistoff mot B-celler som brukes ved lymfombehandling og ved behandling av en rekke autoimmune sykdommer – førte til betydelig bedring hos 10/15 ME/CFS pasienter, mot to i placebogruppen (33). Studien synes lovende, både med tanke på muligheten til å forstå sykdomsmekanismene ved ME/CFS og å finne en behandling for tilstanden ●

Referanser

1) Acheson ED. The clinical syndrome variously called benign myalgic encephalomyelitis, Iceland disease and epidemic neuromyasthenia. American Journal of Medicine 1959; 569-95.
2) Carruthers BM, VanDeSande MI, DeMeirleir KL, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. Journal of Internal Medicine 2011; doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x
3) Jelstad J. De bortgjemte – og hvordan ME ble vår tids mest omstridte sykdom. Oslo: Cappelen Damm, 2011.
4) Holgate ST, Komaroff AL, Mangan D, et al. Chronic fatigue syndrome: understanding a complex illness. Nature reviews 2011; 12: 539-44.
5) Wessely S. Old wine in new bottles: neurasthenia and 'ME'. Psychological Medicine 1990; 20: 35-53.
6) Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. The Chronic Fatigue Syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. Annals of Internal Medicine 1994; 121(12): 953-9.
7) Carruthers BM, Jain AK, DeMeirleir KL, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and research protocols. J. Chronic Fatigue Syndr. 2003; 11: 7-97.
8) Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, et al. A report – chronic fatigue syndrome: guidelines for research. Journal of the Royal Society of Medicine 1991; 84(2): 118-21.
9) Wyller VB. The chronic fatigue syndrome – an update. Acta Neurol Scand 2007; 115: 7-14.
10) Sønderlund A, Skoge AM, Malterud K. "I could not lift my arm holding the fork…". Living with chronic fatigue syndrome. Scand J Prim Health Care 2000; 18: 165-69.
11) Devanur LD, Kerr JR. Chronic fatigue syndrome. J Clin Virol. 2006 Nov;37(3):139-50.
12) Wensaas KA, Langeland N, Hanevik K, et al. Irritable bowel syndrome and chronic fatigue 3 years after acute giardiasis: historic cohort study. Gut. Sep 12.
13) Levine PH, Jacobson S, Pocinki AG, et al. Clinical, epidemiologic, and virologic studies in four clusters of the chronic fatigue syndrome. Archives of internal medicine. 1992 Aug;152(8):1611-6.
14) Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. Seminars in arthritis and rheumatism. 2007 Jun;36(6):339-56.
15) Whiteside TL, Friberg D. Natural killer cells and natural killer cell activity in chronic fatigue syndrome. The American journal of medicine. 1998 Sep 28;105(3A):27S-34S.
16) Skowera A, Cleare A, Blair D, et al. High levels of type 2 cytokine-producing cells in chronic fatigue syndrome. Clinical and experimental immunology. 2004 Feb;135(2):294-302.
17) Hotopf M, David A, Hull L, et al. Role of vaccinations as risk factors for ill health in veterans of the Gulf war: cross sectional study. BMJ (Clinical research ed. 2000 May 20;320(7246):1363-7.
18) Cleare AJ. The HPA axis and the genesis of chronic fatigue syndrome. Trends in endocrinology and metabolism: TEM. 2004 Mar;15(2):55-9.
19) Tirelli U, Chierichetti F, Tavio M, et al. Brain positron emission tomography (PET) in chronic fatigue syndrome: preliminary data. The American journal of medicine. 1998 Sep 28;105(3A):54S-8S.
20) Cleare AJ, Messa C, Rabiner EA, et al. Brain 5-HT1A receptor binding in chronic fatigue syndrome measured using positron emission tomography and [11C]WAY-100635. Biological psychiatry. 2005 Feb 1;57(3):239-46.
21) Lombardi VC, Ruscetti FW, Das Gupta J, et al. Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. Science (New York, NY. 2009 Oct 23;326(5952):585-9.
22) Lerner AM, Zervos M, Chang CH, et al. A small, randomized, placebo-controlled trial of the use of antiviral therapy for patients with chronic fatigue syndrome. Clin Infect Dis. 2001 Jun 1;32(11):1657-8.
23) Lerner AM, Beqaj SH, Deeter RG, et al. Valacyclovir treatment in Epstein-Barr virus subset chronic fatigue syndrome: thirty-six months follow-up. In vivo (Athens, Greece). 2007 Sep-Oct;21(5):707-13.
24) Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. Endocrine reviews. 2003 Apr;24(2):236-52.
25) Afari N, Buchwald D. Chronic fatigue syndrome: a review. The American journal of psychiatry. 2003 Feb;160(2):221-36.
26) Hauser W, Bernardy K, Uceyler N, et al. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. Jama. 2009 Jan 14;301(2):198-209.
27) Bradley LA. Pathophysiologic mechanisms of fibromyalgia and its related disorders. The Journal of clinical psychiatry. 2008;69 Suppl 2:6-13.
28) Dhir A, Kulkarni SK. Venlafaxine reverses chronic fatigue-induced behavioral, biochemical and neurochemical alterations in mice. Pharmacology, biochemistry, and behavior. 2008 Jun;89(4):563-71.
29) Blockmans D, Persoons P, Van Houdenhove B, et al. Does methylphenidate reduce the symptoms of chronic fatigue syndrome? The American journal of medicine. 2006 Feb;119(2):167 e23-30.
30) Alraek T, Lee MS, Choi TY, et al. Complementary and alternative medicine for patients with chronic fatigue syndrome: A systematic review. BMC complementary and alternative medicine.11:87.
31) White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. Lancet. Mar 5;377(9768):823-36.
32) Nijs J, Paul L, Wallman K. Chronic fatigue syndrome: an approach combining self-management with graded exercise to avoid exacerbations. J Rehabil Med. 2008 Apr;40(4):241-7.
33) Fluge O, Bruland O, Risa K, et al. Benefit from B-Lymphocyte Depletion Using the Anti-CD20 Antibody Rituximab in Chronic Fatigue Syndrome. A Double-Blind and Placebo-Controlled Study. PloS one.6(10):e26358.

KLEXANE®
enoxaparin

C1 Klexane «sanofi-aventis»

Lavmolekylært heparin. Fysiologisk antikoagulans. ATC-nr.: B01A B05

T1 **INJEKSJONSVÆSKE *100 mg/ml:*** *1 ml inneh.:* Enoksaparin 100 mg/10 000 IE anti-Xa, sterilt vann til 1 ml.

T **INJEKSJONSVÆSKE *100 mg/ml med konserveringsmiddel:*** *1 ml inneh.:* Enoksaparin 100 mg/10 000 IE anti-Xa, benzylalkohol 15 mg, sterilt vann til 1 ml.

INJEKSJONSVÆSKE *150 mg/ml:* *1 ml inneh.:* Enoksaparin 150 mg/15 000 IE anti-Xa, sterilt vann til 1 ml.

Indikasjoner: Tromboseprofylakse ved kirurgi. Langtidsprofylakse ved hoftekirurgi. Profylakse hos pasienter med kraftig økt risiko for venøs tromboembolisme og som er immobilisert pga. akutte medisinske tilstander som f.eks. ved hjertesvikt, respirasjonssvikt eller alvorlige infeksjoner. Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon. Akutt dyp venetrombose og lungeemboli, når trombolytisk behandling eller kirurgi ikke er indisert. Tilleggsbehandling av ustabil angina og myokardinfarkt uten Q-takk. *100 mg/ml:* Akutt hjerteinfarkt med ST-segmentelevasjon (STEMI), inkl. pasienter som behandles medikamentelt eller med perkutan koronar intervensjon (PCI). **Dosering:** Pga. høy biotilgjengelighet, er det generelt ikke nødvendig å gi preparatet i.v. Må ikke gis i.m. *Tromboseprofylakse ved kirurgi. Langtidsprofylakse ved hoftekirurgi:* Som tromboseprofylakse pre- og postoperativt gis enoksaparin s.c. som 1 daglig injeksjon à 20 mg. Første injeksjon bør settes ca. 2 timer før operasjonen. Til pasienter med større risiko for tromboembolier og spesielt ved ortopedisk kirurgiske inngrep gis enoksaparin s.c. som 1 daglig injeksjon à 40 mg. Ved slike inngrep settes første dose 12 timer før operasjonen. Behandlingens varighet er 7-10 dager eller til mobilisering. Ved hoftekirurgi kan anbefales langtidsprofylakse, dvs. en behandlingstid på ytterligere 3 uker med dosering 40 mg 1 gang daglig. De ferdigfylte sprøytene er egnet til hjemmebehandling hos utskrevne pasienter. *Profylakse hos pasienter med akutte medisinske tilstander:* 40 mg s.c. 1 gang daglig i minimum 6 dager og inntil pasienten er oppegående, maks. 14 dager. *Akutt dyp venetrombose og lungeemboli, når trombolytisk behandling eller kirurgi ikke er indisert:* Enoksaparin kan administreres s.c. enten som 1 injeksjon med 1,5 mg/kg daglig eller som 2 injeksjoner med 1 mg/kg daglig. Hos pasienter med kompliserte tromboemboliske tilstander er det anbefalt å gi 2 injeksjoner med 1 mg/kg daglig. Behandling med oralt antikoagulasjonspreparat (vitamin K-antagonist) startes vanligvis samtidig med Klexane. Behandling med enoksaparin skal fortsette inntil terapeutisk antikoagulasjonseffekt er oppnådd (Internasjonal Normaliserings Ratio 2-3). Pasienter med stor risiko for blødning, lever- eller nyre-svikt kan kreve laboratoriemessig overvåking av behandlingen, fortrinnsvis ved måling av anti-Xa plasmanivå. Behandling med Klexane bør fortsette til nivåene av protrombinkompleksets faktorer (FII, FVII, FIX, FX) har sunket til terapeutisk nivå, vanligvis minst 5 døgn. *Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon:* Ved kronisk intermitterende hemodialyse gis 0,5-1 mg/kg i den arterielle delen av dialyseenheten ved begynnelsen av behandlingen. Dette rekker normalt for 4 timers dialyse. Hvis det oppstår fibrindannelse kan en gi 0,5-1 mg/kg som fornyet injeksjon avhengig av tidspunkt for avslutning av dialysen. Til pasienter med stor risiko for blødning (pre- og postoperativ dialyse), eller med progressive blødningsforstyrrelser, kan en dosere med 0,5 mg/kg (dobbel vaskulær adgang), eller 0,75 mg/kg (enkel vaskulær adgang). *Tilleggsbehandling av ustabil angina og myokardinfarkt uten Q-takk:* S.c. injeksjon av 1 mg/kg hver 12. time administrert samtidig med 100-325 mg ASA gitt oralt. Behandlingsvarighet: Vanligvis 2-8 dager, minimum 2 dager. *Akutt hjerteinfarkt med ST-segmentelevasjon:* 30 mg gis som i.v. bolusdose, med tillegg av s.c. dose 1 mg/kg, etterfulgt av s.c. dose 1 mg/kg hver 12. time (maks. 100 mg for de første 2 doser, deretter 1 mg/kg for de gjenværende doser). Flerdosehetteglass brukes for i.v. administrering. Enoksaparin administreres da via i.v. tilgang. Enoksaparin kan administreres sammen med fysiologisk saltvann (0,9%) eller med 5% glukoseoppløsning. For å unngå mulig blanding av enoksaparin med andre legemidler skal i.v. tilgang skylles med tilstrekkelig mengde fysiologisk saltvann eller glukoseoppløsning før og etter. Ved samtidig administrering med trombolytika (fibrin eller ikke-fibrinspesifikk) bør enoksaparin gis 15 minutter før og 30 minutter etter at fibrinolytiskterapi er startet. Alle pasienter bør få acetylsalisylsyre (ASA) så snart STEMI er konstatert, og deretter oppfølgingsbehandling med ASA 75-325 mg 1 gang daglig, dersom ASA ikke er kontraindisert. Behandlingsvarighet: 8 dager eller inntil utskriving fra sykehus, avhengig av hva som inntreffer først. For pasienter som behandles med perkutan koronar intervensjon (PCI): Hvis siste s.c. dose av enoksaparin ble gitt <8 timer før ballongen blåses opp, behøves ingen ytterligere dose. Hvis siste s.c. dose gis >8 timer før ballongen blåses opp bør 0,3 mg/kg enoksaparin gis i.v. *Eldre og pasienter med redusert nyrefunksjon:* Det er ikke nødvendig med dosejustering hos eldre ved andre indikasjoner enn STEMI, med mindre nyrefunksjonen er svekket. Nøye klinisk overvåking er imid-lertid anbefalt, særlig for de som er 80 år eller eldre. Ved STEMI hos eldre >75 år brukes ikke i.v. bolus som startdose. Start med 0,75 mg/kg s.c. hver 12. time (maks. 75 mg for de første 2 doser, deretter 0,75 mg/kg for de gjenværende doser). Vekt: Kvinner med lav vekt (<45 kg) og menn med lav vekt (<57 kg) vil ved profylaktiske doser (ikke vekt-justerte) ha økt risiko for blødning ved enoksaparinbehandling. Nøye klinisk overvåkning anbefales. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ved CLCR <30 ml/minutt reduseres dosen etter følgende tabeller: Følgende dosejusteringer anbefales ved terapeutiske doser:

Standarddosering	Alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon
1 mg/kg s.c. 2 ganger daglig	1 mg/kg s.c. 1 gang daglig
1,5 mg/kg s.c.1 gang daglig	1 mg/kg s.c. 1 gang daglig
I.v. bolus 30 mg med tillegg av 1 mg/kg s.c., etterfulgt av 1 mg/kg s.c. 2 ganger daglig	I.v. bolus 30 mg med tillegg av 1 mg/kg s.c., etterfulgt av 1 mg/kg s.c. 1 gang daglig
Eldre ≥75 år (kun for akutt STEMI-indikasjonen)	
0,75 mg/kg s.c. 2 ganger daglig uten bolus som startdose	1 mg/kg s.c. 1 gang daglig uten bolus som startdose

Følgende dosejusteringer anbefales ved profylaktiske doser:

Standarddosering	Alvorlig grad av nedsatt nyrefunksjon
40 mg s.c. 1 gang daglig	20 mg s.c. 1 gang daglig
20 mg s.c. 1 gang daglig	20 mg s.c. 1 gang daglig

De anbefalte dosejusteringene gjelder ikke følgende indikasjon: Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon. Det foreligger ikke anbefaling om dosejustering ved mild eller moderat grad av nedsatt nyrefunksjon, men nøye klinisk overvåking tilrådes. Barn: Sikkerhet og effekt hos barn er ikke klarlagt. Redusert leverfunksjon: Pga. manglende farmakokinetiske data bør enoksaparin gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for enoksaparin, heparin og heparinderivater, inkl. andre lavmolekylære hepariner, eller trombocytopeni forårsaket av enoksaparin. Blødninger og ulcererende prosesser med blødningstendens. Nylig hjerneblødning. Alvorlige koagulasjonsforstyrrelser. Septisk endokarditt. Nylige skader og operasjoner i sentralnervesystemet, øyet og øret. Ved Klexanebehandling av akutt dyp venetrombose er spinal og epidural anestesi kontraindisert. Hypersensitivitet for benzylalkohol (gjelder hetteglasset). Hetteglassene skal ikke brukes til nyfødte eller for tidlig fødte barn. **Forsiktighetsregler:** Lavmolekylære hepariner bør ikke brukes om hverandre pga. ulikheter i farmakokinetikk og biologisk aktivitet, f.eks. anti-IIa-aktivitet og blodplateinteraksjon. Forsiktighet anbefales i forbindelse med trombocytopeni og trombocyttfunksjonsforstyrrelser. Forsiktighet må utvises ved lever- og nyreinsuffisiens, samt ved høydosebehandling av nyopererte pasienter. Ved blødning må årsaken undersøkes og behandling iverksettes. Perkutan koronar revaskularisering: For å redusere risiko for blødning etter vaskulære inngrep ved behandling av ustabil angina, myokardinfarkt uten Q-takk og akutt hjerteinfarkt med ST-segmentelevasjon, må de anbefalte doseringsintervallene følges nøye. Det er viktig å oppnå hemostase ved innstikkstedet etter PCI. I de tilfeller en lukkemekanisme brukes kan innføringshylsen fjernes med en gang. Hvis manuell kompresjonsmetode brukes skal innføringshylsen fjernes 6 timer etter siste i.v./s.c. enoksaparindose. Hvis enoksaparinbehandlingen fortsetter skal neste dose ikke gis før 6-8 timer etter at innføringshylsen er fjernet. Prosedyrestedet bør observeres for å kunne oppdage tegn til blødninger eller hematomdannelse. Forsiktighet utvises ved tilstander som øker blødningsfaren, som svekket hemostase, tidligere magesår, nylig iskemisk slag, ukontrollert alvorlig arteriell hypertensjon, diabetes retinopati, nylig gjennomgått nevrokirurgi eller øyeoperasjoner, eller samtidig behandling med andre legemidler som påvirker hemostasen. Økt blødningsrisiko hos personer med lav vekt. Laboratorietester: For monitorering av effekt anbefales anti-Xa-metoden, fordi APTT og hemming av trombin kun påvirkes i liten grad ved terapeutiske doser. Ved høyere doser kan APTT og ACT øke. Denne økningen er ikke lineært korrelert med økning av antitrombotisk aktivitet og derfor uegnet til å måle enoksaparinaktivitet. Heparin og lavmolekylære hepariner må ikke administreres i.m. Brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter med heparinindusert trombocytopeni med eller uten trombose i anamnesen. Risiko for antistoffmediert heparinindusert trombocytopeni kan vedvare i flere år, og er også tilstede med lavmolekylære hepariner. Slik trombocytopeni oppstår vanligvis mellom 5. og 21. dag etter start av enoksaparinbehandlingen. Det er derfor anbefalt å bestemme antall trombocytter før og jevnlig under behandlingen. Ved fall i platetallet på 30-50% av initial verdi, må behandlingen umiddelbart avbrytes og pasienten settes på annen terapi. Det er rapportert enkelttilfeller av intraspinale hematomer ved samtidig bruk av enoksaparin og spinal-/epidural-anestesi som resulterte i langtids eller permanent paralyse. Risikoen antas å være høyere ved bruk av postoperativt inneliggende epiduralkatetre eller ved samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen som NSAIDs, klopidogrel eller acetylsalisylsyre. Risikoen er økt ved traumatisk eller repetert spinal punksjon. Brukes med forsiktighet som profylakse hos pasienter med kunstige hjerteklaffer. Hetteglassene inneholder benzylalkohol som konserveringsmiddel, og skal ikke benyttes hos nyfødte eller for tidlig fødte barn pga. fare for «gasping syndrome». **Interaksjoner:** Stoffer som interfererer med hemostasemekanismen. Økning av antikoagulasjonseffekten med K-vitaminantagonister, trombocytthemmende midler, ikke-steroide antiinflammatoriske midler, dekstran, probenecid, etakrynsyre i.v. Reduksjon av antikoagulasjonseffekten med antihistaminer, digitalisglykosider, tetracyklin og askorbinsyre. **Graviditet/Amming:** Risiko ved bruk under graviditet og amming er ikke klarlagt. Dyrestudier indikerer ikke reproduksjonstoksiske effekter. Anbefales ikke til gravide med kunstige hjerteklaffer. **Bivirkninger:** Blødningsrisiko øker ved høy dosering. Større blødninger inkl. retroperitoneal og intrakraniell blødning er blitt rapportert, hvorav noen dødelige. Enkelte tilfeller av moderat trombocytopeni er beskrevet. Reaksjoner i huden (bulløse erupsjoner) og systemiske allergiske reaksjoner, inkl. anafylaktoide, sees sjelden. Osteoporose ved langtidsbehandling er ikke observert, men kan sannsynligvis forekomme. Hematom og hudnekrose på injeksjonsstedet sees sjelden. Svært sjeldne tilfeller av hypersensitiv vaskulitt i huden. Enkelttilfeller av intraspinale hematomer ved samtidig bruk av enoksaparin og spinal-/epiduralanestesi og postoperativt inneliggende katetre er rapportert, som har ført til varierende grad av nevrologisk skade inkl. langtids eller permanent paralyse. **Overdosering/Forgiftning:** Store doser enoksaparin kan gi blødninger. Effekten kan nøytraliseres med protaminsulfat som i.v. injeksjon. 1 mg protaminsulfat nøytraliserer antikoagulasjonseffekten av 1 mg enoksaparin hvis enoksaparin er gitt innen 8 timer tidligere. Hvis enoksaparin er gitt mer enn 8 timer tidligere, eller ved behov for gjentatt dosering av protaminsulfat, gis 0,5 mg protaminsulfat pr. 1 mg enoksaparin. Selv ved høye doser protaminsulfat, kan anti-Xa-aktiviteten aldri fullstendig nøytraliseres (maks. 60%). Ved stort peroralt inntak av enoksaparin (aldri rapportert) forventes ingen komplikasjoner, pga. meget liten gastrointestinal absorpsjon. Se Giftinformasjonens anbefalinger B01A B05 side d. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares <25°C. Ferdigfylte sprøyter kan oppbevares i kjøleskap ved behov. Må ikke fryses. Flerdose hetteglass med benzylalkohol må ikke oppbevares i mer enn 28 dager etter at det er tatt i bruk. **Andre opplysninger:** S.c. injeksjon: Må ikke blandes med andre legemidler. Intravenøs (bolus) injeksjon (kun for indikasjonen akutt STEMI): Enoksaparin kan administreres sammen med fysiologisk saltvann (0,9%) eller med 5% glukoseoppløsning. **Pakninger og priser:** 100 mg/ml: 10 × 0,2 ml (ferdigfylt sprøyte, 20 mg) kr 225,90. 50 × 0,2 ml (ferdigfylt sprøyte, 20 mg) kr 999,40. 10 × 0,4 ml (ferdigfylt sprøyte, 40 mg) kr 381,30. 50 × 0,4 ml (ferdigfylt sprøyte, 40 mg) kr 1766,30. 10 × 0,6 ml (ferdigfylt sprøyte, 60 mg) kr 492,10. 10 × 0,8 ml (ferdigfylt sprøyte, 80 mg) kr 542,70. 10 × 1 ml (ferdigfylt sprøyte, 100 mg) kr 605,60. ***100 mg/ml med konserveringsmiddel:*** 3 ml (hettegl., 300 mg) kr 253,70. ***150 mg/ml:*** 10 × 0,8 ml (ferdigfylt sprøyte, 120 mg) kr 936,50. 10 × 1 ml (ferdigfylt sprøyte, 150 mg) kr 1041,20. **Refusjonsberettiget bruk:** Gjelder injeksjonsvæske 100 mg/ml. Tromboseprofylakse ved kirurgi. Langtidsprofylakse ved hoftekirurgi. Profylakse hos pasienter med kraftig øket risiko for venøs tromboembolisme og som er immobilisert pga akutte medisinske tilstander som for eksempel hjertesvikt, respirasjonssvikt eller alvorlige infeksjoner. Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon. Akutt dyp venetrombose og lungeemboli, når trombolytisk behandling eller kirurgi ikke er indisert. Tilleggsbehandling av ustabil angina og myokardinfarkt uten Q-takk. Se B01A B05, side f i Refusjonslisten.

Sist endret: 15.02.2011

NO.ENO.12.02.02

sanofi-aventis Norge AS, Strandveien 15, 1366 Lysaker. P.O.Box 133, 1325 Lysaker.
Tlf: +47 67 10 71 00. Faks: +47 67 10 71 01.

SANOFI

KLEXANE®
enoxaparin[1]

EFFEKTIV
TROMBOSEPROFYLAKSE
OG BEHANDLING VED

- AKUTTE MEDISINSKE TILSTANDER SOM GIR IMMOBILISERING[1]
- USTABIL ANGINA, NSTEMI OG STEMI[1]
- AKUTT DYP VENETROMBOSE OG LUNGEEMBOLI[1]

SANOFI

sanofi-aventis Norge AS, Strandveien 15, 1366 Lysaker.
P.O.Box 133, 1325 Lysaker.
Tlf: +47 67 10 71 00. Faks: +47 67 10 71 01.

Ref: 1. SPC 12.03.2010. 2. IMS 2011.

NO.ENO.12.02.02

Tromboseprofylakse ved sykehusinnleggelse for akutte indremedisinske tilstander
– fra retningslinjer til klinisk praksis

Venøs tromboembolisme (VTE) er en felles betegnelse for dyp venøs trombose (DVT) og lungeemboli (LE). Sykdom rammer 6-8000 nordmenn årlig. Halvparten av tilfellene er relatert til innleggelse i sykehus, hyppigst i ikke-kirurgiske avdelinger. Det er anslått at 10% av plutselige dødsfall i sykehus skyldes LE, og 75% av disse skjer hos ikke-kirurgiske pasienter. Randomiserte studier har vist at tromboseprofylakse med lavmolekylære hepariner reduserer risikoen for VTE med 40-60%, og økt bruk av antikoagulant tromboseprofylakse i klinisk praksis har vist betydelig reduksjon i forekomsten av VTE. Til tross for overbevisende dokumentasjon av nytteverdi får bare 20-40% av hospitaliserte indremedisinske pasienter med indikasjon slik profylakse. Det har vist seg vanskelig å implementere disse retningslinjer i klinisk praksis.

John-Bjarne Hansen, Overlege prof. Dr med. Ellen Brodin, Anders Vik og Sigrid K. Brækkan.
Hematologisk forskningsgruppe, Universitetet i Tromsø og Universitetssykehuset Nord Norge

John-Bjarne Hansen

Hvor stort er problemet?

Befolkningsundersøkelser har vist at forekomsten av VTE er om lag 1.5 per 1000 innbyggere per år (1,2), noe som tilsier at sykdommen rammer 6-8000 nordmenn årlig. Halvparten av tilfellene er forbundet med innleggelse i sykehus (3). Dette gir forlenget sykehusopphold, og kan medføre alvorlige komplikasjoner av sykdommen på kort sikt (plutselig død) og på lang sikt (posttrombotisk syndrom og kronisk lungeembolisyndrom) eller som en følge av behandlingen (blødning). Obduksjonsstudier har vist at plutselig død i sykehus er relatert til LE i om lag 10% av tilfellene, og 75% av disse skjer hos ikke-kirurgiske pasienter (4,5). Det er derfor en stor medisinsk utfordring at bare 20-40% av pasientene med indikasjon får tromboseprofylakse under sykehusinnleggelsen (6).

Tabell 1: Padua risiko skår for VTE blant hospitaliserte medisinske pasienter

Risikofaktor	Poeng
Aktiv kreft[1]	3
Tidligere VTE	3
Immobilisering[2]	3
Trombofili[3]	3
Nylig (≤ 1 måned) traume eller kirurgi	2
Alder (≥ 70 år)	1
Hjertesvikt og/eller respirasjonssvikt	1
Akutt hjerteinfarkt eller iskemisk slag	1
Akutt infeksjon og/eller reumatisk sykdom	1
Fedme (KMI ≥ 30 kg/m^2)	1
Pågående hormonbehandling	1

[1)] Lokal- eller fjernmetastaser og/eller kjemoterapi eller stråling siste 6 måneder

[2)] Sengeleie med lov til å gå på do i minst 3 døgn

[3)] Mangel på antitrombin, protein C eller S, faktor V Leiden, protrombin mutasjon G20210A eller antifosfolipidsyndrom

Høy VTE risiko = Padua skår ≥ 4
Lav VTE risiko = Padua skår < 4

Indremedisineren nr 1 - 2012

Hvordan finner man ut om den innlagte pasienten har økt risiko for VTE?

All medikamentell antikoagulasjonsbehandling har en viss risiko for blødningskomplikasjoner. Det er derfor viktig at man har beslutningsverktøy for å gjøre nytte-skade vurderinger av forebyggende tiltak.

Nylig ble det publisert et skåringssystem, som inkluderte 11 risikofaktorer, for å predikere risiko for VTE blant hospitaliserte medisinske pasienter (Tabell 1) (7). Ved observasjon av nesten 1200 pasienter i 90 dager, fant man at pasienter med lav (Padua skår < 4 poeng) og høy (Padua skår ≥ 4 poeng) risikoskår ved innleggelsen utviklet VTE i henholdsvis 0,3% og 11,0% i løpet av oppfølgingstiden.

De nye internasjonale retningslinjene (American College of Chest Physicians (ACCP) 2012) (8) skiller seg fra tidligere utgaver ved at man baserer anbefalingene utelukkende på klinisk relevante effektmål som symptomatisk DVT, ikke-fatal LE, VTE relatert død og alvorlige blødningskomplikasjoner, mens asymptomatisk DVT ikke blir tillagt vekt. De anbefaler sterkt bruk av Padua skåringssystemet til å klassifisere medisinske pasienter i lav og høy risiko for VTE ved sykehus innleggelsen. De anbefaler sterkt at pasienter med høy risiko skal få tilbud om antikoagulant tromboseprofylakse med mindre forventet nytteverdi overskrides av risiko for blødningskomplikasjoner.

Det foreligger ikke et eget skåringssystem for vurdering av blødningsrisiko, men følgende faktorer er assosiert med økt risiko for blødning i avtakende styrke; pågående gastrointestinal blødning, blødning siste 3 måneder, platetall < 50x10^9/L, høy alder (≥ 85 år), leversvikt og alvorlig nyresvikt (GFR < 30 mL/min/m^2).

ACCP-retningslinjene har en svak anbefaling om bruk av kompresjonsstrømper som tromboseprofylakse til medisinske pasienter med høy risiko for VTE og samtidig høy risiko for eller pågående blødning (8).

Dokumentasjonen for sistnevnte anbefaling er manglende. Siden det heller ikke er tradisjon for bruk av kompresjonsstrømpe som tromboseprofy-

lakse i Norge bør denne anbefalingen ikke overføres til norske forhold.

Hjelper medikamentell tromboseprofylakse?

I en metaanalyse av systematiske oversiktsartikler hvor medisinske pasienter innlagt i sykehus ble randomisert til antikoagulant tromboseprofylakse eller placebo, viste man at antikoagulant tromboseprofylakse var assosiert med 61% risikoreduksjon for fatale lungeembolier og 53% risikoreduksjon for symptomatisk DVT (8). Randomiserte studier har vist behandlingsgevinst av profylaksedoser av enoxaparin (40mgx1) (9), dalteparin (5000 IEx1) (10) og fondaparinux (2,5mgx1) (11) (Tabell 2).

De nye ACCP-retningslinjene (8) anbefaler sterkt antikoagulant tromboseprofylakse med lavmolekylært heparin eller fondaparinux til hospitaliserte medisinske pasienter med høy risiko for VTE (Padua skår ≥ 4 poeng); og ingen tromboseprofylakse, hverken kompresjonsstrømper eller medikamentell, til pasienter med lav risiko for VTE (Padua skår < 4 poeng).

Hvor lenge skal man bruke medikamentell tromboseprofylakse?

Studier blant kirurgiske pasienter har vist behandlingsgevinst av forlenget antikoagulant tromboseprofylakse ved intervensjoner som total hofteprotese, hoftefraktur og abdominal malignitet. Disse funnene har gitt forventninger om at forlenget tromboseprofylakse også ville gi ytterligere behandlingsgevinst også ved akutte indremedisinske tilstander. Det er så langt bare gjennomført en randomisert studie (EXCLAIM studien) som har testet denne hypotesen (12). De fant en moderat reduksjon i risikoen for symptomatisk proksimal DVT ved forlenget behandlingstid (28 dgr vs 10 dgr) (Tabell 3). Behandlingsgevinsten ble imidlertid utvisket av en tilsvarende økning i alvorlige blødningskomplikasjoner.

Tabell 2: Effekt av lavmolekylære hepariner og fondaparinux på forekomsten av VTE blant pasienter hospitalisert for akutte indremedisinske tilstander[1)]

Studienavn	Antall pasienter	Behandling	Varighet behandling	Primær oppfølging	Primært endepunkt (%)	
					Trombose[2)]	Alvorlig blødning[3)]
MEDENOX	866	Placebo vs Enoxaparin 20mgx1 vs Enoxaparin 40 mgx1	7 dgr 7 dgr 7 dgr	14 dgr	14,9 15,0 5,5	1,1 0,3 1,7
PREVENT	3706	Placebo vs Dalteparin 5000 IUx1	14 dgr 14 dgr	21 dgr	5,0 2,8	0,2 0,5
ARTEMIS	849	Placebo vs Fondaparinux 2,5 mgx1	7 dgr 7 dgr	14 dgr	10,5 5,6	0,2 0,2

[1)] De vanligste innleggelsesdiagnosene var hjertesvikt, respirasjonssvikt, akutte infeksjoner, reumatiske tilstander og inflammatorisk tarmsykdom

[2)] Sammensatt endepunkt av asymptomatisk DVT (evaluert med venografi (MEDENOX og ARTEMIS) eller ultralyd), symptomatisk DVT, symptomatisk lungeemboli, og fatal lungeemboli

[3)] Alvorlige blødninger er definert som dødelig blødning, kritisk lokalisert blødning (f.eks intracerebralt), fall i Hb ≥ 2,0 g/dL eller blødning med behov for transfusjon av ≥ 2 enheter erytrocytt konsentrat

Indremedisineren nr 1 - 2012

Tabell 3: Effekt av forlenget tromboseprofylakse med lavmolekylært heparin eller orale antikoagulantia på forekomsten av VTE blant pasienter hospitalisert for akutte indremedisinske tilstander[1)]

Studienavn	Antall pasienter	Behandling	Varighet behandling	Primær oppfølging	Primært endepunkt (%)	
					Trombose[2)]	Alvorlig blødning[3)]
EXCLAIM	6085	Enoxaparin 40 mgx1	10 dgr vs 28 dgr	28 dgr	4,0 2,5	0,3 0,8
ADOPT	4495	Enoxaparin 40 mgx1 vs Apixapan 2,5 mgx2	7 dgr vs 25 dgr	30 dgr	3,1 2,7	0,2 0,5
MAGELLAN	8101	Enoxaparin 40 mgx1 vs Rivaroxaban 10 mgx1	10 dgr vs 35 dgr	35 dgr	5,7 4,4	0,4 1,1

[1)] De vanligste innleggelsesdiagnosene var hjertesvikt, respirasjonssvikt, akutte infeksjoner, reumatiske tilstander og inflammatorisk tarmsykdom

[2)] Sammensatt endepunkt av asymptomatisk DVT (evaluert med ultralyd), symptomatisk DVT, symptomatisk lungeemboli, og fatal lungeemboli

[3)] Alvorlige blødninger er definert som dødelig blødning, kritisk lokalisert blødning (f.eks intracerebralt), fall i Hb ≥ 2,0 g/dL eller blødning med behov for transfusjon av ≥ 2 enheter erytrocytt konsentrat

Indremedisineren nr 1 - 2012

ACCP-retningslinjene (8) anbefaler derfor ikke bruk av forlenget antikoagulant tromboseprofylakse utover innleggelsestiden eller perioden med immobilisering.

Nye orale antikoagulasjonsmidler (faktor Xa-hemmerne rivaroxaban og apixaban) er nylig testet som tromboseprofylakse hos medisinske pasienter innlagt i sykehus (Tabell 3) (13,14). De fant ingen signifikant reduksjon i risikoen for VTE sammenlignet med enoxaparin etter 10 dagers oppfølging (14). I samsvar med forlenget bruk av enoxaparin, ble en moderat reduksjon i risikoen for VTE utvisket av en tilsvarende økning i alvorlige blødningskomplikasjoner ved forlenget profylakse. De direkte faktor Xa hemmerne sin plass i framtidens antikoagulante tromboseprofylakse til pasienter med akutte medisinske tilstander er usikker.

Gir endret klinisk praksis redusert risiko for VTE?

Det er prøvd ulike strategier for å øke bruken av antikoagulant tromboseprofylakse til hospitaliserte medisinske pasienter. Medisinsk avdeling Universitetssykehuset Nord Norge HF har forsøkt en enkel strategi med informasjonsmøte og utdeling av skriftlige retningslinjer til legene uten å oppnå signifikante endringer i behandlingsadferden (6). Andre har forøkt mer komplekse strategier som et PC-basert varslingssystem (15) og en sammensatt strategi (16) med informasjonsmøter, identifisering av barrierer, retningslinjer i lommeformat og hyppige påminnelser. Sistnevnte strategier førte til økt bruk av antikoagulant tromboseprofylakse ledsaget av en stor reduksjon i risikoen for symptomatisk VTE. PC-varslingssystemet økte for eksempel bruken av tromboseprofylakse med 10 prosentpoeng ledsaget av 41% redusert risiko for VTE (15).

Med bakgrunn i denne kunnskapen anbefalte man i forrige utgave av ACCP-retningslinjene (2008) (17) *at alle sykehus skulle ha skriftlige retningslinjer for tromboseprofylakse ved sykehusinnleggelse for akutte indremedisinske tilstander. De advarte mot en enkel strategi for implementering, og anbefalte bruk av et PC-basert varslingssystem eller en sammensatt strategi for å skape endret behandlingsadferd blant legene.*

Hvordan skapes endring i klinisk praksis?

Den store utfordringen er nå å implementere god dokumentasjon og klare internasjonale retningslinjer i klinisk praksis. Det er nå tatt et initiativ til å utvikle lett tilgjengelige norske retningslinjer basert på ACCP-retningslinjene. Hovedutfordringen blir å implementere dem i klinisk praksis. Det krever målrettet samhandling mellom faglige helsemyndigheter, alle norske sykehus og aktuelle legegrupper. Ved Universitetssykehuset Nord Norge har vi startet et prosjekt hvor man i journalmalen for de medisinske avdelingene har lagt inn et spørsmål hvor journalskrivende lege før signering av journalen må ta aktiv stilling til om det foreligger indikasjon eller ikke for medikamentell tromboseprofylakse. Prosjektet overvåkes og vil evalueres både med tanke på endring av behandlingsadferd og effekt på forekomsten av sykehusrelatert VTE.

I tillegg til etablering av tilpassede norske retningslinjer, må man utvikle en plan for implementering av retningslinjene, og overvåkning av at retningslinjene blir fulgt opp med endret behandlingsadferd. Dette blir ressurskrevende, og fordrer god samhandling på ulike nivå i spesialisthelsetjenesten. Helseøkonomiske analyser på kostnad-nytte-forholdet tyder også på at antikoagulant tromboseprofylakse er en kostnadseffektiv strategi (18).

Vi har ikke råd til å mislykkes i arbeidet med å implementere retningslinjene i klinisk praksis. Det er sannsynligvis få, eller ingen, andre kostnadseffektive tiltak enn vellykket implementering av antikoagulant tromboseprofylakse i klinisk praksis som vil ha større helsegevinst i sykehussektoren. Ansvaret må deles mellom faglige helsemyndigheter, sykehusene og utøvende leger ●

Referanser

1. Næss IA, Christiansen SC, Romundstad PR et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. J Thromb Haemost 2007;5:692-9.
2. Brækkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I et al. Family history of myocardial infarction is an independent risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø study. J Thromb Haemost 2008;6:1851-7.
3. Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. J Thromb Haemost 2005;3:1611-7.
4. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hopital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? J R Soc Med 1989;82:203-5.
5. Alikhan R, Peters F, Wilmott R et al. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. J Clin Pathol 2004;57:1254-7.
6. Brækkan S, Grimsgaard S, Hansen JB. Tromboseprofylakse hos pasienter på indremedisinsk sengepost. Tidskr Nor Lægeforen 2007;127:1177-80.
7. Barbar S, Noventa F, Rossetto V et al. A risk assessment modell for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost 2010;8:2450-7.
8. Kahn SR, Lim W, Dunn SA et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141:e195S-e226S.
9. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. N Engl J Med 1999;341:793-800.
10. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Circulation 2004;110:874-9.
11. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. BMJ 2006;332:325-9.
12. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility. A randomized trial. Ann Intern Med 2010;153:8-18.
13. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. N Engl J Med 2011;365:2167-77.
14. Cohen AT et al. MAGELLAN: Rivaroxaban prevents VTE in medical patients, but bleeding an issue. www.theheart.org, April 5, 2011.
15. Kucher N, Koo S, Quiroz R et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. N Engl J Med 2005;352:969-77.
16. Scaglione L, Piobbici M, Pagano E et al. Implementing guidelines for venous thromboembolism prophylaxis in a large Italian teaching hopital: lights and shadows. Haematologica 2005;90:678-84.
17. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest 2008;133 6 suppl:381S-453S.
18. Offord R, Lloyd AC, Anderson P et al. Economic evaluation of enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Pharm World Sci 2004;26:214-20.

Søtstoffer

Søtstoffer benyttes som erstatning for sukrose (farin) og kan deles inn i kaloriholdige og kalorifattige/-frie søtstoffer. Det undervises lite i ernæringsspesifikke temaer som for eksempel søtstoffer og andre tilsetningsstoffer. Temaet opptar likevel mange behandlere både yrkesmessig og personlig, og det er en fordel å vite litt om dette når man får spørsmål fra diabetespasienter, overvektspasienter eller pasienter generelt. Det er mange misforståelser rundt de forskjellige søtstoffene og vanskelig å finne ryddig og objektiv informasjon om dem.

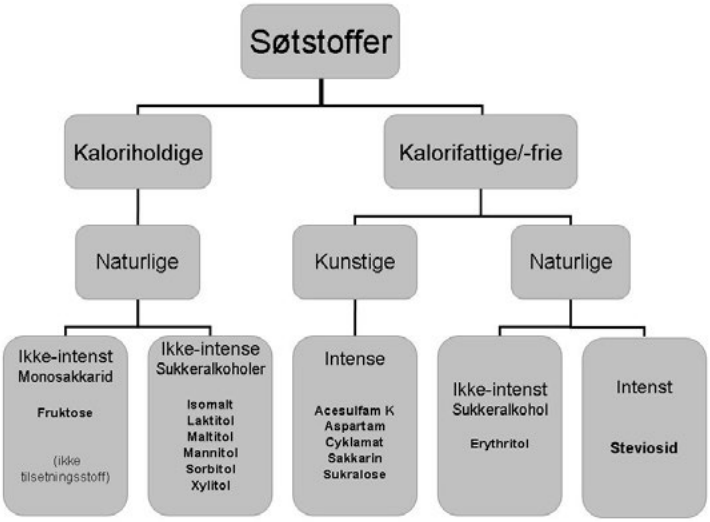
Klinisk ernæringsfysiolog Eline Birkeland, OUS Aker

Eline Birkeland

Kaloriholdige søtstoffer

Sukkeralkoholene isomalt, laktitol, maltitol, mannitol, sorbitol og xylitol har omtrent samme søtningsgrad som sukrose. I motsetning til sukrose som gir 4 kcal per g, gir sukkeralkoholene kun 2,5 kcal per g. Med hensyn til kalorier vil dette i praksis bety at en hel eske pastiller søtet med sukkeralkoholer tilsvarer i overkant av en halv eske sukkerholdige pastiller. Små mengder av denne typen søtstoff vil ikke gi blodsukkerstigning av betydning. Et høyt inntak av sukkeralkoholer kan imidlertid gi løs mage og enkelte opplever mageknip og luftplager, selv etter inntak av moderate mengder. Som søtstoffer fremstilles de industrielt, men finnes i naturen og defineres derfor som naturlige søtstoffer. Sukkeralkoholene er ikke godkjent for bruk i drikke og ville heller ikke vært gunstig med tanke på nødvendig tilsatt mengde og den lakserende effekten.

Fruktose finnes naturlig i varierende mengder, særlig i frukt og bær, men også noe i grønnsaker og korn. Dersom man kjemisk spalter sukrose, får man like mengder glukose og fruktose. Ettersom frukt er sunt, er det mange som tror at fruktose også er direkte sunt. Imidlertid er det slik at fruktose gir like mange kalorier som sukrose og glukose per gram. Disse kaloriene er dessverre også "tomme kalorier" ettersom fruktose i seg selv ikke bidrar med nyttige næringsstoffer. Fordi fruktose er 30-50 % søtere enn sukrose, kan man imidlertid bruke mindre mengder og få færre kalorier enn om man benytter sukrose. Dette gjelder ikke dersom man varmer det opp. Da tapes den ekstra søtningseffekten, og man må bruke like mye fruktose som sukrose. En viktig fordel for pasienter med diabetes er at fruktose gir lavere blodsukkerstigning enn sukrose[1]. Likevel bør man begrense bruken.



Figur 1: Inndeling av søtstoffer

Enkelte funn kan tyde på en negativ innvirkning på blodlipider, som videre kan øke risikoen for hjerte- og karsykdommer[1,2,3]. En øvre grense på 3 ss per dag er foreslått.

Kalorifattige/-frie søtstoffer

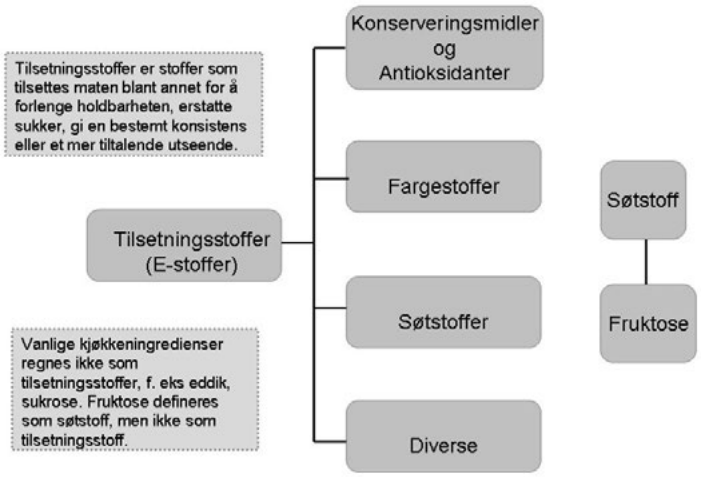
Med få unntak har de kalorifattige/-frie søtstoffene en søtningsgrad som er 25-600 ganger sterkere enn sukrose. De kalles derfor også intense søtstoffer og trengs kun i små mengder for å gi søtsmak. Ettersom de ikke finnes i naturen, defineres de også som kunstige søtstoffer. De ser ikke ut til å gi blodsukkerstigning eller økt karies.

Erythritol er også et kalorifritt og tannvennlig søtstoff, men skiller seg fra de andre kalorifrie søtstoffene på de fleste øvrige områder. Det finnes naturlig i matvarer som f. eks frukt og sopp, og fordi det har 30 % *lavere* søtningsgrad enn sukker, regnes det heller ikke blant de intense søtstoffene. I tillegg er det et sukkeralkohol, som til forskjell fra de andre sukkeralkoholene ikke gir hverken kalorier, blodsukkerstigning eller lakserende effekt ved normalt inntak. Erythritol er for mange bedre kjent som bordsøtningsmiddelet Sukrin.

Europeiske sikkerhetsvurderinger

Alle søtstoffene, bortsett fra fruktose betegnes som tilsetningsstoffer.

Ettersom Norge har et EØS-harmonisert regelverk, er alle godkjente tilsetningsstoffer først risikovurdert av European Food Safety Authority (EFSA). Med utgangspunkt i forskningsresultater, beregnes akseptabelt daglig inntak (ADI) for hvert enkelt stoff. ADI er den



Figur 2: Tilsetningsstoffer.

mengden et menneske skal kunne innta *daglig et helt liv* uten å risikere helseskader. Det er lagt inn stor sikkerhetsmargin i ADI-verdiene. Når det gjelder sukkeralkoholene, er bruken forbundet med så liten risiko at det ikke er etablert noen ADI.

Hvorvidt bruk av søtstoffer er trygt eller ikke blir likevel hyppig diskutert. Spesielt aspartam er blitt undersøkt på kryss og tvers, både med vitenskapelige og mindre seriøse metoder. SNT-rapporten fra 1998 viste at en voksen med diabetes i gjennomsnitt inntok 4,1 mg aspartam per kg kroppsvekt per dag[5]. Dette utgjør kun en tiendedel av ADI, til tross for at personer med diabetes regnes som høykonsumenter av kunstige søtstoffer.

EFSA publiserte risikovurderinger av aspartam i 2002, 2006 og 2009[6,7,8]. Alle eldre og nye vitenskapelige undersøkelser ble saumfart. All tilgjengelig informasjon om potensielle effekter av aspartam på for eksempel hjernefunksjon, kreft og DNA ble gjennomgått og vurdert. I rapporten som ble publisert i 2010, konkluderte ekspertgruppen med at det fremdeles ikke er påvist ny dokumentasjon som gir grunnlag for å endre på konklusjonen om at aspartam er trygt å bruke[9]. I ettertid er ytterligere to nye studier blitt vurdert av EFSA i samarbeid med Frankrikes Agency for Food, Environment and Occupational Health Safety[10,11]. Heller ikke disse ga grunnlag for å revidere sikkerhetsvurderingen av aspartam da. EFSA fortsetter fortløpende arbeidet med å gjennomgå ny vitenskapelig litteratur om aspartam som antyder potensiell risiko for helsen.

Kun få personer oppga i 1998 inntak av cyklamat i mengder som såvidt overskred ADI. Disse hadde et spesielt høyt forbruk av bordsøtningsmiddel i te og kaffe[5].

Tabell 1

Søtstoff	ADI*	Eksempel på hvor mye man kan innta hver dag et helt liv uten å overstige ADI dersom man veier 70 kg
Acesulfam K	9 mg/kg/dag	ca 5 L saft
Aspartam	40 mg/kg/dag	5,6 L brus
Cyklamat	7 mg/kg/dag	12 ts. Suketter-strø
Sakkarin	5 mg/kg/dag	ca 140 Natreen-suketter
Sukralose	15 mg/kg/dag	ca 11 dl Splenda

Gammel nyhet

Steviosid er uttrekk av planten *Stevia Rebaudiana Bertoni* og er opptil 300 ganger søtere enn sukrose. Det tåler oppvarming og bidrar hverken med kalorier, blodsukkerstigning eller tannskader. Dette uttrekket har vært brukt som søtstoff i andre deler av verden i flere år. Ettersom steviosid betegnes som et tilsetningsstoff, må det imidlertid godkjennes av EU før det kan klareres av EØS for salg og bruk i matvarer i Norge. Selv om steviosid nylig ble godkjent i EU, er alle søknader om salg av matvarer søtet med steviosid blitt avslått. Årsaken er at det var søkt om bruk av så store mengder tilsatt steviosid at inntak av matvaren ville kunne medføre overskridelse av ADI.

Steviosid har etter hvert fått svært mange tilhengere som venter på at søtstoffet skal bli tilgjengelig i butikker i Norge og ikke bare fra nettbutikk. Enkelte oppgir som en avgjørende fordel at dette søtstoffet ikke bare *defineres* som naturlig, men dessuten lages av uttrekk fra selve planten. Fruktose og xylitol som også finnes i naturen, blir til sammenligning fremstilt kjemisk av kostnadsmessige årsaker. Stevia/steviosid omtales i media som "det sunne sukkeret", en betegnelse som tidligere er brukt om fruktose. Et faktum som er mindre kjent blant mange steviatilhengere er at bordsøtningsmiddelet steviosid gjennomgår omfattende kjemiske prosesser med rensing, bleking og krystallisering på veien fra plante til salgsprodukt, og man kan spørre seg hvor naturlig sluttproduktet egentlig er. For mange vil det også komme som et sjokk at dette søtstoffet i likhet med de andre tilsetningsstoffene har fått sitt eget E-nummer: E960. Slutningen om at naturlig alltid er sunt, mens kunstig alltid er helseskadelig, blir uansett noe enkel å trekke.

Sukkerholdig eller kunstig søtet drikke? Hva anbefales?

En anbefaling som neppe vil endre seg med det første, er å velge vann som tørstedrikk. Skal man likevel først drikke brus eller saft, anbefales det å velge variantene med kunstig søtstoff fremfor de sukkerholdige[9]. Unntaket er barn under 3 år som

Planten Stevia Rebaudiana Bertoni. Hentet fra Wikipedia.

ikke skal gis kunstig søtstoff i det hele tatt. Småbarn inntar større mengde mat og drikke i forhold til kroppsvekten enn voksne, og det er ikke utarbeidet egen ADI for denne aldersgruppen. Disse rådene fra Helsedirektoratet er utarbeidet i kjølvannet av en risikovurdering utført av Vitenskapskomiteen for mattrygghet (VKM)[12]. Når det gjelder tannhelse, har både sukkerholdig og kunstig søtet drikke lav pH og vil kunne bidra med erosjonsskader på tennene. Sukkerholdig drikke vil i tillegg bidra med karies på grunn av sukkeret.

Sukrose bidrar med kalorier uten å tilføre næringsstoffer som kroppen trenger. Mange studier opp gjennom årene har vist at overvekt utgjør en økt helserisiko, både når det gjelder utvikling av type 2 diabetes, kreft og hjerte- og karsykdommer[13,14,15,16,17,18,19,20]. Enkelte mistenker at inntak av kunstige søtstoffer øker søtsug og sultfølelse, og kan utløse overdreven småspising og overvekt. Så langt finnes det lite god dokumentasjon for at kunstig søtstoff gir slik effekt[21,22]. Dersom man likevel opplever denne effekten, er det bedre å velge vann fremfor sukkerbrus. Raben A. *et al.* fant i en studie at overvektige oppnådde vektreduksjon ved å bytte fra sukkerholdig til kunstig søtet drikke[23].

Det etter hvert økende utvalget av søtstoffer gjør det lettere både for personer med diabetes og folk flest å redusere inntaket av sukker. For de som har diabetes er det svært beleilig at disse stoffene gir liten eller ingen blodsukkerstigning. For hele befolkningen generelt er det først og fremst viktig å moderere inntaket av sukker som ett ledd i forebyggingen av den økende forekomsten av overvekt[24]. Tiden kan også være inne for å fremme større aksept for at hverdagsmat får lov til å smake som hverdagsmat, og at livskvalitet ikke står og faller på hyppig inntak av mat og drikke som smaker søtt. Den siste rapporten om utvikling i norsk kosthold publisert i 2011 viser bl.a. at nordmenn bruker mer penger på sukkervarer og leskedrikker enn på matvaregrupper som frukt, grønnsaker og poteter; brød og kornvarer; meierprodukter, egg og fisk[25] ●

* Akseptabelt daglig inntak
** Statens næringsmiddeltilsyn

Referanser

1) Angelopoulos TJ, Lowndes J, Zukley L, Melanson KJ, Nguyen V, Huffman A, Rippe JM, The effect of high-fructose corn syrup consumption on triglycerides and uric acid. J Nutr 2009; 139(6): 1242S-1245S.

2) Sievenpiper JL et al.ring, Heterogeneous effects of fructose on blood lipids in individuals with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of experimental trials in humans. Diabetes Care 2009; 32(10): 1930-7. Epub 2009 Jul 10.

3) Bantle JP, Raatz SK, Thomas W, Georgopoulos A, Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. Am J Clin Nutr 2000 72(5): 1128-34

4) Grigoresco C, Rizkalla SW, Halfon P, Bornet F, Fontvieille AM, Bros M, Dauchy F, Tchobroutsky G, Slama G, Lack of detectable deleterious effects on metabolic control of daily fructose ingestion for 2 mo in NIDDM patients. Diabetes Care 1988; 11(7): 546-50

5) Bergsten C (1998) Inntak av kunstige søtstoffer Acesulfam K, aspartame, cyklamate og sakkarin. Statens naringsmiddeltilsyn, SNT-rapport 4:98. Report in Norwegian available from: http://www.mattilsynet.no/publikasjoner/rapporter/mat/eldre

6) SCF (Scientific Committee on Food), 2002. Opinion of the Scientific Committee on Food: Update on the safety of aspartame. European Commission, 10 December 2002

7) EFSA, 2006. Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids andmaterials in contact with food (AFC) on a request from the Commission related to a new long-termcarcinogenicity study on aspartame. Question number EFSA-Q-2005-122. The EFSA Journal, 356 1-44

8) EFSA, 2009. Updated Scientific Opinion of the Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food on a request from the European Commission related to the 2nd ERF carcinogeni-city study on aspartame taking into consideration study data submitted by the Ramazzini Foundation in February 2009. The EFSA Journal 1015, 1-18

9) EFSA (2010)Report of the meetings on aspartame with national experts, Question number: EFSA-Q-2009-00488. http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/doc/1641.pdf

10) Soffritti M. et al., Aspartame administered in feed, beginning prenatally through life span, induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice, Am J Ind Med 2010; 53: 1197-1206.

11) Halldorsson T.I. et al., Intake of artificially sweetened soft drinks and risk of preterm delivery: a prospective cohort study in 59334 Danish pregnant women. Am J Clin Nutr 2010; 92: 626-633.

12) VKM (2007)Impact on health whwn sugaris replaced with intense sweeteners in soft drinks,'saft' and nectar. VKM rapport, , Vitenskapskommitéen for mattrygghet

13) Skarfors ET, Selinus KI, Lithell HO. Risk factors for developing non-insulin dependent diabetes: a 10 year follow up of men in Uppsala. BMJ 1991; 303(6805): 755-760.

14) Cassano PA, Rosner B, Vokonas PS et al. Obesity and body fat distribution in relation to the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. A prospective cohort study of men in the normative aging study. Am J Epidemiol 1992; 136(12):1474-1486.

15) Shaten BJ, Smith GD, Kuller LH et al. Risk factors for the development of type II diabetes among men enrolled in the usual care group of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993; 16(10): 1331-1339.

16) Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ et al. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. Am J Epidemiol 1990; 132(3): 501-513.

17) Hartz AJ, Rupley DC, Jr., Kalkhoff RD et al. Relationship of obesity to diabetes: influence of obesity level and body fat distribution. Prev Med 1983; 12(2): 351-357.

18) Harvie M, Hooper L, Howell AH. Central obesity and breast cancer risk: a systematic review. Obes Rev 2003; 4(3): 157-173.

19) Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2007; 16(12): 2533-2547.

20) Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E et al. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk – a review of the literature. Eur J Clin Nutr 2010; 64(1): 16-22.

21) Abdallah L, Chabert M, Louis-Sylvestre J. Cephalic phase responses to sweet taste. Am J Clin Nutr 1997; 65(3): 737-43

22) Teff KL, Devine J, Engelman K. Sweet taste: effect on cephalic phase insulin release in men. Physiol Behav 1995; 57(6): 1089-95.

23) Raben A, Vasilaras TH, Moller AC, Astrup A. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. Am J Clin Nutr 2002; 76(4): 721-9

24) WHO (2003) Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. WHO Technical Report Series, No 916, World Health Organization, Geneva, Switzerland. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_916.pdf

25) Helsedirektoratet (2011), Utviklingen i norsk kosthold 2011, IS-nummer: IS-1943
http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/utviklingen-i-norsk-kosthold-2011-langversjon/Sider/default.aspx

Enteroskopi etter tarmkirurgi

Mange gastrointestinale tilstander ender opp med kirurgiske reseksjoner, anastomoser og omkoblinger, og ved senere endoskopi kan dette skape problemer både med oversikt og med navigasjon til det aktuelle tarmområdet. Typisk er pasienter med roux-en-Y anastomoser og behov for ERCP. Tidligere var disse ikke tilgjengelige for dette og måtte henvises til perkutane prosedyrer eller kirurgi.

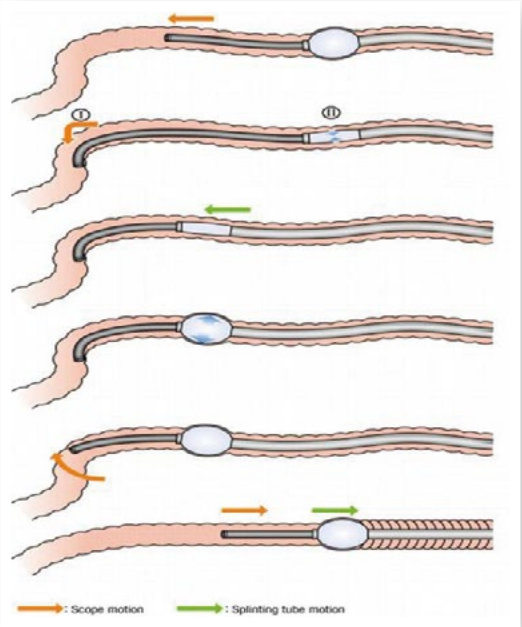
Lars Aabakken, Overlege prof. Dr med. Medisinsk avd Stavanger Universitetssjukehus

Lars Aabakken

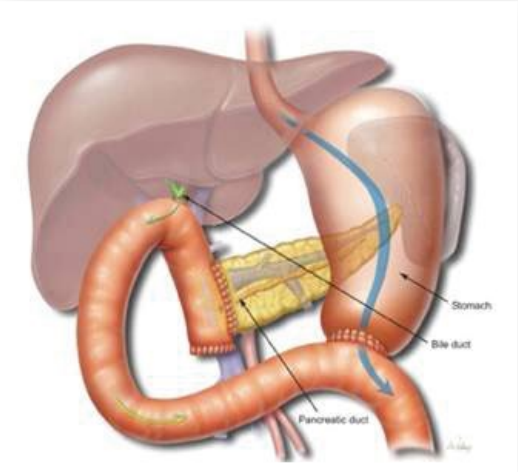
Ballong-enteroskopi

Med introduksjonen av ballong-enteroskopi (Balloon-assisted enteroscopy (BAE) har tilgangen til tynntarm og tarmanastomoser bedret seg vesentlig. Metoden ble introdusert for nærmere ti år siden, men prinsippet har forblitt omtrent uforandret siden. Selve instrumentet er lengre (ca 2 m arbeidslengde) og mykere enn vanlige endoskop. For å kunne navigere seg ned i tynntarm-slynger med lange krøs benyttes en såkalt ballong-overtube, dvs en myk plasthylse på utsiden av endoskopet med en ballong i enden. Denne ballongen kan inflateres til et visst (ufarlig) trykk og gir da relativ fiksasjon i tynntarm. Ved å føre denne hylsen frem i tarmen, blåse opp ballongen, og så trekke hylse (og endoskop) tilbake, vil den tarmen som er passert, tres inn på skopet og foldes sammen (lik en gardin på en gardinstang). Fra denne posisjonen kan endoskopet føres videre, hylseballongen tømmes, hylsen føres etter, blåses opp på nytt, osv. På denne måten kan en mate seg nedover i tarmen, ideelt sett ca 40 cm per "drag". Hvor langt man kommer avhenger av både talent, tarmkonfigurasjon, ev. adheranser, - og ikke minst tålmodighet og pasienttoleranse. I rett kombinasjon av disse faktorene kan en komme helt gjennom tynntarmen, selv om dette i praksis ikke er verken vanlig eller nødvendig.

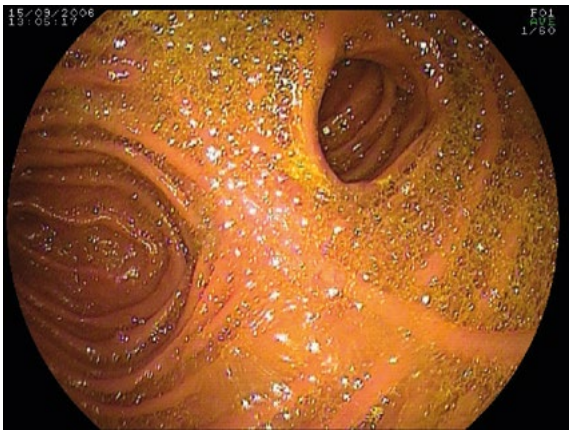
Det finnes modeller av ballong-enteroskop med ballong i enden av endoskopet i tillegg (dobbelt-ballong-enteroskop, DBE), eller kun ballong på hylsen (single ballong, SBE). Teknikken er prinsipielt den samme, men litteraturen inneholder mest erfaringer med DBE-metoden.



Figur 1. Prinsippskisse for ballong-enteroskopi.



Figur 2. Anatomi etter Whipples reseksjon.



Figur 3. Roux-en-Y med hepaticojejunostomi. Tarmanastomosen til høyre. Løpet opp til leveren er ikke synlig men går oppover til høyre.

Kirurgiske varianter

Det er en rekke kirurgiske inngrep som medfører endringer i tarmveikartet. Det mest kjente er kanskje **ventrikkelreseksjon ad modum Billroth I og II**, der sistnevnte gjør ERCP vrient, men sjelden umulig med vanlig instrumentarium, siden avstanden tilbake gjennom tilførende slynge ikke er veldig lang. Vanligvis er det problemer med adheranser og skarpe vinkler som gjør denne prosedyren vanskelig, og da kan BAE løse problemet.

Whipples reseksjon gir en anatomi som minner om B-II-anatomien, med en side-til side-anastomose av jejunum til ventrikkel, men der avstandene ofte er annerledes, og der en må finne en galle- og pancreasanastomose, istedenfor regulær duodenalanatomi. Her er det også oftest mulig å gjennomføre ERCP med vanlig duodenoskop.

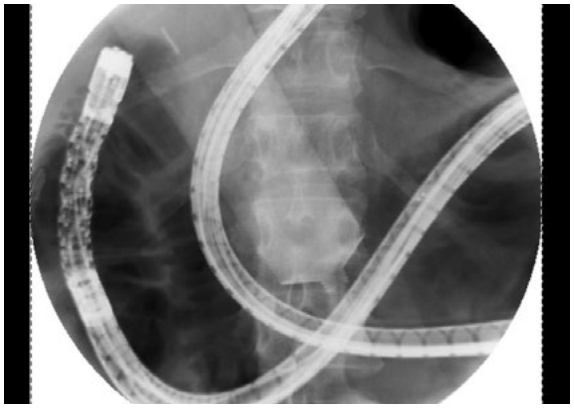
Problemene oppstår først når det lagt en Roux-en-Y anastomose. Dette kan løses på flere ulike måter, men felles for dem er at vi vanligvis trenger et ballongenteroskop for å oppnå nærkontakt med galleveiene.

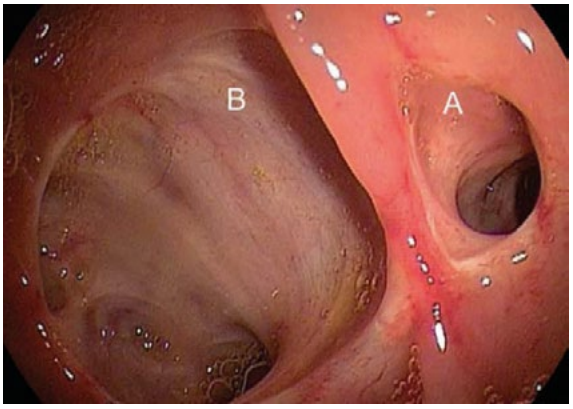
Roux-en-Y hepaticojejunostomi innebærer at man deler jejunum 40-50 cm nedenfor Treizske ligament og trekker distale ende opp til leverhilus. Deretter sys proksimale ende inn på dette jejunumløpet. I denne situasjonen må en først navigere forbi duodenalslyngen og et stykke ned i jejunum før man identifiserer tarmanastomosen. Den kan være vid og oversiktlig som på bildet her, da er det vanligvis lett å forstå hvor en skal ta veien videre. Andre ganger er imidlertid anastomosen nesten usynlig, gjemt blant folder og svinger, da kan navigeringen være en utfordring. Den andre utfordringen her er å få intubert det løpet en vanligvis skal inn i, det vil si bakover i en nesten 180 grader sving. Med litt flaks (og talent) kan denne vinkelen ofte rettes ut, slik at en kan fortsette opp roux-slyngen "i fartsretningen".

Ofte er røntgengjennomlysning til hjelp for å forstå hvor en befinner seg i farvannet. Bildet her viser optimal konfigurasjon med endoskopet i en alfalslynge via treitzke ligament, og deretter nokså rettløpet opp til hepaticojejunostomianastomosen oppunder leveren på høyre side.

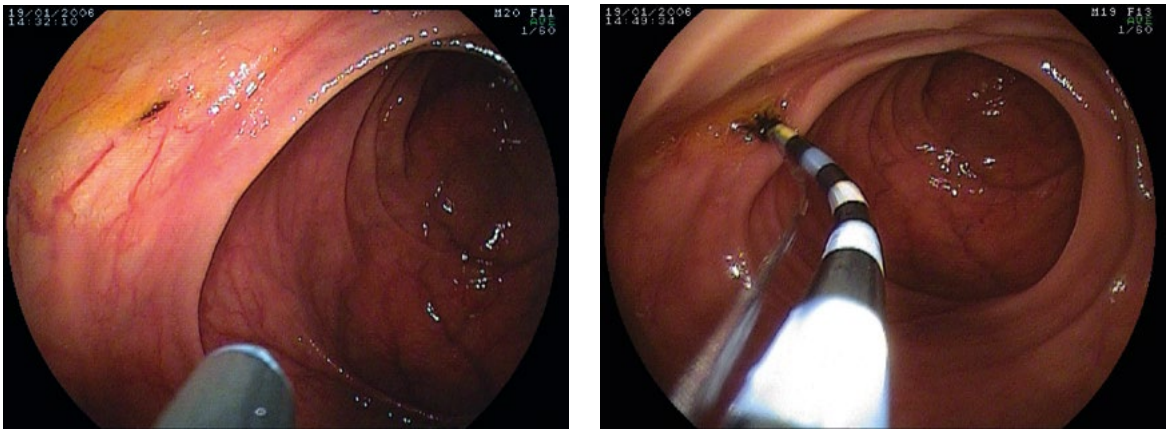
Selve anastomosen til galleveiene er ofte lett å identifisere, særlig hvis anastomosen er lagt helt opp mot leverhilus, med flere vide ostier til ulike segmentganger.

Andre ganger – og særlig hvis det er en anastomosestriktur som er problemet, kan det være vanskelig både å identifisere og intubere anastomosen.





Figur 4. Røntgenbildet viser konfigurasjonen av skopet ved vellykket intubasjon av roux-slyngen. Hepaticojejunostomien er godt synlig på bildet til høyre.



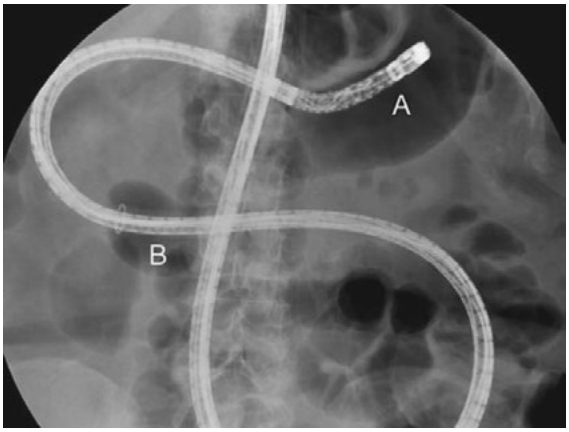
Figur 5. Ørliten stenotisk hepaticojejunostomi kl 10, intuberes med bøyd katetertupp.

Vi har etter hvert relativt brukbare instrumenter til ERCP i denne situasjonen, men kanalen i dette endoskopet er både lengre og trangere enn de vi vanligvis bruker, og dette er fortsatt en utfordring, ikke minst i forhold til fin-navigasjon av skoptupp og katetere.

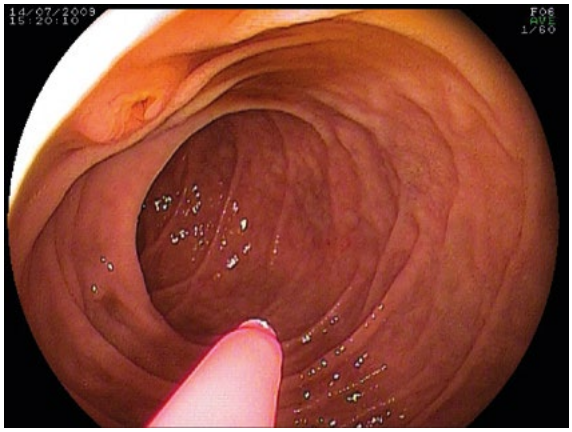
Den andre roux-Y varianten innebærer intakt duodenalslynge og papille, mens roux-slyngen trekkes opp til en ventrikkelrest isteden. Tidligere var dette vanligst å se etter ventrikkelkirurgi pga cancer, men denne anatomien ses nå stadig oftere ved gastric bypass-kirurgi. Prinsipielt er det den samme anastomosen som legges, men ved slankekirurgi legges anastomosen langt nede på jejunum (2 meter) for å redusere absorptiv flate. Dette betyr at alle tarmstrekkene som må forseres er vesentlig lengre enn ved de andre typene Roux-en-Y kirurgi. Imidlertid lar det seg også her vanligvis gjøre å forkorte og rette ut tarmen slik at det endelige forløpet blir som på røntgenbildet under, med skoptuppen oppe i en luftfylt ventrikkel. I denne situasjonen kan tilgangen til papillen være vanskelig pga den vinklen skopet kommer inn i duodenum på.

For øvrig er imidlertid metodene for intubasjon og manipulasjon av papillen de samme som ved regulær ERCP, og etter hvert blir vi teknisk flinkere også til dette.

Vi ser imidlertid en rask økning i antall pasienter som er slankeoperert, og en andel av disse vil etter hvert få både gallesteinsproblemer, pancreascancer med behov for stentavlastning av galleveier, og ventrikkelpatologi. Det er rom for forbedring i metodene våre for endoskopisk tilgang, og utstyret vil trolig optimaliseres etter hvert. Det er kan imidlertid godt være at det for disse pasientene er mer velegnet med enten perkutane radiologiske teknikker eller kombinasjonsprosedyrer med minilaparoskopi/tomi og direkte tilgang til ventrikkel. I mellomtiden er det likevel betryggende å vite at vi stort sett har mulighet til å finne frem til både galleveier og ventrikkel med tilgjengelig teknologi i dag. Vi må bare være litt tålmodige ●



Figur 6. Gastric bypass, skoptupp i ventrikkel.



Figur 7. Gastric bypass – papillen oppe kl 10.

OLYMPUS

Your Vision, Our Future

EVIS EXERA III

Advancing the Art of Endoscopy.

I jakten på det perfekte endoskopisystemet, introduserer Olympus nå EVIS EXERA III som sin neste milepæl for å sikre enda bedre kliniske resultater.

EVIS EXERA III

Nasjonalt Senter for Gastroenterologisk Ultrasonografi 10 år

Den 1. desember 2011 ble det arrangert et seminar i anledning tiårsjubileet for Nasjonalt Senter for Gastrointestinal Ultrasonografi (NSGU) på Legenes hus i Bergen. Arrangementet markerte også at senterets initiativtaker og leder gjennom 10 år, professor Svein Ødegaard gikk av med pensjon 1. februar 2012. NSGU ble etablert på bakgrunn av klinisk ultralydaktivitet i gastroenterologi som startet ved Medisinsk avdeling på Haukeland universitetssykehus allerede i 1976. Seminaret viste bredden i ultralydbasert forskning innenfor gastroenterologi og pekte mer fremover enn bakover.

Tekst: Roald Flesland Havre, leder av Norsk Forening for Ultralyd-diagnostikk
Foto: Dag Magne Ulvang

Roald Flesland Havre

Historie

Cirka femti inviterte gjester deltok på det faglige seminaret med etterfølgende middag. Her var det gjester fra hele landet i tillegg til de spesielt inviterte foredragsholderne Karlheinz Seitz fra Sigmaringen i Tyskland og Christian Nolsøe fra Herlev Hospital i København. I tillegg var det en rekke kolleger fra norske sykehus tilstede.

Tilbakeblikk fikk vi også ta del i. Svein Ødegaard fikk innblikk i ultralyddiagnostikk i Vest-Tyskland som student på slutten av 60-tallet. Senere hadde han et arbeidsopphold i tre år ved en medisinsk avdeling med et avansert gastroenterologisk laboratorium for både endoskopi, røntgen og ultralyd. Det var ikke uten videre lett å få forståelse i Norge for at klinikere burde benytte ultralyd i klinisk praksis. Ødegaard beskrev starten som en ensom aktivitet, men samarbeidet med indremedisineren Ole Martin Pedersen ved Klinisk-Fysiologisk avdeling gjorde at man hadde et lite miljø. Etter hvert kom interesserte kolleger til, og det bygget seg opp et ultralyd miljø på avdelingen.

Klinikk og forskning

Bruk av både transabdominal og endoskopisk ultralyd, kombinert med klinisk forskning, har båret frukter, og i dag er ultralyd av tarmvegg, ultralyd funkjonsundersøkelser ved dyspepsi, kontrastforsterket UL ved uavklarte leverlesjoner og endoskopisk ultralyd ved en rekke tilstander i øsofagus og ventrikkelvegg foruten pankreas og galleveier en del av klinisk praksis. I tillegg forgår flere forskningsprosjekter bl.a. på kontrastforsterket UL av tarmvegg ved Mb. Crohn, Sonoelastografi av lesjoner i tarmvegg, pankreas og retroperitonealt og UL avbildning av pankreas samt endoskopisk ultralydveiledete intervensjoner og prøvetaking.

NSGUs initiativtaker og senterleder Svein Ødegaard gratuleres av nåværende leder Odd Helge Gilja.

I løpet av seminaret fikk man smakebiter av mye av det som NSGU er involvert i av forskningsprosjekter. I stor grad var det stipendiater og postdoc ansatte som fikk presentere arbeider de selv var involvert i. Gjennom MedViz samarbeidet, som ledes av Odd Helge Gilja, og som er et inter-institusjonelt forsknings- og utviklingsprosjekt mellom Universitetet i Bergen, Haukeland Universitetssykehus og Christian Michelsens Research, er målet å skape tverrfaglig forum for medisinsk avbildning. Dette samarbeidet har bidratt til at kliniske UL bilder benyttes i nye visualiseringsteknikker, at man får mulighet til å kombinere UL med for eksempel CT eller MRI data eller at man får matematikerens eller informatikerens innspill på hvordan man kan kvantifisere kontrastmengde i en serie av UL bilder eller vise kontrasten på nye måter.

Ultralyd med kontrast

Kontrastforsterket ultralyd (CEUS) har de siste årene etablert seg som en nyttig metode for å karakterisere fokale lesjoner i levervev. Flere godartede lesjoner har karakteristiske fylnings og/eller tømningsmønstre.

> Kontrastforsterket ultralyd (CEUS) har de siste årene etablert seg som en nyttig metode for å karakterisere fokale lesjoner.

Noen fokale lesjoner gjenstår som vanskelige å karakterisere. En av disse er hepatocellulære carcinomer som kan oppstå ved langtkommet kronisk leversykdom. De inviterte foredragsholderene Karlheinz Seitz, Christian Nolsøe og Knut Brabrand belyste alle erfaring med bruk av CEUS med ulikt perspektiv. Kim Nylund presenterte forskning på Crohns sykdom med UL kontrast med tanke på å vurdere inflammasjonsgrad i tarmvegg.

Endoskopisk ultralyd og elastografi

Lars Birger Nesje snakket om vurdering og prøvetaking av submukosale lesjoner i øvre GI traktus. Disse lesjonene kan blant annet representere gastrointestinale stromale tumores (GIST) som representer et bredt spekter fra helt godartede til maligne svulster. Vevsprøver kan være av stor verdi for å bestemme om tumorceller er c-kit positive, og tilgjengelige for imantinib behandling. Roald Flesland Havre presenterte resultater fra studie med sonoelastografi ved endoskopisk UL av pankreastumores og Jo Waages arbeid på preoperativ vurdering av rektumsvulster med samme metode. Strain, eller deformasjon, av vev var og tema for Svein Brekke sitt fordrag om modell for magesekkens kontraksjon avbildet med ”speckle tracking”.

Terapeutiske bobler

UL kontrastmidler er små gassfylte bobler på størrelse med blodlegemer som kommer i resonans ved UL frekvenser. Fremtidsperspektiver ble trukket opp for hvordan kontrastboblene kan kobles til strukturer på celleoverflaten og hvordan de sammen med UL kan avlevere virkestoffer til cellene. Michiel Postema og Antony Delalande innviet oss i dette og Georg Dimcevski fortalte om en spennede pilotstudie på avansert pankreascancer med kombinasjon av cellegift og UL med kontrast der kontrastmidlene og UL tenkes å øke cellenes permeabilitet gjennom en prosess som kalles sonoporasjon ●

Knut Brabrand er en av våre beste på UL. Han sammenfattet 10 års erfaring med kontrastforsterket ultralyd på Rikshospitalet.

Karlheinz Seitz fra Sigmaringen var invitert foredragsholder fra det samme tyske ultralydmiljø som Svein Ødegaard lærte ultralyd. Han presenterte funn fra den tyske multisenterstudien på CEUS av solide leverlesjoner.

Christian Nolsøe er godt kjent i Norge etter flere arbeidsopphold bl.a. på Namsos sykehus. Han er til daglig radiolog ved Herlev Sykehus i København og tidligere president i den Europeiske ultralydforeningen EFSUMB. Han viste hvordan kontrastforsterket UL kan brukes for å veilede intervensjoner i lever.

Avdelingsdirektør Lars Birger Nesje ved Medisinsk Avdeling, HUS holder tale for avtroppende senterleder Svein Ødegaard. Nesje er ved siden av sin rolle som avdelingsleder kliniker med sentral rolle i den endoskopiske ultralydaktivitet som er knyttet til NSGU.

Inegy «MSD-SP»

C *Serumkolesterolsenkende middel.*

ATC-nr.: C10B A02

T TABLETTER 10 mg/20 mg og 10 mg/40 mg: *Hver tablett inneh.:* Ezetimib 10 mg, simvastatin 20 mg, resp. 40 mg, laktosemonohydrat 127 mg, resp. 263 mg , butylhydroksyanisol (E 320), hjelpestoffer. **Indikasjoner:** *Primær (heterozygot familiær og ikke-familiær) hyperkolesterolemi eller kombinert hyperlipidemi:* Som tilleggsbehandling til kostholdsendringer der bruk av et kombinasjonspreparat anses hensiktsmessig hos pasienter som ikke er hensiktsmessig kontrollert med statin alene eller som allerede behandles med statin og ezetimib. *Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH):* Som tilleggsbehandling til kostholdsendringer. Pasientene kan også få annen tilleggsbehandling (f.eks. LDL-aferese). **Dosering:** *Hyperkolesterolemi:* Fra 10 mg/10 mg/dag til 10 mg/80 mg/dag gitt om kvelden. Vanligste dose er 10 mg/20 mg/dag eller 10 mg/40 mg/dag gitt som enkeltdose om kvelden. Doseringen er individuell og pasientens LDL-nivå, risiko for hjerte- og karsykdommer og respons på pågående behandling med kolesterolsenkende midler må vurderes før oppstart av behandling eller ved dosejustering. Ev. dosejusteringsintervaller bør ikke være <4 uker. *Homozygot familiær hyperkolesterolemi:* Anbefalt dose er 10 mg/40 mg/dag eller 10 mg/80 mg/dag gitt om kvelden. Kan gis som tillegg til annen lipidsenkende behandling (f.eks. LDL-aferese) eller hvis slik behandling ikke er tilgjengelig. *Sammen med andre legemidler:* Inegy bør gis enten ≥2 timer før eller ≥4 timer etter resiner. Sammen med diltiazem eller amlodipin bør dosen av Inegy ikke være >10 mg/40 mg/dag. Sammen med amiodaron, verapamil eller nikotinsyre (≥1 g/dag) bør dosen av Inegy ikke være >10 mg/20 mg/dag. Sammen med ciklosporin eller danazol, bør dosen av Inegy ikke være >10 mg/10 mg/dag. *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering kreves ved mildt nedsatt leverfunksjon («Child-Pugh score» 5-6). Behandling anbefales ikke ved moderat («Child-Pugh score» 7-9) eller alvorlig («Child-Pugh score» >9) nedsatt leverfunksjon. *Nedsatt nyrefunksjon:* Hvis behandling ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤30 ml/minutt) anses nødvendig, må doser >10 mg/10 mg/dag gis med forsiktighet. ***Eldre:*** Ingen dosejustering kreves. ***Barn og ungdom:*** Anbefales ikke pga. manglende sikkerhets- og effektdata. ***Administrering:*** Kan tas med eller uten mat. Tablettene bør ikke deles. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Graviditet og amming. Aktiv leversykdom eller uforklarlig vedvarende økning av serumtransaminaser. Samtidig inntak av potente CYP 3A4-hemmere (f.eks. itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, erytromycin, klaritromycin, telitromycin, hiv-proteasehemmere (f.eks. nelfinavir) og nefazodon). **Forsiktighetsregler:** *Muskeleffekter:* Rabdomyolyse er rapportert svært sjelden når ezetimib er tatt alene eller i tillegg til andre legemidler forbundet med økt risiko for rabdomyolyse. De fleste pasientene som utviklet rabdomyolyse tok et statin samtidig. Simvastatin kan i enkelte tilfeller forårsake myopati i form av muskelsmerter, ømhet eller muskelsvakhet og med kreatinkinase (S-CK)-verdier >10 ganger øvre normalgrense (ULN). Myopati kan vise seg som rabdomyolyse med eller uten akutt nyresvikt sekundært til myoglobinuri. Dødsfall er sett i svært sjeldne tilfeller. Ved oppstart av behandling eller doseøkning, bør pasienten informeres om risikoen for myopati og oppfordres umiddelbart å opplyse om ev. uforklarlig muskelsmerte, ømhet eller muskelsvakhet. Risikoen for myopati/rabdomyolyse er doserelatert og øker med høye nivåer av HMG-CoA-reduktasehemmende aktivitet i plasma. Hvis S-CK-verdier i utgangspunktet er >5 × ULN, bør det foretas nye målinger innen 5-7 dager. Referansenivået av S-CK bør bestemmes før behandlingsstart hos eldre >65 år, hos kvinner, ved nedsatt nyrefunksjon, ukontrollert hypotyreose, tidligere erkjent eller familiær arvelig muskelsykdom, tidligere muskelpåvirkning med et statin eller fibrat, ved alkoholmisbruk. Behandling må innledes med forsiktighet hos pasienter som er predisponert for rabdomyolyse, og ved tidligere muskelsykdom under fibrat- eller statinbehandling. Behandlingen bør ikke starte ved S-CK-verdier >5 × ULN. S-CK-nivåene måles hvis muskelsmerter, svakhet eller kramper oppstår under behandling. Behandlingen bør avbrytes ved S-CK > 5 × ULN (uten kraftig fysisk aktivitet) og mistanke om myopati av annen årsak. Seponering kan vurderes hvis symptomene er alvorlige og fører til daglig ubehag selv ved S-CK nivåer <5 × ULN. Gjenoppstart med Inegy eller behandling med et annet statin kan overveies hvis symptomer går tilbake og S-CK-nivåer blir normale igjen, men da med lavest dose og tett oppfølging. Høyere forekomst av myopati er observert hos pasienter titrert opptil 80 mg. Periodiske S-CK målinger er anbefalt, da de kan være nyttige for å identifisere subkliniske tilfeller av myopati. Likevel er det ingen sikkerhet for at slik overvåking forhindrer myopati. Inegy seponeres midlertidig få dager før større kirurgisk inngrep og hvis alvorlige medisinske eller kirurgiske tilstander oppstår, og mens behandling med itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, erytromycin, klaritromycin eller telitromycin pågår. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av ciklosporin, amiodaron, verapamil, diltiazem og lipidsenkende doser (≥1 g/dag) av nikotinsyre. Konsentrasjonen av ciklosporin bør monitoreres. Overveies kombinasjonsbehandling med simvastatin og lipidsenkende doser (≥1 g/dag) av nikotinsyre eller legemidler som inneholder nikotinsyre, bør fordeler og risiko nøye overveies og monitorering av pasientene for ev. tegn på muskelsmerter, ømhet eller muskelsvakhet, spesielt i løpet av de første månedene av behandlingen, og når legemiddeldosene økes. Forsiktighet bør utvises når kinesiske pasienter behandles samtidig med Inegy (≥10 mg/40 mg) og lipidsenkende doser (≥1 g/dag) av nikotinsyre eller legemidler som inneholder nikotinsyre, pga. risikoen for myopati. Samtidig bruk av amiodaron, verapamil eller nikotinsyre (≥1 g/dag) sammen med Inegy i doser >10 mg/20 mg daglig. Inegy i doser >10 mg/40 mg ved samtidig bruk av diltiazem eller amlodipin. Samtidig bruk av Inegy og fibrater anbefales ikke. Pasienter som bruker fusidinsyre og Inegy bør følges nøye opp. Midlertidig stans i behandlingen med Inegy kan overveies. «International Normalized Ratio» (INR) bør monitoreres hensiktsmessig hvis preparatet gis i tillegg til warfarin eller andre blodfortynnende legemidler av typen kumarin eller fluindion. Uvanlige tilfeller av interstitiell lungebetennelse er rapportert ved bruk av noen statiner, spesielt ved langtidsbehandling. Kjennetegn kan være dyspné, ikke-produktiv hoste og forringelse av generell helse (tretthet, vekttap og feber). Ved mistanke om interstitiell lungebetennelse bør behandling med Inegy avsluttes. *Hepatiske effekter:* Leverfunksjonsprøver anbefales før behandlingsstart og deretter når klinisk indisert. Ekstra test bør utføres før titrering til dose 10 mg/80 mg, 3 måneder etter opptitrering og deretter periodisk (f.eks hvert ½ år) det første behandlingsåret. Forsiktighet utvises ved økning i serumtransaminase, og målinger bør gjentas umiddelbart og deretter oftere. Ved vedvarende økning i serumtransaminaser (≥3 × ULN) må behandlingen seponeres. Brukes med forsiktighet ved inntak av store mengder alkohol. Preparatet skal ikke tas ved sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Svimmelhet er rapportert i sjeldne tilfeller, og må tas hensyn til ved bilkjøring og bruk av maskiner. **Interaksjoner:** Se kontraindikasjoner. Risikoen for myopati, inkl. rabdomyolyse, øker ved samtidig behandling med fibrater (f. eks. gemfibrozil), nikotinsyre (≥1 g/dag), fusidinsyre og potente CYP 3A4-hemmere. Ciklosporin, danazol, amiodaron, verapamil, diltiazem og amlodipin gir økt risiko for myopati/rabdomyolyse, særlig sammen med høyere doser simvastatin. Ezetimib gitt sammen med fibrater kan potensiert føre til økt fare for gallesten og anbefales ikke. Kolestyramin reduserer gjennomsnittlig AUC av total ezetimib med ca. 55%, og øker LDL-kolesterolkonsentrasjonen. Samtidig bruk med ciklosporin hos nyretransplanterte pasienter øker AUC for ezetimib. Samtidig bruk med fenfibrat eller gemfibrozil anbefales ikke pga. økt totalkonsentrasjon av ezetimib. Grapefruktjuice hemmer CYP 3A4 og bør ikke tas sammen med simvastatin. Ved samtidig bruk av kolkisin og simvastatin er myopati og rabdomyolyse rapportert hos pasienter med nyresvikt. Tett klinisk overvåkning anbefales. Ved langtidsbehandling med rifampicin kan effekten av simvastatin reduseres. Simvastatin 20-40 mg daglig i kombinasjon med kumarinantikoagulantia kan i svært sjeldne tilfeller øke protrombintiden (PT). PT bør følges hyppig og bestemmes før behandling igangsettes og gjentas ved doseendring eller seponering. **Graviditet/Amming:** Vanligvis vil seponering av lipidsenkende legemidler under graviditeten ha liten betydning for langtidsrisikoen knyttet til primær hyperkolesterolemi. *Overgang i placenta:* Sikkerheten ved bruk hos gravide er ikke fastlagt. Fosterets nivå av mevalonat (forstadium til kolesterol) kan reduseres. Preparatet skal derfor ikke brukes av gravide, eller kvinner som forsøker å bli gravide. *Overgang i morsmelk:* Ukjent. Preparatet skal ikke brukes under amming. **Bivirkninger:** *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Muskel-skjelettsystemet: Myalgi. Undersøkelser: Økt ALAT og/eller ASAT, økt CK i blod. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Abdominalsmerter, abdominalubehag, øvre abdominalsmerter, abdominaldistensjon, dyspepsi, flatulens, kvalme, oppkast, diaré, tørr munn, gastroøsofageal refluksskydom. Hud: Kløe, utslett, urticaria. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, ryggsmerter, muskelkramper, muskulæresmerter, nakkesmerter, smerter i armer og ben. Nevrologiske: Svimmelhet, hodepine, parestesier. Psykiske: Søvnløshet. Undersøkelser: Økt bilirubin og urinsyre i blod, økt gammaglutamyltransferase, økt INR, proteinuri, vektreduksjon. Øvrige: Asteni, utmattelse, generell sykdomsfølelse, perifert ødem, brystsmerter. *Etter markedsføring:* Blod/lymfe: Trombocytopeni, anemi. Gastrointestinale: Obstipasjon, pankreatitt, gastritt. Hjerte/kar: Hetetokter, hypertensjon. Hud: Alopesi, erythema multiforme, hypersensitivitet, inkl. utslett, urticaria, anafylaksi, angioødem. Kjønnsorganer/bryst: Erektil dysfunksjon. Lever/galle: Hepatitt/gulsott, leversvikt, gallestenssykdom, galleblærebetennelse. Luftveier: Hoste, dyspné, interstitiell lungesykdom. Muskel-skjelettsystemet: Muskelkramper, myopati (inkl. myositt)/rabdomyolyse med eller uten akutt nyresvikt. Nevrologiske: Perifer nevropati, svekket hukommelse. Psykiske: Depresjon, insomnia. Stoffskifte/ernæring: Redusert appetitt. Undersøkelser: Alkalisk fosfatase, unormale leverfunksjonstester. Øvrige: Smerte. Et syndrom som tilsynelatende skyldes overømfintlighet, er rapportert i sjeldne tilfeller med kjennetegn: Angioødem, lupus-lignende syndrom, polymyalgia rheumatica, dermatomyositt, vaskulitt, trombocytopeni, eosinofili, høy SR, artritt og artralgi, urticaria, fotosensitivitet, febertilstand, rødme, dyspné og generell sykdomsfølelse. Følgende bivirkninger er rapportert med noen statiner: Søvnforstyrrelser, inkl. mareritt, hukommelsestap, seksuell dysfunksjon. **Overdosering/Forgiftning:** Noen tilfeller av overdosering er rapportert med enkeltsubstansene uten skadelige ettervirkninger. Symptomatiske tiltak og støttetiltak bør iverksettes. Se Giftinformasjonens anbefalinger for ezetimib C10A X09 og simvastatin C10A A01. **Egenskaper:** *Klassifisering:* HMG-CoA-reduktasehemmer (simvastatin) i kombinasjon med lipidmodifiserende middel (ezetimib). Hemmer selektivt absorpsjonen av kolesterol og beslektede plantesteroler i tynntarmen og hemmer endogen kolesterolsyntese. *Virkningsmekanisme:* To lipidsenkende stoffer med komplementær virkningsmekanisme. Ezetimib: Lokaliseres på tynntarmens børstesøm og utfyller effekten av statiner. Reduserer forhøyet totalkolesterol, LDL, apolipoprotein B og triglyserider, øker HDL, uten å påvirke plasmakonsentrasjoner av fettløselige vitaminer (A, D, E). Simvastatin: Inaktivt lakton som hydrolyseres i leveren til aktiv betahydroksylsyre, en potent hemmer av det hastighetsbegrensende enzym i kolesterolsyntesen. Reduserer VLDL-kolesterol og stimulerer LDL-reseptoren. Dette fører til redusert produksjon og økt katabolisme av LDL-kolesterol. Reduserer både normale og forhøyede konsentrasjoner av LDL-kolesterol. Gir betydelig reduksjon i apolipoprotein B, moderat økning i HDL-kolesterol og reduserer plasmatrigliyserider. Reduserer forholdet mellom totalkolesterol og HDL-kolesterol og mellom LDL-kolesterol og HDL-kolesterol. *Absorpsjon:* Ezetimib: Raskt. Konjugeres til farmakologisk aktivt fenolglukuronid (ezetimibglukuronid). Cmax nås innen 1-2 timer for ezetimibglukuronid og 4-12 timer for ezetimib. Simvastatin: God. Simvastatin er et prodrug. Omfattende first pass-metabolisme i lever. *Proteinbinding:* Ezetimib 99,7% og ezetimibglukuronid 88-92%. Simvastatin: Systemisk tilgjengelighet av aktiv betahydroksysyre er <5%. Av dette bindes 95% til plasmaproteiner. Maks. plasmakonsentrasjon etter 1-2 timer. *Halveringstid:* Ezetimib: Ca. 22 timer (ezetimib og ezetimibglukuronid). Simvastatin: Ca. 2 timer. *Metabolisme:* Ezetimib: Primært i tynntarmen og leveren. Simvastatin: Primært i leveren. Metaboliseres av CYP 3A4 til hovedmetabolitten aktiv betahydroksysyre og 4 andre aktive metabolitter. *Utskillelse:* Ezetimib: Hovedsakelig via feces og urin. Simvastatin: 13% gjenfinnes i urinen og 60% i feces i løpet av 96 timer.

Pakninger og priser: ***10 mg/20 mg:*** 28 stk. (blister) kr 426,70. 98 stk. (blister) kr 1396,90. ***10 mg/40 mg:*** 28 stk. (blister) kr 426,70. 98 stk. (blister) kr 1396,90.

Sist endret: 11.08.2011

Refusjonskode:

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

Vilkår:

70 Stønad ytes bare ved:
- Etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon)
- eller betydelig forhøyet risiko for å utvikle aterosklerotisk sykdom (primærprevensjon) basert på en samlet vurdering av risikofaktorer hos pasienten. Legen må dokumentere sin risikovurdering i journalen. Risiko skal vurderes individuelt ut fra alder, kjønn, blodlipider, blodtrykk, blodsukker, røykevaner og aterosklerotisk sykdom i familien.
- Refusjon er betinget av at pasienten følges opp av legen med nødvendige ikke-medikamentelle tiltak og at dette dokumenteres i journalen.

184 Stønad ytes når ezetimib brukes som tillegg til simvastatin eller atorvastatin hos pasienter med etablert hjertekarsykdom som ikke oppnår tilstrekkelig kolesterolreduksjon ved behandling med foretrukne statiner i maksimalt tolererbare doser.

Ezetrol «MSD-SP»

C1 *Serumkolesterolsenkende middel.*

ATC-nr.: C10A X09

T1 TABLETTER 10 mg: *Hver tablett inneh.:* Ezetimib 10 mg, laktosemonohydrat 55 mg, hjelpestoffer. **Indikasjoner:** Primær (heterozygot familiær og ikke-familiær) hyperkolesterolemi som ikke er hensiktsmessig kontrollert med et statin alene: Som tilleggsbehandling til kostholdsendringer sammen med en HMG-CoA-reduktasehemmer (statin), eller som monoterapi hvor et statin vurderes uegnet eller ikke tolereres. Homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH): Sammen med et statin som tilleggsbehandling til kostholdsendringer. Pasientene kan også få annen tilleggsbehandling (f.eks. LDL-aferese). Homozygot familiær sitosterolemi: Som tilleggsbehandling til kostholdsendringer. Gunstig effekt av ezetimib på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er ikke påvist. **Dosering:** 10 mg daglig. Pasienten bør stå på et tilpasset lipidsenkende kosthold og bør fortsette med dette under behandlingen. Kan gis når som helst på dagen, med eller uten mat. Når ezetimib gis som tillegg til et statin, bør den angitte normale startdosen av det aktuelle statinet eller en allerede etablert høyere statindose videreføres. Ezetimib bør gis enten f2 timer før eller f4 timer etter resiner. ***Eldre:*** Ingen dosejustering kreves. ***Barn og ungdom f10 år:*** Ingen dosejustering kreves. Behandling må settes i gang under oppsyn av spesialist. Klinisk erfaring hos barn og ungdom (9-17 år) er imidlertid begrenset. Når ezetimib gis samtidig med simvastatin følges doseringsanbefalingen for ungdom som angitt for simvastatin. ***Barn: <10 år:*** Behandling anbefales ikke. *Nedsatt leverfunksjon:* Anbefales ikke ved moderat («Child-Pugh score» 7-9) eller alvorlig («Child-Pugh score» >9) nedsatt leverfunksjon. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Ezetimib gitt sammen med et statin er kontraindisert ved graviditet og amming og hos pasienter med aktiv leversykdom eller uforklarlig, vedvarende økning i serum-transaminaser. Se Felleskatalogtekst for det aktuelle statinet. **Forsiktighetsregler:** Når ezetimib skal gis sammen med et statin, henvises det til Felleskatalogteksten for det aktuelle legemidlet. *Leverenzymer:* Ved samtidig behandling med et statin er det sett påfølgende økning i transaminaser (ALAT og/eller ASAT f3 × øvre normalverdi [ULN]). Leverfunksjonsprøver bør tas ved oppstart av behandlingen iht. anbefalingene for statinet. *Skjelettmuskulatur:* Rabdomyolyse er rapportert veldig sjelden når preparatet tas alene eller i tillegg til andre midler forbundet med økt risiko for rabdomyolyse. De fleste pasientene som utviklet rabdomyolyse tok et statin samtidig med preparatet. Pasienter bør informeres om risikoen for myopati og oppfordres til umiddelbart å opplyse om uforklarlig muskelsmerte, ømhet eller muskelsvakhet. Ved mistanke om myopati basert på muskelsymptomer eller bekreftet ved kreatinfosfokinasenivå (CPK) >10 ganger ULN, må pasienter som tar preparatet, ev. statiner og andre av disse midlene øyeblikkelig avbryte behandlingen. *Nedsatt leverfunksjon:* Anbefales ikke hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, da effekten av økt eksponering for ezetimib ikke er kjent. *Barn og ungdom (10-17 år):* Det er ikke påvist effekt på vekst eller pubertetsutvikling hos jenter eller gutter. Ingen effekt på lengden av menstruasjonssyklusen hos jenter. Effekt av ezetimib på vekst og pubertetsutvikling ved behandlingstid >33 uker er imidlertid ikke undersøkt. Sikkerhet og effekt av ezetimib gitt sammen med simvastatindoser >40 mg daglig er ikke undersøkt hos pasienter fra 10-17 år. Ezetimib er ikke undersøkt hos pasienter <10 år eller hos jenter før menarke. Langtidseffekt av ezetimibbehandlingen på reduksjon av morbiditet og mortalitet i voksen alder er ikke undersøkt hos pasienter <17 år. Sikkerhet og effekt av ezetimib gitt sammen med fibrater er ikke fastslått. Ved mistanke om cholelithiasis hos pasienter som bruker ezetimib og fenofibrat, bør galleblæren undersøkes og behandlingen avsluttes. Anbefales ikke sammen med fibrater, da sikkerhet og effekt ikke er etablert. Forsiktighet med henblikk på økt eksponering for ezetimib bør utvises når behandling startes opp hos pasienter som behandles med ciklosporin, og konsentrasjonen av ciklosporin bør monitoreres. «International Normalized Ratio» (INR) bør monitoreres hensiktsmessig hvis ezetimib gis i tillegg til warfarin, andre blodfortynnende legemidler av kumarintypen eller flunidion. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer som galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet. Svimmelhet er rapportert ved bilkjøring eller bruk av maskiner. **Interaksjoner:** Ezetimib induserer ikke cytokrom P-450, og farmakokinetiske interaksjoner er ikke sett mellom ezetimib og legemidler som er kjent for å metaboliseres via cytokrom P-450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 og 3A4, eller N-acetyltransferase. Samtidig bruk med ciklosporin kan føre til økt eksponering for ezetimib. Kolestyramin reduserer gjennomsnittlig AUC av total ezetimib med ca. 55%. Den økte reduksjonen av LDL-kolesterol pga. tillegg av ezetimib til kolestyramin kan derfor reduseres. Legen skal være oppmerksom på mulig risiko for cholelithiasis og galleblæresykdom ved samtidig bruk av ezetimib og fenofibrat. Fibrater kan øke kolesterolutskillelsen i gallen, og dette kan føre til gallesten. Risiko forbundet med gallesten ved terapeutisk bruk av ezetimib kan ikke utelukkes. **Graviditet/Amming:** Se Kontraindikasjoner. *Overgang i placenta:* Passerer placentabarrieren hos dyr ved gjentatt dosering av svært høye doser. Det er sett et lavt antall skjelettdeformiteter hos kaniner. Ezetimib gitt sammen med lovastatin har ført til embryoføtale effekter hos dyr. Bør bare gis til gravide dersom det er absolutt påkrevd. *Overgang i morsmelk:* Ukjent. Utskilles i morsmelk hos rotter. Bør ikke brukes under amming. **Bivirkninger:** Tolereres vanligvis godt. Bivirkningene er vanligvis milde og forbigående. Ezetimib gitt alene: *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Abdominalsmerter, diaré, flatulens. Øvrige: Fatigue. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Dyspepsi, gastroøsofageal refluksskydom, kvalme. Hjerte/kar: Hypertensjon. Luftveier: Hoste. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, muskelkramper, nakkesmerter. Stoffskifte/ernæring: Redusert appetitt. Undersøkelser: Økt ALAT og/eller ASAT, økt blod CPK, økt gammaglutamyltransferase, unormal leverfunksjonstest. Øvrige: Brystsmerte, smerte. Ezetimib gitt sammen med et statin: *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Muskel-skjelettsystemet: Myalgi. Nevrologiske: Hodepine. Undersøkelser: Økt ALAT og/eller ASAT. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Gastrointestinale: Tørr munn, gastritt. Hud: Kløe, utslett, urticaria. Muskel-skjelettsystemet: Ryggsmerter, muskelsvakhet. Smerter i ekstremitetene. Nevrologiske: Parestesier. Øvrige: Asteni, perifert ødem. Ezetimib gitt sammen med fenofibrat: Gastrointestinale: Abdominalsmerter. *Etter markedsføring:* Blod/lymfe: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Pankreatitt, forstoppelse. Hud: Erythema multiforme. Immunsystemet: Hypersensitivitet, inkl. utslett, urticaria, anafylaksi, angioødem. Lever/galle: Hepatitt, gallestenssykdom, betennelse i galleblæren. Luftveier: Dyspné. Muskel-skjelettsystemet: Myalgi, myopati/rabdomyolyse. Nevrologiske: Svimmelhet, parestesier. Psykiske: Depresjon. Øvrige: Asteni. **Overdosering/Forgiftning:** Generelt godt tolerert. Rapporterte bivirkninger har ikke vært alvorlige. Ved tilfelle av overdosering bør symptomatisk og understøttende tiltak iverksettes. Se Giftinformasjonens anbefalinger C10A X09 side d. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Selektiv hemmer av absorpsjonen av kolesterol og relaterte plantesteroler fra tarmen. *Virkningsmekanisme:* Molekylær virkningsmekanisme er ikke klarlagt. Ezetimib lokaliseres på tynntarmens børstesøm og utfyller effekten av statiner. Reduserer forhøyet totalkolesterol, LDL, apolipoprotein B (Apo B) og triglyserider og øker HDL, uten å påvirke plasmakonsentrasjonen av fettløselige vitaminer (A, D, E). Farmakokinetiske data hos barn <10 år er ikke tilgjengelig. *Absorpsjon:* Raskt. Konjugeres til farmakologisk aktivt fenolglukuronid (ezetimibglukuronid). C_{MAX} nås innen 1-2 timer for ezetimibglukuronid og 4-12 timer for ezetimib. *Proteinbinding:* Ezetimib ca. 100% og ezetimibglukuronid 88-92%. *Halveringstid:* Ca. 22 timer (ezetimib og aktivt konjugat). *Metabolisme:* Primært i tynntarmen og leveren via glukuronidkonjugering (fase II-reaksjon) med påfølgende utskillelse i galle. Minimal oksidativ metabolisme (fase I-reaksjon). Ezetimib og ezetimibglukuronat utgjør hhv. ca. 10-20% og 80-90% av totalt legemiddel i plasma. *Utskillelse:* Hovedsakelig via feces og urin. Både ezetimib og ezetimibglukuronid elimineres sakte fra plasma med tegn på betydelig enterohepatisk resirkulering. Ikke sporbare nivåer i plasma etter 48 timer.

Pakninger og priser: 28 stk. (blister) kr 370,40. 98 stk. (blister) kr 1208,80.

Sist endret: 26.05.2010

Refusjonsberettiget bruk fra 1. april 2010:

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

Refusjonskode:

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

Vilkår:

70 Stønad ytes bare ved:
- Etablert aterosklerotisk sykdom (sekundærprevensjon)
- eller betydelig forhøyet risiko for å utvikle aterosklerotisk sykdom (primærprevensjon) basert på en samlet vurdering av risikofaktorer hos pasienten. Legen må dokumentere sin risikovurdering i journalen. Risiko skal vurderes individuelt ut fra alder, kjønn, blodlipider, blodtrykk, blodsukker, røykevaner og aterosklerotisk sykdom i familien.
- Refusjon er betinget av at pasienten følges opp av legen med nødvendige ikke-medikamentelle tiltak og at dette dokumenteres i journalen.

105 Stønad ytes når ezetimib brukes:
1) som tillegg til statin hos pasienter med familiær hyperkolesterolemi som ikke oppnår tilstrekkelig kolesterolreduksjon med foretrukne statiner i maksimal tolererbar dose eller
2) som tillegg til fluvastatin eller pravastatin eller som monoterapi hos pasienter som ikke kan bruke foretrukne statiner på grunn av interaksjonsproblemer eller bivirkninger.

184 Stønad ytes når ezetimib brukes som tillegg til simvastatin eller atorvastatin hos pasienter med etablert hjertekarsykdom som ikke oppnår tilstrekkelig kolesterolreduksjon ved behandling med foretrukne statiner i maksimalt tolererbare doser.

FOR PASIENTER MED HYPERKOLESTEROLEMI
SOM IKKE HAR NÅDD LDL-KOLESTEROLMÅL
MED STATIN ALENE

KRAFTIG LDL-REDUKSJON
GJENNOM SYNERGIEFFEKT[1,2]

EZETROL® og et statin eller INEGY® alene er HYBRID behandling

INEGY® (ezetimib/simvastatin)

EZETROL® (ezetimibe)

Utvalgt sikkerhetsinformasjon INEGY:
Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for ezetimibe, simvastatin eller hjelpestoffer. Graviditet og amming. Aktiv leversykdom eller vedvarende økning i transaminaser. Samtidig administrering av potente CYP 3A4 hemmere (for eksempel ketokonazole, erytromycin, HIV proteasehemmere).

Forsiktighetsregler / interaksjoner: Simvastatin medfører doseavhengig risiko for myopati og rabdomyolyse. Tillegg av ezetimibe gir svært sjelden økt risiko for dette. Ved mistanke om myopati bør CK måles, og behandling avbrytes umiddelbart. CK bør også måles før oppstart av behandling for predisponerende tilstander (eldre, kvinner, muskelsykdommer, nyresykdommer, thyroidealidelser etc).

Måling av leverfunksjonsprøver anbefales ved oppstart, og ellers ved klinisk indikasjon.

Sjeldne tilfeller av interstitiell lungesykdom er rapportert med statiner.

Interaksjoner er rapportert for bl.a. fibrater, fusidinsyre, ciclosporin, danazol, amiodarone, verapamil, nikotinsyre og grapefrukt juice.

Bivirkninger: Vanligst rapporterte er muskelsmerter, økning i transaminaser og CK.

For alle punkter vises til fullstendig preparatomtale for utfyllende informasjon.

Utvalgt sikkerhetsinformasjon EZETROL:
Kontraindikasjoner: Overfølsomhet overfor ezetimibe eller hjelpestoffer. Behandling med Ezetrol sammen med et statin er kontraindisert under graviditet og amming, og ved aktiv leversykdom eller uforklarlig, vedvarende økning i serum transaminaser.

Forsiktighetsregler / Interaksjoner: Når Ezetrol gis samtidig med et statin, bør leverfunksjonsprøver tas ved oppstart av behandlingen og i henhold til anbefalingene for statinet.

Behandling med Ezetrol anbefales ikke hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

I monoterapi er sjeldne tilfeller av myopati og rabdomyolyse rapportert. Ved mistanke om myopati må pasienter som tar Ezetrol og eventuelt statiner øyeblikkelig avbryte behandlingen.

Interaksjoner kan forekomme når Ezetrol brukes samtidig med cicklosporin, fenofibrat, resiner.

Ezetrol er ikke anbefalt til barn under 10 år. Ezetrol bør bare gis til gravide kvinner dersom det er absolutt påkrevet.

Bivirkninger: Hyppigst rapportert i monoterapi: Magesmerter, diaré, flatulens, slapphet.
Gitt sammen med statin: Transaminaseøkning, hodepine, myalgi.

For alle punkter vises til fullstendig preparatomtale for utfyllende informasjon.

Før forskrivning av EZEROL eller INEGY, se fullstendig preparatomtale.

Referanser: 1. SPC EZETROL **2.** SPC INEGY

MSD
MSD (Norge) AS, Postboks 458 Brakerøya, 3002 Drammen, telefon 32207300, telefaks 32207310.
Copyright © 2011 Merck Sharp & Dohme Corp., et datterselskap av Merck & Co., Inc. All rights reserved. CARD-1027629-0000 (feb 2012)

www.inegy.no

Trenger vi endokrinologer i alle norske sykehus?

Mange vil se på endokrinologi som en langsom indremedisinsk disiplin, et fag for tenkeren. Likefullt har endokrinologien en plass i akuttmedisinen. Vi mener det er behov for flere stillinger for endokrinologer, dels for å ta seg av de stadig økende problemene knyttet til diabetesepidemien, men også for å ivareta kompetanse på utredning og behandling av andre endokrinologiske tilstander. Her presenteres Norsk Endokrinologisk Forening. De påfølgende kasuistikkene er satt sammen for å illustrere noe av kompleksiteten i faget indremedisin.

Anders Palmstrøm Jørgensen, Leder Norsk Endokrinologisk Forening
Spesialisert Endokrinologi, Rikshospitalet, Avdeling for endokrinologi, sykelig overvekt og forebyggende medisin, Oslo Universitetssykehus HF

Anders Palmstrøm Jørgensen

Norsk Selskap for Endokrinologi ble stiftet på initiativ fra en endokrinolog og en gynekolog i den svenske søsterforeningen i 1947. Foreningens første formann, Finn Bøe, var gynekolog med bistilling i det som på den tiden var Norges eneste Hormonlaboratorium, drevet av medisinalfirmaet Nyegaaard & Co. Firmaet var også sponsor for foreningen.

Fagene indremedisin, kvinnesykdommer, laboratoriemedisin og kirurgi var representert i foreningen, men man henvendte seg også til barneleger, farmakologer, dyrleger og biologer. Selskapet arrangerte fagmøter og stiftet, sammen med de øvrige skandinaviske landene og Vest-Tyskland, tidsskriftet Acta Endocrinologica.

Fagmiljøene for klinisk endokrinologi vokste opp i et nært samarbeid med Hormonlaboratoriet ved Haukeland Sykehus (1956) og Aker Sykehus (1959). Med innføring av radioimmunoassay teknikken på 1970 tallet hadde faget en veldig utvikling. Endokrinologi ble tidlig på 1980 tallet en egen spesialitet under indremedisin. Fra ca 1990 har det vært arrangert tre obligatoriske felles nordiske kurs for grenkandidater i endokrinologi. Faget har fortsatt sterke bånd til laboratoriemedisinen og inntil et års tjeneste ved et Hormonlaboratorium kan gjøres tellende for spesialiteten.

Man kan bli medlem av Norsk Selskap for Endokrinologi mot en liten kontingent (se hjemmesiden). Selskapet deler årlig ut forskningsstipender til medlemmer etter søknad. Da de fagmedisinske foreningene for noen år siden ble organisert under Den Norske Legeforening, fikk vi navnet Norsk Endokrinologisk Forening. Selskapet og foreningen har samme styre. For inneværende periode består styret av Anders Pamstrøm Jørgensen (leder), Bjørn Gunnar Nedrebø (nestleder), Lene Seland (sekretær) og Elisabeth Qvigstad (kasserer).

Styret fra venstre: Elisabeth Qvigstad (kasserer), Bjørn Gunnar Nedrebø (nestleder), Anders Pamstrøm Jørgensen (leder) og Lene Seland (sekretær).

Høydepunkt for foreningen er vintermøtet som i 2012 arrangeres 7-9. mars på Solstrand utenfor Bergen. Det faglige programmet er i år viet autoimmunitet og endokrinologi, og det kommer en rekke internasjonale forelesere til møtet. Vintermøtet rommer også årsmøtet, utdeling av stipender og presentasjon av abstrakter.

Norsk Endokrinologisk Forening er en av de minste fagmedisinske foreningene med sine 115 medlemmer. 83 av medlemmene er spesialister, hvorav 10 er pensjonister. De fleste spesialistene jobber som overleger i sykehus, noen sitter i rent administrative stillinger, mens ni driver privat praksis. En tredjedel av spesialistene har fylt seksti år og det stiller krav til rekrutteringen. Det drives endokrinologiutdanning ved mange sykehus, men nødvendig tjeneste ved universitetssykehusene er flaskehalsen i utdanningsløpet. Slik vi ser det, er det relativt sett for få stillinger for endokrinologer i Norge. Danmark har for eksempel ca 350 spesialister i endokrinologi.

Mange ser kanskje på endokrinologi som en langsom disiplin, et fag for tenkeren. Diagnostikken baserer seg da også i stor grad på laboratorieresultater som ikke foreligger før etter konsultasjonen. Mange av pasientene er kronikere som kan håndteres ved elektivt oppfølging i en poliklinikk i samarbeid med primærhelsetjenesten. Likefullt har endokrinologien en plass i akuttmedisinen. I dette innlegget presenteres noen korte kasuistikker for å illustrere hvordan pasientenes symptomer ble feiltolket, og hvor presis diagnose og behandling ble forsinket fordi en ikke tenkte på en tilgrunnliggende endokrinologisk årsak. Det kan få alvorlige konsekvenser.

Endokrinologiske kasuistikker

Sepsis-liknende bilde

70 år gammel kvinne med tidligere påvist mulig hypotyreose med fT4 rett under normalgrensen, men uten samtidig forhøyet TSH. Ikke startet behandling. Innlagt med et sepsis-lignende bilde på lokalsykehus. Tungpusten, tachycard og hypotensiv, lett redusert bevissthet og magesmerter. Moderat hyponatremi, lett mikrocytær anemi, CRP forhøyelse, hypoksemi. Blodglukose rundt nedre normalgrense. Oppfattet som sepsis og behandlet med væske og antibiotika. Bedring på behandling, men opplevde to påfølgende tilbakefall og var innlagt i medisinsk avdeling i fire uker før det ble målt et lavt plasma kortisol og påvist en stor hypofysetumor ved MR av hodet. Det tilkom aldri oppvekst av bakterier i blodkultur eller spinalvæske.

Tentativ diagnose: Ikke hormonproduserende hypofyseadenom med hypofysesvikt. Symptombilde forenlig med manglende stresshåndtering på grunn av kortisolmangel i forbindelse med en antagelig "banal" infeksjon. Man kan klare seg med lavt kortisol nivå om man ikke utsettes for belastninger, mens man dekompenserer ved infeksjon, traume eller andre større belastninger (se figur 1). Saltvann og glukose intravenøst kan gir initial bedring av symptomene, men rekonvalesentfasen blir lang og i dette tilfellet preget av tilbakefall.

Hva kan gjøres annerledes? Grundig anamneseopptak og evaluering av symptomene er avgjørende. Ta stilling til avvikende prøvesvar. Hvorfor er TSH lav samtidig med lav fT4, og hvorfor hyponatremi, hypotensjon og tendens til hypoglykemi? Tenk muligheten for kortisolmangel. Tilstanden må eventuelt behandles på mistanke med hydrokortison intravenøst før prøvesvarene foreligger. P-kortisol lavere enn 414 nmol/l under akutt alvorlig sykdom sannsynliggjør kortisolmangel, som enkelt kan bekreftes med en 250 µg intravenøs synacthen-test (ACTH-analog) (1). Det kan være livsviktig å behandle med kortison før en starter med Levaxin i en slik situasjon. Ukritisk kontroll av tyreoidea hormoner og kjønnshormoner ved akuttilstander anbefales ikke. Resultatene vil ofte være preget av at pasienten er kritisk syk (lave verdier) (2), og resultatene må vurderes i lys av anamnesen, tidligere prøvesvar og kliniske funn (3).

Synkope

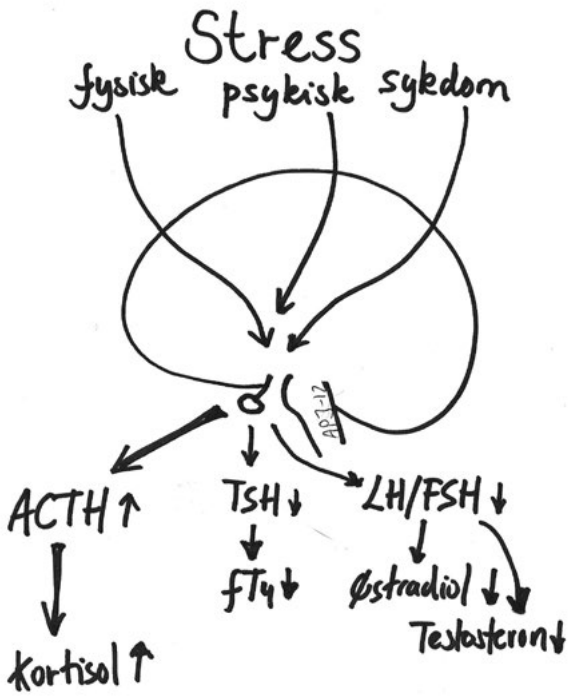
En ung kvinne innlagt etter at hun besvimte i forbindelse med en enkel røntgenundersøkelse. Hun hadde i lengre tid vært under utredning for slapphet, magesmerter og kvalme. Fastlegen mistenkte anorexia nervosa. Hun hadde gått ned i vekt, var brun-gusten i huden, hadde lavt blodtrykk, blodglukose på 3.2 mmol/l og lett hyponatremi.

Tentativ diagnose: Addisons sykdom. Hun fikk intravenøst hydrokortison og ble satt i behandling med Kortison og Florinef. Diagnosen ble bekreftet av ACTH over øvre målegrense og lavt p-kortisol. Hun var positiv for 21-hydroksylase antistoff.

Hva kan gjøres annerledes: Absolutt eller relativ kortisol mangel gir ofte symptomer med magesmerter og kvalme. Tenk på diagnosen, spesielt hos pasienter med lang sykehistorie og samtidig vekttap, hyponatremi, hyperkalemi og hypotensjon. Hyperpigmentering sees om binyresvikten er primær. Ved morgen kortisol < 83 nmol/l trenger en ikke gjøre synacthen-test for å bekrefte diagnosen (4).

Intoksikasjon og magesmerter

En ung kvinne med tidligere kjent misbruk av hasj ble innlagt i sykehus med lett redusert bevissthet på mistanke om medikamentintoksikasjon. Hun ble ventrikkelaspirert uten funn av tablettrester. Benektet inntak av medikamenter. Hun hadde lett redusert bevissthet, tung pust, kvalme og klagde over magesmerter. Blodtrykket var lavt og hun hadde rask puls. Blodglukose 15 mmol/l. Hun ble vurdert av kirurg som mistenkte akutt blindtarmsbetennelse, men ønsket vurdering av indremedisiner før operasjon. Arteriell blodgass avdekket svær acidose.



Figur 1. Hypofyseaksene og akutt stress.

Tentativ diagnose: Nyoppdaget diabetes med ketoacidose uten svært forhøyet blodsukker.

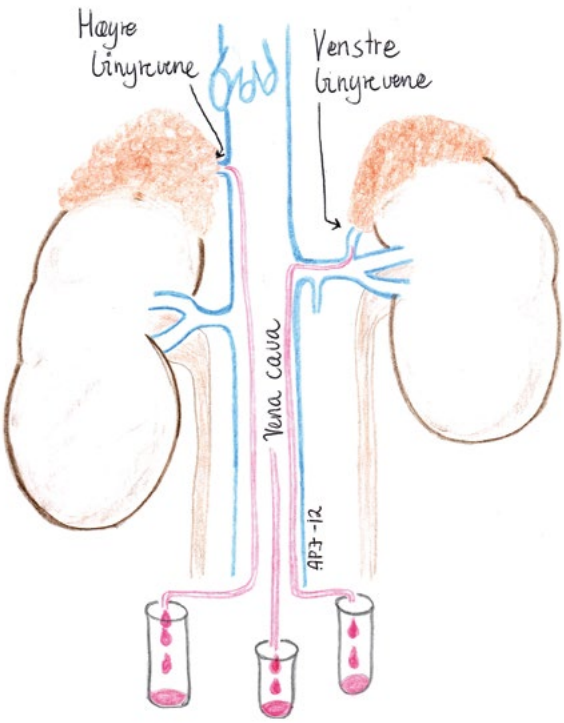
Hva kan gjøres annerledes?
Blodsukker trenger ikke være svært forhøyet ved ketoacidose. Magesmerter ved ketoacidose er et vanlig symptom. Pasienter med kjent diabetes som ikke spiser når de blir syke, må likevel sette insulin for å unngå acidose (og blodsukker stigning).

Kramper

Ung mann med to generaliserte krampeanfall, det første for 7 år siden. MR caput var normalt, og han ble behandlet med antiepileptika etter første anfall. P-total kalsium ble målt for første gang 7 år etter diagnosen til 1.43 mmol/l (ref 2.18- 2.52), kontrollmålt til 1.30 mmol/l og p-ionisert kalsium 0,71 pmol/l. CT caput viste forkalkninger i basalgangliene som sannsynlig uttrykk for langvarig hypokalsemi. Forkalkninger avdekkes dårlig på MR.

Tentativ diagnose: Idiopatisk hypoparatyreoidisme.

Hva kan gjøres annerledes?
Kalsiumverdien må bestemmes under utredning etter krampeanfall. Ved hypokalsemi måles også PTH, 25-OH vitamin D, fosfat og magnesium. Videre utredning av hypokalsemi i samråd med endokrinolog.
Om pasienten i tillegg har en reell epilepsi er ennå ikke avklart.



Figur 2. Binyrevenekateterisering.

Behandlingsresistent hypertensjon
55 år gammel mann med kjent hypertensjon som hadde vært behandlet siste 15 år. Han var ikke overvektig eller arvelig belastet med hypertensjon. Han hadde forsøkt det meste av antihypertensiva og stod på tre ulike medikamenter pluss kalium tilskudd. Han ble henvist for vurdering på grunn av manglende blodtrykkskontroll og stadig tendens til hypokalemi.

Tentativ diagnose: Hypokalemi og behandlingsresistent hypertensjon ga mistanke om primær aldosteronisme. Reninaktiviteten var ikke målbar (< 0.2 nmol/l/min) og aldosteron lå over 500 pmol/l og lot seg ikke supprimere til under 279 pmol/l ved 2 liter NaCl over 4 timer. CT binyrer viste ikke sikkert adenom, men kateterisering av binyrevenene viste at aldosteronet kommer fra venstre binyre (se figur 2). Han ble operert laparaskopisk med fjerning av binyre med 5 mm barkadenom, og han har senere vært normotensiv og normokalemisk på en liten dose kalsiumkanalblokker.

Hva kan gjøres annerledes?
Tenk sekundær hypertensjon ved:

- behandlingsresistent hypertensjon (ikke blodtrykkskontroll på 3 medikamenter)
- debut av hypertensjon før 35 års alder
- familieanamnese på alvorlig hypertensjon/ tidlig debut
- pasienter med hypokalemi og hypertensjon
- pasienter med binyreincidentalom og hypertensjon
- hypertensjon i anfall med symptomer, som hodepine, hjertebank og kaldsvette ved feokromocytom
- hypertensjon og karakteristiske stigmata ved Cushings syndrom

Hyponatremi
45 år gammel kvinne med kjent Mb Crohn i 22 år. Affeksjon i tynn- og tykktarm. Hemicolectomert og fjernet gastrocolisk fistel noen år tidligere. Plaget med abscess distalt i rektum med fistel til vagina siste år. 3 ganger gitt infliksimab med effekt. Hun ble innlagt medtatt med smerter, kvalme og feber. Hb 9.9 g/dl, p-Na 121 mmol/l, CRP 112 mg/l. MR bekreftet fistelganger fra hud til en pararektal abscesshule, flegmone i det lille bekken og flere forstørrede glandler lokalt. Antibiotika i en uke hadde noe effekt. Man ville revidere kirurgisk, men vegret seg på grunn av vedvarende lav p-Na på 112 mmol/l. På tross av hyponatremi hadde hun høy u-Na på 150 mmol/l og høy u-osmolalitet på 547 mmol/l. På mistanke om binyresvikt ble p-kortisol (kl 08-20) målt til 410 – 330 mmol/l og p-Aldosteron var 363 pmol/l. Opphevet døgnvariasjon ser en ved Cushings syndrom, men her var det klinisk mistanke om det motsatte, binyresvikt, og det er utelukket av prøvesvaret. Reninaktiviteten var ikke målt, men bør alltid bestemmes når en måler aldosteron. Aldosteronverdien er normal. ADH lå lavt i normalområdet, men forventes helt supprimert ved hyponatremi som her, med mindre pasienten er dehydret, det var hun ikke. Forsøk på væskerestriksjon og behandling med mineralkortikoid bedret ikke situasjonen. Biopsier fra bekkenet flere uker senere viste småcellet cancer. Røntgen av lungene ved innleggelse er normalt, mens CT thorax og abdomen avdekket småcellet lungekreft. Pasienten hadde røkt i 25 år. Ingen synlige ødemer. Under behandling med cellegift ble natriumverdien normalisert, og hun gikk ned 10 kg i vekt.

Tentativ diagnose: Småcellet lungecancer med spredning under diafragma. Syndrom med uforholdsmessig høy ADH sekresjon (SIADH) som paramalignt fenomen.

Hva kan man gjøre annerledes?
Når hypovolemi, nyresvikt, leversvikt, hjertesvikt, hypotyreose og hypokortisolisme er utelukket, må man tenke på SIADH syndrom hos pasienter med hyponatremi.
Ved funn av lav p-Na eller lav p-osmolalitet og samtidig relativt høy u-Na eller u-osmolalitet må en lete etter årsaken til SIADH syndromet. Måling av ADH inngår ikke som diagnostisk kriterium for syndromet. Streng væskeretensjon eller behandling med Tolvaptan kan helt eller delvis korrigere hyponatremien, men bedrer ikke prognosen (5).

Pasienthistoriene er ment å være til ettertanke og illustrerer behovet for å ha endokrinologisk kompetanse tilstede i sykehuset ●

Referanser
1. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. N Engl J Med 2003; 348(8): 727-734.
2. Docter R, Krenning EP, de JM, Hennemann G. The sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. Clin Endocrinol (Oxf) 1993; 39(5): 499-518.
3. Jorgensen AP. [In Process Citation]. Tidsskr Nor Laegeforen 2011; 131(20): 2012.
4. Hagg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 1987; 26(2): 221-226.
5. Clayton JA, Le J, I, Hall IP. Severe hyponatraemia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome. QJM 2006; 99(8): 505-511.

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

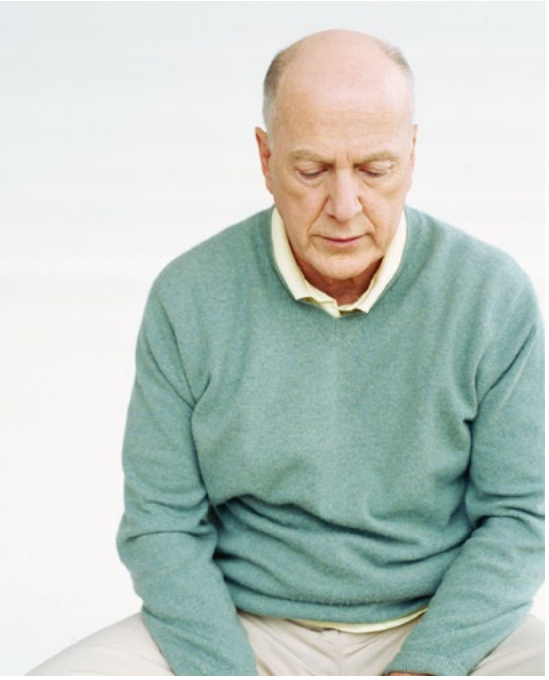


Foto: Raymond Patrick/Getty Images

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, trykk-mansjetter 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 allmennleger.
Ta kontakt for referanser og informasjon om utstyret.

Apparatet kan bestilles kostnadsfritt for prøve i 14 dager.

Pris komplett: 9.500,- eks.mva

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

enimed.no

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

Leserinnlegg

Ulykker i sykehus

Thomas Bøhmer prof. emer. OUS Aker Universitetssykehus HF

Siste nummer av Indremedisineren har gitt en bred omtale av medisinsk feilbehandling. Det er også referert til en artikkel fra prof Peter Hjort hvor han angir svært høie tall for ulykker i sykehus. Tallene er omregnet fra tall i USA på basis av befolkningenes størrelse.

Aftenposten gjorde 1 februar 2009 et stort oppslag med de samme tall angivelig 2000 døde per år. For å kontrollere disse data, gikk jeg inn i de registreringer som foreligger fra Norge. Helsetilsynets rapport for 2001-2007 anga at det har vært meldt 1291 unaturlige dødsfall, gjennomsnittlig 184 per år. Legemiddelverket opplyste at det hadde over en ti-årsperiode vært 70-130 dødsfall relatert til legemiddelbruk, men hvor noen av disse muligens har vært tatt med i de første tall. Dette gir en sum av cirka 300 dødsfall per år (ref 1), og ikke 2000 som angitt av prof Hjort.

Arbeidsforholdene for helsepersonell i amerikanske sykehus og de juridiske forhold, er så forskjellig fra forholdene her i landet, at man skal være ytterst forsiktig med å legge tall fra USA til grunn.

Feilbehandling og ulykker i sykehus var meget kontroversielt da det ble tatt opp for mer enn 30 år siden (ref 2, 3), og undertegnede representerte legeforeningen i nevnte utvalg (4).

Med de mange eldre syke må vi også akseptere at medikamenter som Marevan som tilskrives mange dødsfall, har en positiv nytteeffekt hvor risiko er innebygget i deres indikasjonsstilling.

Tendensen er vel i dag at det sendes svært mange avviksmeldinger, alvorlige og svært mange mindre alvorlige, som ikke burde være sendt ●

Litteratur

1. Bøhmer T. Ulykker i sykehus . Aftenposten 21 februar 2009
2. Bøhmer T.Opptreden av komplikasjoner/og eller feilbehandling ved diagnostikk og behandling i sykehus. Tidskr Nor Lægeforen 1977:97;11o2 o7.
3. Bøhmer T, Fensli R. Ansvar ved bruk av medisinsk teknisk utstyr i helseinstitusjon. Tidsskr Nor Lægeforen 1984:1o4;322 6.
4. Ofstad J, Bøhmer T, Hammer E ,Grimnes S, Grøn L B, Hoel E, Lystad A, Marcussen K. Steine I, Pedersen H J, Paasche B C, Rogne P, Lorentzen Ø. Kontroll med medisinsk teknisk utstyr. Norges offentlige utredninger 1982:8.

Kommentar til Bøhmer

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

I en kommentar til vårt innlegg i siste nummer av Indremedisineren (1) påpeker Thomas Bøhmer at vi refererer til en artikkel av prof. Peter Hjort, hvor han etter Bøhmers syn opererer med svært høye tall for ulykker i sykehus. Bøhmer har rett i at vi viste til Hjorts artikkel (2), men det er viktig for oss å understreke at ingen av tallene vi opererer med i vår artikkel er hentet fra Hjort.

Tallene vi refererer er blant annet hentet fra den nasjonale kartleggingen av pasientskader i Norge fra 2010 (3). I denne kartleggingen gikk et granskningsteam bestående av leger og sykepleiere igjennom 7819 pasientopphold, tilfeldig trukket fra 200 250 somatiske pasientopphold ved norske sykehus. De fant blant annet at det ved 16 % av oppholdene forekom minst en skade, og at det ved 0,66 % av oppholdene ble vurdert at pasienten døde av skadene.

I tillegg til ovennevnte refererer vi også tall fra en større australsk undersøkelse (4), hvor tallene i likhet med den norske pasientsikkerhetskampanjen er basert på en journalgjennomgang. Også i dette materialet finner vi støtte for at uheldige hendelser forekommer oftere enn vi liker å tro (16 %), og at mange av hendelsene blir vurdert som mulige å forebygge.

Vårt poeng med å referere Hjorts artikkel er simpelthen hans syn på bruken av begreper i debatten om uheldige hendelser i norske sykehus. Hjort var opptatt av at vi må unngå en kultur hvor det jaktes på syndebukker. Vi tror i likhet med Hjort at det er mer konstruktivt å skape et klima hvor det er mulig å lære av uheldige hendelser. Vi er videre opptatt av at hver hendelse, er en for mye, og ønsker en bred debatt om hvordan helsetjenesten, samfunnet og vi som indremedisinere kan sikre pasientene tryggest og best mulig behandling ●

Referanser

1) Ole K. Furulund, P Schou. Medisinsk feilbehandling – årsaker, forebygging og håndtering. Indremedisineren nr. 4, 2011, side 8 – 10.
2) P. F. Hjort. Uheldige hendelser i helsetjenesten – forebygging og håndtering. Tidsskr Nor Lægeforen, 2000; 120; 184-189
3) Deilkås, ET. Report from a national medical record review using the Global Trigger Tool. Report from the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services, Oslo; 2011.
4) Wilson R M, Runciman W B et al. The Quality in Australian Health Care Study. Med J Austrlian 1995; 163: 458-471.

Helsetjenester til eldre

NIF deltar i et arbeid med å fornye og revidere legeforeningens policydokument om helsetjenester til eldre. Det er tydelig at mye har skjedd bare på de ti årene siden siste gjennomgang av feltet. Norsk indremedisin har mange pasientkontakter med den eldre del av befolkningen hvert år.

Ved Hanne Thürmer, Leder NIF

Bare det å finne de riktige ordene tar tid når dokumenter skal skrives.
Er man senior fra 50 år? Heter det gammel? Kan man snakke om de yngre eldre og de eldre eldre, og ikke minst da aller eldste eldre? Egen alder virker inn på følsomheten – for en frisk 70-åring er ordet ”gammel” ikke OK. WHO bruker andel av befolkningen over 67 år som en ”eldreandel av befolkningen”, og over 80 år som definsjon på eldre eldre. Hvis vi blir enige om at noen er eldre og noen er gamle gjenstår likevel store diskusjoner. Et slikt tema er medisinbruk hos eldre. Mange eldre står på mer enn 6 ulike medisiner og mange medisiner har interaksjoner. Nyrefunksjon og nedbryting av legemidler reduseres gradvis med alder, og både muskelkraft og kognitiv funksjon svekkes av beroligende medisiner. Jeg tror det er viktig å etablere faste rutiner både på sykehus, omsorgsboliger og i hjemmebaserte tjenester om å gå gjennom legemiddellister jevnlig. Målet må være å seponere alt som ikke har dokumentert effekt, effekt som kan forventes i pasientens sannsynlige levetid. Det store omfanget av beroligende, smertestillende, dempende, antidepressive og antipsykotiske midler hos gamle krever oppmerksomhet. På medisinsk avdeling på Notodden kommer 90-åringer med døgndoser beroligende som ville gjort meg totalt sengeliggende og uten matlyst. Krav om å levere ut en oppdatert legemiddelliste i hånden til hver pasient ved hver konsultasjon kan kanskje være med på å begrense multiforskrivning?

Ulike trinn i omsorgstrappen er et tema. Det er ikke lenger slik at man bor hjemme til man får fast plass på sykehjemmet. Planlegging av egen alderdom bør starte når man er frisk og yrkesaktiv slik at man skaffer seg en tilrettelagt bolig. Kommunen bør ha gode hjemmebaserte tjenester, rehabiliteringsplasser, korttidsplasser og avlastningsplasser for å gjøre de mulig å klare seg lengst mulig i egen bolig. Eldrebølgen er ingen bølge, snarere en eldreomlegging. Den er kombinert med økt medisinsk innsats hos eldre og økt levetid med kronisk sykdom i høy alder. Dette vil kreve flere institusjonsplasser og sykehussenger hvis det ikke skapes alternativer. Ulike rapporter viser at Norge har den laveste dekningen av indremedisinske senger i Norden og mangler ca. 500 indremedisinske senger for dagens eldre. Dersom man legger eldres bruk av helsetjenester på 90-tallet til grunn vil eldrebølgen føre til behov for 3000 til 7000 nye sykehussenger de neste 50 årene. Mange mener det ikke er mulig å bygge seg ut av dette behovet, derfor samhandlingsreformen. Kommunene skal klare større oppgaver, og de eldre skal holdes utenfor sykehus. Egen mestring, aktivitet, høyere pensjonsalder, større deltakelse fra pårørende og frivillig sektor skal mobiliseres for å klare de store utfordringene. Det eneste sikre er at dette ikke er enkelt! Troen på reformer som løsning kan også vise seg å være litt naiv??

Uansett vil NIF oppmuntre alle medlemmer til å være engasjerte i helsedebatter, i reformarbeid, i utvikling av gode helsetjenester til eldre.
Vi har viktig kompetanse!

Hanne Thürmer

Teknisk prosedyre eller fullverdig klinisk vurdering – hva er det vi ønsker?

Helse Midt-Norge har i omstillingsprosessen 2012-2017 utlyst 20 mill. kroner i prosjektmidler til blant annet jobbglidningsprosjekter. Det nevnes flere områder hvor det er "behov og sannsynligvis mulighet" for en slik glidning, for eksempel gastroenterologiske endoskopi-poliklinikker, generelle ultralydundersøkelser og hjertemedisinsk ultralyd (ekkokardiografi). Det er tenkt at spesialopplært annet helsepersonell kan undersøke pasientene med en lege nært tilgjengelig, med mulighet for intervensjon.

Mathis A.Heibert, styremedlem, Norske Yngre Indremedisinere, heibert@gmx.de / Erik Olsen, Leder, Norske Yngre Indremedisinere, erolsen4@online.no

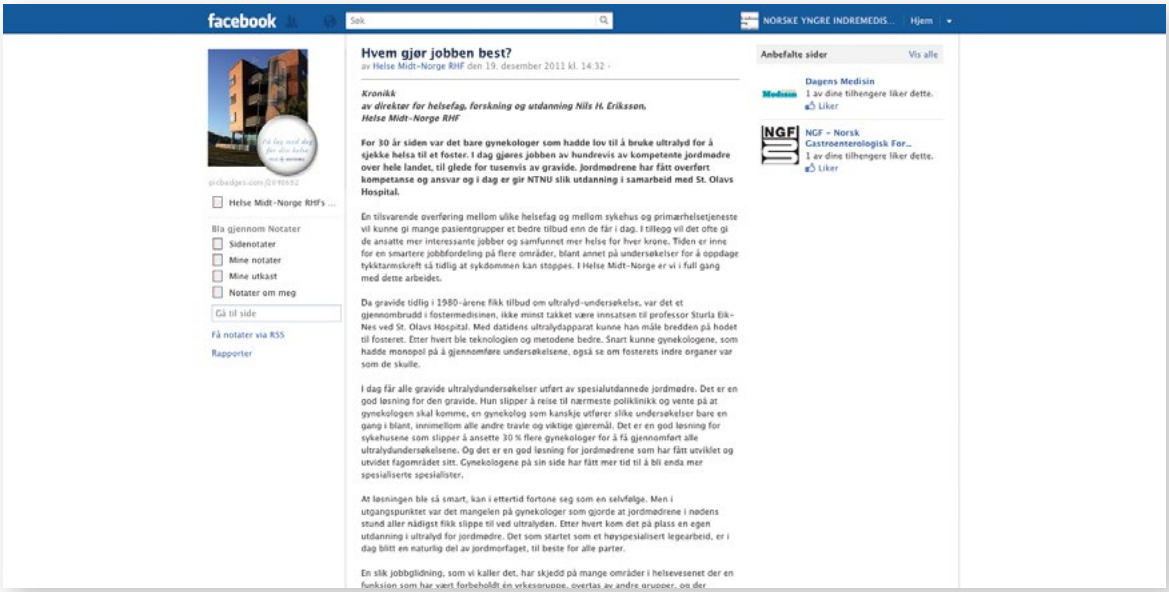
Mathis A.Heibert

I ett innlegg i Namdalsavisa, 20. desember og flere andre lokalaviser fremmer Nils H. Eriksson, direktør for helsefag, forskning og utdanning i Helse Midt-Norge RHF, noen tanker i forbindelse med jobbglidning, og spørsmål om hvem som gjør jobben best[1]. Han bruker jordmødre og ultralyd som et eksempel, og mener at dette kan adopteres og brukes også på andre fagfelt, ja sågar for visittgang. Bakgrunnen for dette er "smartere jobbfordeling" men ikke minst "mer helse for hver krone" – men får man virkelig det?

Det er en god stund siden de første referansene av Hippokrates (460-375 f.kr) til endoskopiske undersøkelser med rektalt spekulum. Ingen kan derfor påstå at utviklingen går for raskt, når vi i dag diskuterer om flere yrkesgrupper skal begynne å gjennomføre diagnostisk gastrointestinal endoskopi som prosedyre. Temaet er verken nytt eller kontroversielt. For eksempel finnes det i verden annet helsepersonnel som utfører både diagnostisk gastroskopi og koloskopi, blant annet i Hong Kong, USA og Storbritannia for å nevne noen. I 2009 var det 350 annet helsepersonnel som uførte diagnostisk endoskopi i England. Men all utvikling er ikke nødvendigvis et fremskritt:

Det er utført flere studier med ulike vinklinger på resultater mellom endoskopiske undersøkelser utført av leger eller annet helsepersonell. De viktigste studiene har svakheter, og ingen av studiene har kunnet gi svaret på «hvem gjør jobben best». Det er viktig å merke seg at man i disse studiene kun har evaluert selve prosedyren - og ikke vurderingen som følger med ved en legekonsultasjon[2].

Tilpasning og endringer i Helse-Norge er en viktig del av medisinsk videreutvikling. Helsevesenet kommer til å møte store utfordringer de nærmeste årene, og vi støtter forandringer som er til det beste for pasienten. Nettopp derfor diskuteres nå jobbglidning på flere nivåer.



facebook

Hvem gjør jobben best?

av Helse Midt-Norge RHF den 19. desember 2011 kl. 14:32 -

Kronikk
av direktør for helsefag, forskning og utdanning Nils H. Eriksson, Helse Midt-Norge RHF

For 30 år siden var det bare gynekologer som hadde lov til å bruke ultralyd for å sjekke helsa til et foster. I dag gjøres jobben av hundrevis av kompetente jordmødre over hele landet, til glede for tusenvis av gravide. Jordmødrene har fått overført kompetanse og ansvar og i dag er gir NTNU slik utdanning i samarbeid med St. Olavs Hospital.

En tilsvarende overføring mellom ulike helsefag og mellom sykehus og primærhelsetjeneste vil kunne gi mange pasientgrupper et bedre tilbud enn de får i dag. I tillegg vil det ofte gi de ansatte mer interessante jobber og samfunnet mer helse for hver krone. Tiden er inne for en smartere jobbfordeling på flere områder, blant annet på undersøkelser for å oppdage tykktarmskreft så tidlig at sykdommen kan stoppes. I Helse Midt-Norge er vi i full gang med dette arbeidet.

Da gravide tidlig i 1980-årene fikk tilbud om ultralyd-undersøkelse, var det et gjennombrudd i fostermedisinen, ikke minst takket være innsatsen til professor Sturla Eik-Nes ved St. Olavs Hospital. Med datidens ultralydapparat kunne han måle bredden på hodet til fosteret. Etter hvert ble teknologien og metodene bedre. Snart kunne gynekologene, som hadde monopol på å gjennomføre undersøkelsene, også se om fosterets indre organer var som de skulle.

I dag får alle gravide ultralydundersøkelser utført av spesialutdannede jordmødre. Det er en god løsning for den gravide. Hun slipper å reise til nærmeste poliklinikk og vente på at gynekologen skal komme, en gynekolog som kanskje utfører slike undersøkelser bare en gang i blant, innimellom alle andre travle og viktige gjøremål. Det er en god løsning for sykehusene som slipper å ansette 30 % flere gynekologer for å få gjennomført alle ultralydundersøkelsene. Og det er en god løsning for jordmødrene som har fått utviklet og utvidet fagområdet sitt. Gynekologene på sin side har fått mer tid til å bli enda mer spesialiserte spesialister.

At løsningen ble så smart, kan i ettertid fortone seg som en selvfølge. Men i utgangspunktet var det mangelen på gynekologer som gjorde at jordmødrene i nødens stund aller nådigst fikk slippe til ved ultralyden. Etter hvert kom det på plass en egen utdanning i ultralyd for jordmødre. Det som startet som et høyspesialisert legearbeid, er i dag blitt en naturlig del av jordmorfaget, til beste for alle parter.

En slik jobbglidning, som vi kaller det, har skjedd på mange områder i helsevesenet der en funksjon som har vært forbeholdt én yrkesgruppe, overtas av andre grupper, og der

Anbefalte sider

Dagens Medisin
1 av dine tilhengere liker dette.

NGF - Norsk Gastroenterologisk For...
1 av dine tilhengere liker dette.

I Norge har i dag spesialopplærte sykepleiere overtatt noen oppgaver som tidligere var legedomene, for eksempel i hjertesvikt- og diabetes-poliklinikker. Dette har frigjort viktig legetid for overleger, som slik får tid til andre oppgaver.

Totalvurdering av pasienten er viktig

En må imidlertid være klar over at en endoskopi eller ultralydundersøkelse burde skje i en kontekst med totalvurdering av pasienten. I den grad annet helsepersonell utfører en slik undersøkelse, kan dette vanskelig bli mer enn en teknisk prosedyre, uten den samme kliniske vurderingen, som er helt sentral i legeyrket. Denne vurderingen må da eventuelt gjøres i en ekstra timeavtale. Dette fører til venting for pasientene og at et initialt argument for jobbglidning i dette prosjekt - ønsket om å vinne tid og frigjøre økonomiske midler - faller bort. Vi ser spesielt at tilgangen til å lære slike prosedyrer vil bli vanskeligere for leger i spesialisering, som igjen vil føre til svekket kompetanse hos disse legene.

Legeyrket og for eksempel sykepleieryrket er bygd opp forskjellig. Legeyrket er basert på en lang utdannelse med et diagnostisk og behandlingsmessig fokus, som er godt fundert på vitenskap. Sykepleieryrket har alltid vært et praktisk yrke, og de senere år har studiet fått status som høyskoleutdanning, mye på grunn av overbevisningen om at praksis og erfaring også gir kunnskap.

At ikke disse forskjellene tas i betraktning i diskusjonen, gjør at betydningen og forskjellene av både medisinutdanningen og andre yrkesgruppers utdanning undervurderes. Det er forskjellige utdanninger og forskjellige faggrupper som gjør en god jobb innenfor sitt område. Jobbglidning skjer i praksis hver eneste dag, i for eksempel møtet mellom en erfaren sykepleier og uerfaren lege, eller omvendt.

Det finnes tallrike andre muligheter for jobbglidning innenfor helsevesenet, som ville gitt leger mer tid til prosedyrer og økning av faglig kompetanse, med bedre behandling av pasienter som resultat.

Endoskopisk poliklinikk: Hvem gjør jobben best?

Med poliklinikker drevet av andre yrkesgrupper løser man muligens et praktisk problem med mangel på leger på kort sikt: Vi ser dog faremomenter for at den helhetlige vurderingen av pasienten blir dårligere.

Det bør satses på utdanning og opplæring av LIS

NYI mener at det bør satses tungt på utdanning og opplæring av LIS i steden for å diskutere etablering av poliklinikker drevet av andre faggrupper. LIS i B-grenstillinger kan for eksempel bli tatt ut av vaktsystemet for å øke antall utførte prosedyrer og vurderinger på dagtid, og dermed øke kompetansen hos fremtidige spesialister.

I dag finnes det for få faste utdanningsstillinger for LIS i indremedisin. Det ville være hensiktsmessig å opprette en poliklinikk med faste stillinger for LIS, som ønsker en spesialisering innenfor medisinsk gastroenterologi, med mulighet for endoskopi. Som en styrkning av spesialistutdanningen kunne man bruke prosjektmidler til å opprette poliklinikker for LIS indremedisin som ønsker å spesialisere seg i disse prosedyrene.

Eriksson er også inne på spørsmålet om spesialister versus generalister. NYI mener også at LIS i indremedisin må sikres en så bred utdanning som mulig, med omfattende supervisjon fra overleger, tilgang og opplæring i forskjellige praktiske prosedyrer og daglig kontakt med mer erfarne leger for konferering og diskusjon omkring faglige vurderinger.

NYI mener at faget humanmedisin innebærer diagnostikk, behandling, prosedyrer og helhetsvurderinger som naturlig faller under legeutdannelsen og legeyrket, og ønsker med dette debattinlegg å fremme en diskusjon om temaet jobbglidning og ser frem til mange interessante debattinnlegg ●

Referanser

1. Eriksson NH. Hvem gjør jobben best? Facebook, Helse Midt-Norges RHF. https://www.facebook.com/#!/notes/helse-midt-norge-rhf/hvem-gj%C3%B8r-jobben-best/343677968982355 (13. mars 2012)
2. Williams J et al.: Effectiveness of nurse delivered endoscopy: findings from randomised multi-institution nurse endoscopy trial (MINuET) BMJ 2009;338:b231 doi:10.1136/bmj.b231

NYHET
VED BEHANDLING
AV ATRIEFLIMMER

Pradaxa®
dabigatran etexilate

Bedre beskyttelse av hjernen

35 % risikoreduksjon for slag og systemisk emboli vs warfarin[1,2,15,#,*]

Eneste antikoagulant som viser signifikant reduksjon i både hjerneinfarkt og hjerneblødning vs warfarin[1,2,15,19,39,40]

Eneste antikoagulant som viser signifikant reduksjon i vaskulær mortalitet vs warfarin[1,15,39,40,*]

www.pradaxa.no

www.atrieflimmer.com

Dosering: Anbefalt standard døgndose er 300 mg fordelt på 150 mg morgen og 150 mg kveld. Spesielle pasientgrupper som skal behandles med redusert daglig dose på grunn av økt blødningsrisiko (220 mg tatt som en kapsel 110 mg to ganger daglig): pasienter ≥ 80 år; pasienter som får samtidig behandling med verapamil, i dette tilfelle skal Pradaxa® og verapamil tas på samme tidspunkt.

Før behandling med Pradaxa® startes, må nyrefunksjonen undersøkes for å utelukke pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (dvs. CrCL < 30 ml/min). Under behandlingen må nyrefunksjonen følges i visse kliniske situasjoner der det er mistanke om nedsatt eller forverret nyrefunksjon. Hos pasienter > 75 år og hos pasienter med nyresvikt bør nyrefunksjonen undersøkes minst en gang i året.

Sikkerhetsinformasjon: I likhet med alle antitrombotika bør Pradaxa® brukes med forsiktighet hos pasienter med økt blødningsrisiko. Alle pasienter som legen vurderer har ekstra blødningsrisiko bør vurderes behandlet med redusert dose.

For utfyllende informasjon om sikker bruk av Pradaxa®, se forskrivningsveiledning på www.pradaxa.no.

Alle pasienter som forskrives Pradaxa® skal få utdelt et pasientkort av legen.

#Dosering 150 mg x 2 dgl. Mediantid tilbrakt i terapeutisk intervall (INR 2-3): 67 %

*Relativ risikoreduksjon: 35 %; Number needed to treat (1 og 5 år): 167/33
Relativ risikoreduksjon: 15 %; Number needed to treat (1 og 5 år): 244/49

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361:1139–1151. **2.** Pradaxa® preparatomtale (SPC) 28.11.2011. **15.** Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med 2010;363:1875–1876. **19.** Lip G. et al. Thrombis Research 2006; 118, 321-333. **39.** Manesh R. Patel et al. N Engl J Med 2011;365:883-891. **40.** Granger Christopher B. et al. N Engl J Med 2011;365:981-982.

Boehringer Ingelheim

PRA120207

C Pradaxa, Boehringer Ingelheim. Antitrombotisk middel. ATC-nr.: B01A E07

T KAPSLER, harde 75 mg, 110 mg og 150 mg: Hver kapsel inneh.: Dabigatranetexilat (som mesilat) 75 mg, resp. 110 mg og 150 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Indigokarmin (E 132), jernoksid (E 172), paraoransje (E 110), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** 110 mg og 150 mg: Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-valvulær atrieflimmer med én eller flere av følgende risikofaktorer; tidligere slag, TIA, eller systemisk emboli, venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon <40%, symptomatisk hjertesvikt ≥NYHA klasse 2, alder ≥75 år, alder ≥65 år og én av følgende: Diabetes, koronarsykdom eller hypertensjon. 75 mg og 110 mg: Primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom (VTE) hos voksne som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi. **Dosering:** Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-valvulær atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer: Anbefalt dose er 1 kapsel à 150 mg 2 ganger daglig. Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales: 1 kapsel à 110 mg 2 ganger daglig er anbefalt til eldre (≥80 år) og pasienter som samtidig bruker verapamil (verapamil og Pradaxa tas til samme tid). Pasienter med økt blødningsrisiko: Nøye klinisk observasjon (tegn til blødning og anemi) anbefales i hele behandlingsperioden og redusert daglig dose, 1 kapsel à 110 mg 2 ganger daglig, bør overveies. Populasjoner med økt blødningsrisiko inkluderer, men er ikke begrenset til: Eldre (75-80 år), pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (30-50 ml/minutt), gastritt, øsofagitt eller gastroøsofageal reflukssykdom. Inntak av ASA, klopidogrel eller NSAIDs vil også øke blødningsrisikoen. Nedsatt nyrefunksjon og pasienter >75 år: Før behandlingen startes, må nyrefunksjonen undersøkes ved å beregne CICR for å utelukke alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CICR <30 ml/minutt). Nyrefunksjonen må også undersøkes minst 1 gang årlig, eller hyppigere ved behov, i visse kliniske situasjoner der det er mistanke om nedsatt eller forverret nyrefunksjon (f.eks. hypovolemi, dehydrering og bruk av legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen). Overgang til parenteralt antikoagulantium: Det anbefales å vente 12 timer fra siste dose før bytte til parenteralt antikoagulantium. Overgang fra parenteralt antikoagulantium: Dabigatranetexilat bør gis 0-2 timer før tidspunktet som parenteral behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. i.v. ufraksjonert heparin). Overgang til vitamin K-antagonist (VKA): CICR ≥50 ml/minutt, VKA startes 3 dager før seponering av dabigatranetexilat. CICR ≥30-<50 ml/minutt, VKA startes 2 dager før seponering av dabigatranetexilat. Overgang fra VKA: VKA bør seponeres og dabigatranetexilat kan tas når INR er <2. Konvertering av atrieflimmer: Pasienten kan behandles med dabigatranetexilat i forbindelse med elektrisk eller medikamentell konvertering. Barn og ungdom <18 år: Anbefales ikke pga. manglende sikkerhets- og effektdata. Forebygging av VTE etter gjennomgått elektiv hofteprotesekirurgi: Anbefalt dose er 220 mg (2 kapsler à 110 mg) 1 gang daglig. Behandlingen bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med 1 enkelt kapsel og fortsette med 2 kapsler 1 gang daglig i totalt 28-35 dager. Forebygging av VTE etter gjennomgått elektiv kneprotesekirurgi: Anbefalt dose er 220 mg (2 kapsler à 110 mg) 1 gang daglig. Behandlingen bør starte innen 1-4 timer etter avsluttet kirurgisk inngrep med 1 enkelt kapsel og fortsette med 2 kapsler 1 gang daglig i totalt 10 dager. For begge typer kirurgi bør behandlingsstart utsettes hvis hemostase ikke er etablert. Hvis behandling ikke startes samme dag som inngrepet, bør behandlingen starte med 2 kapsler 1 gang daglig. Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales: 150 mg (2 kapsler à 75 mg) 1 gang daglig er anbefalt til eldre (>75 år), pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CICR 30-50 ml/minutt) og ved samtidig bruk av amiodaron, kinidin eller verapamil (Pradaxa tas samtidig med disse legemidlene). Ved moderat nedsatt nyrefunksjon og samtidig bruk av verapamil, bør det vurderes å redusere doseringen av dabigatranetexilat til 75 mg daglig. Begrenset klinisk erfaring ved moderat nedsatt nyrefunksjon og hos eldre (>75 år). Forsiktighet bør utvises. Nedsatt nyrefunksjon og pasienter >75 år: Før behandlingen startes, må nyrefunksjonen undersøkes ved å beregne CICR for å utelukke alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CICR <30 ml/minutt). Under behandlingen må nyrefunksjonen følges i visse kliniske situasjoner der det er mistanke om nedsatt eller forverret nyrefunksjon (f.eks. hypovolemi, dehydrering og bruk av legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen). Overgang til parenteralt antikoagulantium: Det anbefales å vente 24 timer fra siste dose før bytte fra dabigatranetexilat til parenteralt antikoagulantium. Overgang fra parenteralt antikoagulantium: Dabigatra-netexilat bør gis 0-2 timer før tidspunktet som parenteral behandling skulle vært gitt eller på samme tidspunkt som seponering av kontinuerlig behandling (f.eks. i.v. ufraksjonert heparin). Barn og ungdom <18 år: Anbefales ikke pga. manglende sikkerhets- og effektdata. Administrering: Kapslene skal svelges hele med vann, med eller uten mat. Pasienten bør informeres om ikke å åpne kapslene da inntak av kapselinnholdet alene kan gi økt blødningsrisiko. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CICR <30 ml/minutt). Aktiv klinisk signifikant blødning. Organskade med blødningsrisiko. Spontan eller farmakologisk nedsatt hemostase. Nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan forventes å påvirke overlevelsen. Samtidig behandling med systemisk ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol og takrolimus. **Forsiktighetsregler:** Anbefales ikke ved forhøyede leverenzymer >2 × øvre normalverdi. Svært begrenset klinisk erfaring med anbefalt dosering hos pasienter <50 kg eller >110 kg. Dosejustering er ikke nødvendig, men nøye klinisk overvåkning anbefales. Blødningsrisiko: Hos eldre ≥75 år er dabigatran forbundet med høyere forekomst av større gastrointestinale blødninger ved dosering 150 mg 2 ganger daglig. Nøye klinisk observasjon (tegn på blødning eller anemi) anbefales i hele behandlingsperioden, særlig ved sykdommer som medfødte eller ervervede koagulasjonsforstyrrelser, trombocytopeni eller funksjonelle blodplatedefekter, aktiv ulcerøs gastrointestinal sykdom, nylig biopsi eller større traumer, nylig intrakraniell blødning eller kirurgiske inngrep i hjerne, spinalkanal eller øyne, bakteriell endokarditt. Ved alvorlige blødninger må behandlingen seponeres og blødningsårsaken undersøkes. Legemidler som øker blødningsrisikoen bør ikke brukes samtidig med eller må brukes med forsiktighet sammen med dabigatran. Ved utvikling av akutt nyresvikt må dabigatran seponeres. Plasmakonsentrasjonene av dabigatranetexilat kan øke ved samtidig bruk av P-gp-hemmere (f.eks. verapamil, amiodaron eller kinidin), nedsatt nyrefunksjon (CICR 30-50 ml/minutt) eller alder ≥75 år. Kirurgi og intervensjoner: Pasienter som gjennomgår kirurgiske inngrep eller invasive prosedyrer er utsatt for økt blødningsrisiko, og det kan det være behov for midlertidig seponering. Forsiktighet bør utvises når behandlingen blir midlertidig seponert da utskillelse av dabigatran kan ta lenger tid ved nedsatt nyrefunksjon. Spinal-/epiduralanestesi, lumbalpunksjon: Økt risiko for spinale eller epidurale hematomer kan forekomme ved traumatiske eller gjentatte punksjoner og ved bruk av epiduralkatetre over lengre tid. 1. dose bør administreres minimum 2 timer etter at kateteret er fjernet. Det kreves hyppig observasjon for nevrologiske tegn og symptomer. Pasienter med høy risiko for død knyttet til kirurgisk inngrep og med risikofaktorer for tromboemboliske hendelser bør behandles med forsiktighet, da det foreligger begrensede sikkerhets- og effektdata. Kapselen inneholder fargestoffet paraoransje (E 110), som kan gi allergiske reaksjoner. **Interaksjoner:** Antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere: Følgende behandlinger har ikke vært testet og kan gi økt blødningsrisiko ved samtidig bruk med dabigatranetexilat: Ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin og heparinderivater, (fondaparinuks, desirudin), trombolytiske legemidler, GPIIb/IIIa-reseptorantagonister, tiklopidin, dekstran, sulfinpyrazon, rivaroksaban og vitamin K-antagonister. Ufraksjonert heparin kan likevel administreres i doser nødvendig for å bevare et åpent sentralt vene- eller arteriekateter. ASA- eller klopidogrelbehandling samtidig med dabigatranetexilat 110 mg eller 150 mg 2 ganger daglig, kan gi økt risiko for større blødninger. NSAIDs: Pga. blødningsrisiko, særlig for NSAIDs med halveringstid >12 timer, anbefales nøye observasjon for tegn på blødning. Dabigatranetexilat er substrat for efflukstransportproteinet P-glykoprotein (P-gp). Samtidig administrering med sterke P-gp-hemmere (amiodaron, verapamil, kinidin, ketokonazol og klaritromycin) forventes å gi økt dabigatranplasmakonsentrasjon. Forsiktighet må utvises og nøye klinisk observasjon (tegn til blødning eller anemi) er derfor påkrevet spesielt ved nedsatt nyrefunksjon. Samtidig behandling med systemisk ketokonazol, itrakonazol, takrolimus og ciklosporin er kontraindisert. Lang halveringstid for amiodaron gir mulighet for vedvarende interaksjon i uker etter amiodaronseponering. Samtidig behandling med posakonazol eller dronedaron anbefales ikke pga. mangelfulle data. Samtidig bruk av P-gp-indusere som rifampicin, johannesurt (Hypericum perforatum), karbamazepin eller fenytoin reduserer dabigatrankonsentrasjonen og bør unngås. Proteasehemmere inkl. ritonavir (som påvirker P-gp), er ikke undersøkt og samtidig behandling anbefales ikke. **Graviditet/Amming:** Overgang i placenta: Det foreligger ikke tilstrekkelige data vedrørende bruk under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet. Mulig risiko for mennesker er ukjent. Kvinner i fertil alder bør unngå graviditet under behandling. Skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig. Overgang i morsmelk: Det foreligger ikke kliniske data på effekten av dabigatran på barn som ammes. Amming bør avbrytes under behandling. Bivirkninger: Vanligst rapportert er blødninger som forekommer hos ca. 14% av pasientene som er kortidsbehandlet for elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi, og 16,5% av pasienter med atrieflimmer behandlet for forebyggelse av slag og sytemisk emboli. Større eller alvorlige blødninger kan forekomme og, uavhengig av lokalisasjon, være invalidiserende, livstruende eller fatale. Slike hendelser er imidlertid lite rapportert i kliniske studier. Forebygging av primær VTE etter hofte- eller kneprotesekirurgi: Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymfe: Anemi, redusert hemoglobin. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, abdominal smerte, diaré, dys-pepsi, kvalme. Luftveier: Epistakse. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymfe: Trombocytopeni, redusert hematokrit. Gastrointestinale: Rektal blødning, blødning fra hemoroider, gastrointestinalsår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal reflukssykdom, oppkast, dysfagi. Hjerte/kar: Hematom, blødning, blødning fra sår. Hud: Hudblødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet, pruritus, utslett. Lever/galle: Forhøyet ALAT/ASAT, unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester, økte leverenzymer, hyperbilirubinemi. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. Nyre/urinveier: Hematuri. Øvrige: Blodig væsking, blødning ved sår, postoperativt hematom, postoperativ blødning, anemi postoperativt, postoperativ væsking, sårsekresjon, sårdrenering. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Immunsystemet: Urticaria. Øvrige: Blødning ved injeksjonsstedet, blødning ved innstikk av kateter, blødning ved innsnittstedet, postoperativ drenering. Ukjent: Immunsystemet: Bronkospasme. Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-valvulær atrieflimmer: Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, abdominal smerte, diaré, dyspepsi, kvalme. Luftveier: Epistakse. Nyre/urinveier: Urogenital blødning (150 mg 2 ganger daglig). Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymfe: Redusert hemoglobin, trombocytopeni. Gastrointestinale: Rektal blødning, blødning fra hemoroider, gastrointestinalsår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal reflukssykdom, oppkast, dysfagi. Hjerte/kar: Hematom, blødning. Hud: Hudblødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet, pruritus, utslett. Lever/galle: Forhøyet ALAT/ASAT, unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. Nyre/urinveier: Hematuri, urogenital blødning (110 mg 2 ganger daglig). Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Blod/lymfe: Redusert hematokrit. Immunsystemet: Urticaria. Lever/galle: Økte leverenzymer, hyperbilirubinemi. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Øvrige: Blødning ved injeksjonsstedet, blødning ved innstikk av kateter, blødning ved innsnittstedet. Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent: Immunsystemet: Bronkospasme. **Overdosering/Forgiftning:** Symptomer: Høyere doser enn anbefalt gir økt blødningsrisiko. Behandling: Intet antidot. Ved blødningskomplikasjoner må behandlingen seponeres og årsaken til blødningen undersøkes. Adekvat diurese må opprettholdes. Passende støttebehandling, slik som kirurgisk hemostase og blodtransfusjon bør vurderes. Dabigatran kan fjernes ved dialyse. Begrenset klinisk erfaring vedrørende nytten av denne prosedyren. **Egenskaper:** Klassifisering: Kompetitiv, reversibel, direkte trombinhemmer. Virkningsmekanisme: Dabigatranetexilat er et småmolekylært prodrug uten farmakologisk aktivitet, som omdannes raskt og fullstendig til dabigatran ved esterasekatalysert hydrolyse i plasma og lever. Hemming av trombin forebygger utvikling av tromber. Dabigatran hemmer fritt trombin, fibrinbundet trombin og trombinindusert plateaggregasjon. Klar korrelasjon mellom plasmakonsentrasjon av dabigatran og grad av antikoagulasjonseffekt. Absorpsjon: Absolutt biotilgjengelighet for dabiga-tran ca. 6,5%. Absorpsjonen postoperativt er relativt langsom sammenlignet med friske individer og viser en jevn plasmakonsentrasjonstidskurve uten høye topper. Maks. plasmakonsentrasjon oppnås 6 timer etter administrering i postoperativ periode. Langsom og forsinket absorpsjon forekom vanligvis bare på operasjonsdagen. De påfølgende dager er dabigatranabsorpsjonen rask og maks. plasmakonsentrasjon oppnås etter 2 timer. Mat påvirker ikke biotilgjengeligheten av dabigatran, men forlenger tiden til maks. plasmakonsentrasjon med 2 timer. Den orale biotilgjengelig-heten kan øke med 75% hvis kapselinnholdet inntas alene uten kapselskallet. Proteinbinding: 34-35%. Fordeling: Distribusjonsvolum: 60-70 liter. Halveringstid: Plasmakonsentrasjonen av dabigatran viser et bieksponentielt fall med gjennomsnittlig terminal halveringstid på 11 timer hos friske, eldre pasienter, og ca. 12-14 timer etter multiple doser. Halveringstiden er doseuavhengig og forlenget ved nedsatt nyrefunksjon. Metabolisme: Dabigatran konjugeres til farmakologisk aktive acyl-glukuronider. Spor av andre metabolitter er påvist. Utskillelse: Dabigatran elimineres hovedsakelig i uforandret form i urinen. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. **Pakninger og priser:** 75 mg: 10 stk. (endose) kr 162,10. 60 stk. (endose) kr 820,10. 110 mg: 10 stk. (endose) kr 162,10. 60 stk. (endose) kr 820,10. 150 mg: 60 stk. (endose) kr 820,10. **Refusjonsberettiget bruk:** Primærforebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi. Refusjonskoder: ICPC 20, ICD 20. Vilkår: 136) Refusjon ytes selv om legemidlet skal benyttes i mindre enn 3 måneder. **Sist endret:** 22.12.2011

Boehringer Ingelheim Norway KS, Postboks 405, 1373 Asker www.pradaxa.no www.atrieflimmer.com

Indremedisinsk Høstmøte

1 - 2. november 2012

Radisson Blu, v/ Holbergs plass, Oslo

Aktuelle og spennende temaer fra alle grenspesialiteter

Årsmøte for Norsk indremedisinsk forening

Samling for Norske Yngre Indremedisinere

European School of Internal Medicine (ESIM) winter 2012

En uke i alpene med veldig høye og pene fjell rundt seg. En uke med LIS i indremedisin fra hele Europa, Nord-Afrika, Tyrkia og Israel. En uke med spennende foredrag og veldig gode kasustikker fra hvert enkelt land. En uke med god mat, utrolig mye gøy og mange nye venner.

Fabian Kirchner. LIS i indremedisin, St. Olavs hospital.

Fabian Kirchner

EFIM er en forening for indremedisinere i Europa. Sommerskolen startet i 1997, og fra 2011 har det også vært vinterskole. To ganger i året inviteres derfor yngre leger i spesialisering for utveksling av erfaringer og faglige kurs til et land i Europa. Målet er å utvikle et internasjonalt samarbeid mellom indremedisinere, å styrke indremedisin som spesialitet og fagfelt, samt å støtte utvikling av yngre indremedisiner.

Denne gangen var vinterskolen altså i Sveits. Alle deltagere bodde i ferieleiligheter. Jeg delte min leilighet med en fransk lege, som i løpet av denne uka ble en veldig god venn.
Frokost, lunsj og middag fikk vi i det koselige Hotell Alalin.

Dagene startet klokken 08.00 med forelesninger til 12.00, så lunsj og fri til 17.00. Pausen ble brukt til fjellaktiviteter. Jeg fikk da god tid for å utforske Saas-Fee sine slalombakker opp til 3500 meters høyde.

Etter kaffe og kake på kvelden hadde hvert land sin "Case-presentasjon". Avslutningen av dagen var en herlig middag, f.eks Ostefondue eller raclett, med et godt glass vin.

Saas-Fee

Tirsdag var hele gruppen invitert på en herlig utflukt til Zermatt og skiområdet rundt Matterhorn.
Et utrolig flott skiområde med fantastisk utsikt fra lille Matterhorn (3800m) til Mont Blanc, store Matterhorn, Monte Rosa, Gran Paradiso og en del fantastiske breer.

Kurset var delt i forelesninger og "workshops". Forelesningene handlet om spennende og nyttige temaer som hyperkalsemi, "How to write a paper", endokarditt, høydesykdom, kronisk nyresykdom, utredning av høye leververdier og en del flere.
Et veldig mangfoldig program med mange gode innspill og diskusjoner.

Interessant var også workshop-delen. Her diskuterte vi i små grupper mange aspekter om arbeidsforhold og etiske problemer i forskjellige land:

- I Portugal jobber LIS leger daglig fra 08.00-20.30. I Israel er LIS leger "on call" (hjemmevakt og ansvar for sin post) i 1 til 2 uker i strekk. I Tyrkia har leger fortsatt 24 timer aktiv vakt.

- I situasjoner med vurderinger rundt det å avslutte respiratorbehandling, var det interessant å høre at det i land som Israel, Tyrkia, Tunisia og Marokko ikke var lov å stoppe en i gangsatt behandling. I Sveits er det bare pårørende som kan og må ta en slik avgjørelse.

Med mange etiske spørsmål var det selvfølgelig et godt grunnlag for heftige diskusjoner.

En stor diskusjon mellom lederene av kurset og deltagere gikk på følgende problematikk:

Hvorfor en leder/overlege av et sykehus/universitetssykehus i hele Europa i praksis blir valgt ut i forhold til sine publikasjoner og doktorgrader, og ikke etter sin kliniske kunnskap og lederegenskaper. Det var en stor overenskomst blant yngre leger, om at publikasjoner måtte gjøres i tillegg til arbeidstid uten kompensasjon. Dessuten ble det ofte brukt som press av lederne i forhold til videre ansettelse og karriere muligheter.

Her fikk jeg og mange andre LIS leger nok inntrykk av at professorene forsvarte en gammeldags utvalgsystem av ledende stillinger i sykehus, som etter mening av mange yngre leger skulle vært uavhengig av forskning, men avhengig av god klinisk kunnskap og lederevner. Samtidig var det ønskelig at det opprettes flere ekstra forskerstillinger i medisin i Europa, med god tid for forskning uten det daglige stresset med vakt og mange pasienter på post i tillegg.

Et høydepunkt med skolen var kveldene med presentasjonene av ulike kasustikker. Her fikk jeg lære mye nytt og nyttig. Spesielt vil jeg nevne:

- **Kennedy syndrom**, en kasustikk hvor en middelaldrende mann klaget på progredierende muskelsvakhet over flere år. Dette er en kromosom X-bundet motor neuron sykdom, men presenterer seg også med endokrinologiske sykdomer som Diabetes Mellitus type II, testikulær atrofi, gynekomasti, oligospermi og erektil dysfunksjon. Det finnes ingen kurativ behandling.

- **MNGIE syndrom**. Dette er patologi i mitokondriene som gir et syndrom med polynevropati, oftalmoplegia, leukencefalo-

pati og intestinal pseudoobstruksjon. Arveligheten er autosomal resessiv og X-bundet, og skyldes en mutasjon i genet som koder for Thymidin phosphorylase. Dette fører til akkumulering av thymidin og deoxyuridin i blood og vev, og gir et toksisk nivå av nucleosider. Resultatet er abnormaliteter av DNA i mitokondriene. Kasuistikken presenterte en sykehistorie med kvalme, oppkast, diarè og ileus. Pasienten var tidligere utredet endoskopisk, og det var konkludert med Morbus Crohn, samt at det var utført tynntarmsreseksjon pga divertikler 3 år tidligere. MR-caput viste til slutt hyperdense lesjoner flekket infiltrater, forenlig med mitokondriel neurogastrointestinal encefalopati.

- **Leiomyosarkom**. En pasient som alltid hadde postprandiale smerter og besvimte, hadde et leiomyosarkom som hadde vokst via vena cava inferior inn i høyre ventrikkel.

- **Lepra**, en kasustikk fra Basel om en pasient med erytem i ansiktet, og urticaria på thorax og foten, og som først ble behandlet med antibiotika for cellulitt. I anamnesen var det neurologiske symptomer, vekttap og muskelsmerter. Lepra er en kronisk infeksjon med Mycobacterium Leprae, som er en syrefast, stavformet bakterie. Infeksjonen setter seg i overfladisk vev, ofte hud og perifere nerver. En sykdom som fører til store sosiale og psykologiske effekter. På verdensbasis er det 500-700 000 som får denne sykdommen hvert år. Sykdommen presenterer seg i to former, Tuberkuløs Lepra og Lepromatøs Lepra, men det er en glidende overgang med mellomstadier. Sykdommen kan føre til skade på nerver med invalidiserende sekvele (kontrakturer, mangel på sensorisk og motorisk funksjon, skade på brusk og øyner, samt gjør at huden blir fortykket) Lepra behandles med multiple-drug regime over en lang periode.

- **Harlequin syndrom**, illustrert med historien om en 24 år gammel kvinne plaget med varme, erytem og svette i ansiktet, med klar avgrensning til venstre side. Syndromet kjennetegnes med unilateral erytem, varme og svette, dysfunksjonelt symptatetisk nervesystem, og følger spesielt etter fysisk aktivitet.

- **Feber av ukjent årsak** med funn av miliær tuberkulose

- Og mange flere veldig spennende og interessante pasienter.

- Alle kasustikkene kan finnes på http://www.esim2012.ch/case-presentation/

Sammenfattende var vinterskolen en stor suksess. Jeg fikk mange nye gode venner fra Frankrike, Sveits, Nederland, Finland, Estonia og mange andre land som jeg er fortsatt er i tett kontakt med.

Jeg opplevde en herlig del av alpene i strålende solvær med mange nye venner uten at det var slitsomt å være på et kurs

The Foundation for the Development of Internal Medicine in Europe

The Foundation for the Development of Internal Medicine in Europe (FDIME) announces the creation of **3 Research Grants for Young Internists** who intend to develop research in the field of rare diseases in adults.

Three grants of 20,000 Euros each will be awarded for a maximum period of 1 year. Further details: www.fdime.org/grantse.html

The European Federation of Internal Medicine

The 8th EFIM Seminar on Clinical Research will be held in Paris from 2nd to 4th July (Residents arrive Sunday 1st July and depart Wednesday pm 4th July).

Apply online at:
www.efimsurveys.org/CRS2012
(includes upload facility for your CV)

Apply by e-mail:
to Mrs Janet Stevens, FDIME Administrator
e-mail: info@janetstevens.org

For more information: www.efim.org

Vår stolte historie – norsk indremedisinsk forening

I 2015 fyller NIF 100 år, og vi i styret har så vidt begynt å planlegge en verdig jubileumsmarkering. Vi håper å engasjere både unge og mer erfarne indremedisinere i dette. Når vi ser 100 år tilbake i tiden har mye skjedd! Vi vil referere fra ulike historiske kilder om norsk indremedisin framover!

Ved Hanne Thürmer, Leder NIF

Hanne Thürmer

Det finnes et jubileumsskrift fra 1915 til 1965, dvs fra de første 50 år. Dette er skrevet av Henrik F Lange og har vært i Kolbjørn Forfangs varetekt. Carl Müller skrev kapitlet om årene 1915 til 1931. Forfang redigerte jubileumsskriftet fra 1980 og skrev selv historien fra 1965 til 1980. Fra dette siterer jeg om konstitueringen av Indremedisinsk forening i Kristiania: *Det konstituerende møte i Indremedicinsk forening ble holdt den 7. oktober 1915. Den primære målsetning var "at diskutere spørsmål vedrørende indremedicin og beslektede fag". Ved hovedstadens navnebytte i 1925 ble Kristiania byttet med Oslo i foreningens navn. I 1947 ble styrene i daværende Norsk Indremedisinsk forening (som ble stiftet 1925) og Indremedicinsk forening i Oslo omorganisert og slått sammen til Norsk Selskap for Indre Medisin og Norsk Indremedisinsk Forening*. Norsk indremedisinsk forening trekker derfor sine røtter til Indremedisinsk forening i Kristiania, stiftet i 1915.

Komiteen som dannet foreningen besto av Valentin Fürst, (1879-1962), Olaf Scheel (1875-1942) og Nils Berg Koppang (1876-1957). Den første bestyrelsen bestod av "de herrer" overlæge dr med H. J. Vetlesen (1852-1926), doktor N.B. Koppang og overlæge dr. med O. Scheel. Det var "21 nuværende og forhenværende overlæger og reservelæger ved sykehusene i Kristiania" som var til stede på det foreberedende møtet 27 sept 1915.

I 1915 var det 8 medisinske avdelinger i Norge, 6 i Oslo, 1 i Bergen og 1 i Trondheim, og man antar disse disponerte 7-800 senger. I 1962 var det til sammenlikning 59 indremedisinske avdelinger over hele Norge, og 4800 sengeplasser. I 2012 er grenenes sengetall høyere enn de generelle, og jeg avventer forsøk på å telle både sykehus, avdelinger og senger inntil videre.

Snart 100 år!

Norsk indremedisinsk forening

DEN NORSKE LEGEFORENING

De første møtene i det som senere ble norsk indremedisin viste en annen tid for både naturvitenskapelig metode, møteform, beslutninger, maktforhold etc. Vi aner et samfunn hvor menn røkte sigar, drakk sin pjolter og diskuterte ut i de sene timer. Et tema kunne strekke seg over flere møter, og konklusjonene kunne komme etter heftige ordvekslinger.

Det riksdekkende spesialistregimet trådte i kraft i 1919, basert på et spesialistreglement fra 1916. Det var heftige diskusjoner om spesialisering, spesialistregler, utdanningskrav og refusjon fra sykekassene. Søren Bloch Laake forsøkte å holde medisinen samlet – "medicina una et indivisibilis". På den tiden var det flere kirurger enn medisinere, og indremedisin var en lite definert spesialitet. Radiologien var i startfasen, røngtenstråler ble brukt både terapeutisk og diagnostisk. Skal vi tro debattene, var det mange flere enn radiologene som drev en utstrakt røntgenvirksomhet. Det var debatter om hva man kunne påstå i annonser om egen virksomhet, og om kollegiale regler. Vi kjenner igjen temaene, men ser også hvor annerledes vi ser på noe av dette i dag.

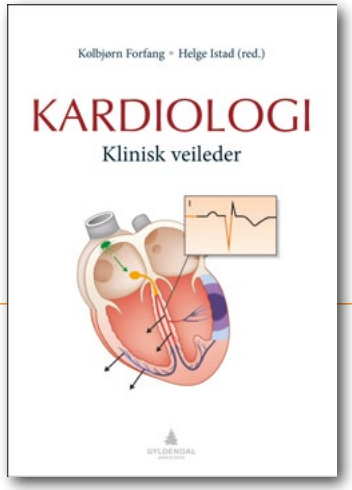
En definisjon av indremedisin framført av den danske indremedisinske professor Erik Warburg på den 21. nordiske kongress for intern medisin i 1947, bruker mest tid på å definere hva den ikke er – *"Den interne Medicin er verken Iatrofysik eller Iatrokemi, den er ikke Pato-anatomi, Farmacologi, Immunitetslære, eller hvad man måtte finde på, den er Syntesen af disse Videnskaber med det ved Iagttagelsen af syge Mennesker erfarede"*. Han fortsetter med visdomsord som fortsatt gjelder: *"Stillet alene, uden tilstrækkelig klinisk kontroll, har teoretiske, biologiske, kemiske og fysiske Betragtninger andvendt til Diagnose, Behandling og Profylakse utallige ganger ført til Feiltagelser og Fortræd."*

Vi ser også referater som preges av alvorlige sykdommer med dårlig prognose – tuberkulose, diabetes og infeksjoner. Begynnende innsikt og utprøving av effektiv behandling vi i dag tar for gitt – bakterier som årsak til meningitt, insulin ved diabetes, etc. etc. I de kommende nummer av Indremedisineren vil vi bringe fram gamle tekster og utklipp, så kan vi se oss selv i speilet. Hva vil våre framtidige kolleger om 100 år si om dagens indremedisin?? Bidrag fra våre lesere mottas med "stor Tak"

Bokanmeldelse:

Kardiologi

Erik Olsen, Haukeland universitetssykehus og Stephen Hewitt, Oslo universitetssykehus



Kolbjørn Forfang og Helge Istad (red.)
Kardiologi
Klinisk veileder, 331 s, Oslo
Gyldendal Norsk Forlag AS 2011
ISBN 978-82-05-41217-0

Etter mangeårig interesse for faget var det en glede å åpne og gå gjennom denne boken. Boken har en generell profil og dekker over et stort spenn av det kardiologiske fagområdet, og den bør gi en viktig oppdatering for mange. Den er gjennomgående velskrevet og har flere nyttige illustrasjoner, som sammen gir en god leseropplevelse. Målgruppen angis spesielt å være leger som til daglig behandler pasienter med hjertesykdommer uten å være kardiologer, spesielt angis generelle indremedisinere, leger under utdanning og allmennpraktikere.

Kardiologien har endret seg enormt de siste tiårene, hvilket nok har bidratt til at det har vært vanskelig å utgi en bok som dette tidligere. Denne rykende ferske boken dekker likevel et spenn med oppdaterte dybder innen fagfeltet, som nok må karakteriseres som imponerende på det ene året boken er blitt til på. Vi vil tro at også mange kardiologer vil ha interesse i og nytte av å lese denne boken.

Redaktørene Kolbjørn Forfang og Helge Istad har mange års bakgrunn innen faget, og har rekruttert erfarne og toneangivende fagpersoner innen det kardiologiske miljøet i sitt bokprosjekt. Boken tar ikke mål av seg å være en generell lærebok i kardiologi, men å gi en gjennomgang av sentrale temaer for bruk i klinisk arbeid. Likevel er vel boken den første såpass omfattende boken innen kardiologi på norsk.

Boken har en oversiktlig struktur og er delt inn i 3 deler og totalt 29 kapitler. Den er også praktisk innbundet, noe som gjør den fullt mulig å ha lett tilgjengelig i det daglige arbeidet. Første del gir en innføring i dagens bruk av ulike undersøkelsesmodaliteter. Transtorakal ekkokardiografi får en særlig bred omtale, med god gjennomgang av alle punkter en standardisert undersøkelse skal inneholde, inkludert undersøkelse av diastole. Men strain og strainrate blir kun nevnt, og det er antakelig et fornuftig skille med tanke på hvem boken henvender seg til. Dessuten er det sentrale matematiske formler innenfor ekkokardiografi, forklart i en rekkefølge og på en måte, som gjør dem forståelig for de fleste. Dette kapittelet gir en sammenhengende og oversiktelig forståelse av grunnleggende ekkokardiografi for både leger i spesialisering og andre interesserte indremedisinere. To kapitler om myokardscintigrafi og om CT/MR Cor gir på imponerende få sider nyttig kunnskap for utredning av hjertepasienter. Det var også interessant å lese kapittel 2, der betydningen av den kliniske undersøkelsen ble understreket og gjennomgått på erfarent vis.

Andre del tar for seg ulike sykdommer og tilstander. Aterosklerose og ateroskleroserelaterte tilstander blir gått grundig igjennom, der risikofaktorer har egne kapitler. Det er blant annet oppdaterte behandlingsmål for primær og sekundær profylakse når det gjelder kolesterol, med henvisning til NORRISK og klinisk vurdering. Stabil angina pectoris og akutt koronar syndrom presenteres på en spennende måte som gjør at man hele tiden må tenke gjennom egne kliniske erfaringer, konfrontert med faktaopplysninger og studieresultater. Boken vil helt sikkert vil være med å forme leserne sine fremtidige vurderinger både i akuttmottak og på avdelinger rundt i landet. Vurderinger rundt medikamentell behandling, PCI og ACB-operasjon drøftes også i lys av nyere studier. Egne kapitler dekker også arytmier, hjertesvikt, klaffefeil, hjertefeil, peri- og myokarditt, kardiomyopati, pulmonal hypertensjon og hjertetransplantasjon. Redaktørene har også funnet plass til et eget kapittel om pacemakere og ICD, som ofte har vært vanskelig å tilegne seg.

Siste delen består av enkelte generelle problemstillinger som antitrombotisk behandling, hjertepasienter ved flyreiser, problemstillinger rundt førerkort og naturlegemidler. Det er mye nyttig her, informasjon som er et 'must' for alle som er i utskrivningssamtaler og håndterer hjertepasienter i dagliglivet.

Boken kunne gjerne presentert koronar angiografi i et eget kapitel, selv om viktige momenter omtales annetsteds, som i kapitelet om antitrombotisk behandling. Mange møter pasienter som skal til hjertekateterisering og skrives ut etter behandling. Et eget kapittel om elektrofysiologisk utredning og behandling, som det nevnes vil øke i antall, ville vært en interressant fortsettelse på et særdeles godt kapittel om SVT og atrieflimmer.

Boken gir en god og oppdatert oversikt over viktige kardiologiske problemstillinger i hverdagen og fyller nok et tomrom for mange. Den balanserer godt mellom det høyspesialiserte og en hverdagspraksis, der lærdom fra svært spesialiserte fagfelt gjøres tilgjengelig for leseren. Vi vil tro at boken mest appellerer til leger med en indremedisinsk bakgrunn, både under og etter spesialisering, men også interesserte allment praktiserende leger kan finne mye nyttig. Og det er mange som her har en gyllen mulighet til å "henge med i timen"

Erik Olsen

Stephen Hewitt

B ØKONOMI ÉCONOMIQUE

Returadresse:
Den Norske Legeforening
Pb 1152 Sentrum
0107 Oslo

posten DISTRIBUERT AV POSTEN NORGE
NORGE P.P. PORTO BETALT

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 nor-malgrense 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 ClCR <60 ml/minutt. Akutte tilstander som potensielt kan endre nyrefunksjonen, slik som dehydrering, alvorlig infeksjon, sjokk, i.v. bruk av jodholdige kontrastmidler. Akutt eller kronisk sykdom som kan forårsake hypoksi i vev, slik som hjerte- eller respirasjonssvikt, nylig gjennomgått hjerteinfarkt og sjokk. Nedsatt leverfunksjon. Akutt alkoholforgiftning, alkoholisme. Amming. **Forsiktighetsregler:** Bør ikke brukes ved diabetes type 1. Laktacidose kan forekomme i svært sjeldne tilfeller pga. metforminakkumulering og oppstår primært ved signifikant nyresvikt. Forekomst av laktacidose kan og bør reduseres ved å samtidig vurdere andre risikofaktorer (f.eks. dårlig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste, overdrevet alkoholinntak, nedsatt leverfunksjon og enhver tilstand assosiert med hypoksi). Serumkreatinin bør monitoreres regelmessig: Minst 1 gang pr. år ved normal nyrefunksjon, og minst 2-4 ganger pr. år ved serumkreatininnivå i øvre del av normalområdet og hos eldre. Særlig forsiktighet i situasjoner der nyrefunksjonen kan reduseres, f.eks. ved oppstart av behandling med antihypertensiver, diuretika eller NSAIDs. Sjeldne tilfeller av leverdysfunksjon (inkl. hepatitt) er rapportert. I disse tilfellene er pasientene vanligvis asymptomatiske og uten klinisk sekvele, og leververdiene normaliseres etter seponering. Leverfunksjonstester bør utføres før behandlingsstart, hver 3. måned i løpet av 1. behandlingsår og deretter periodisk. Ved utvikling av forhøyet transaminasenivå bør en ny bekreftende leverfunksjonstest uføres, deretter bør pasienten følges opp med hyppige tester til verdiene er normale igjen. Dersom det observeres en vedvarende økning av ASAT og ALAT på >3 × øvre normalgrense, bør behandlingen seponeres. Ved gulsott eller andre tegn på leverskade bør behandlingen avbrytes. Behandlingen bør ikke gjenopptas når lever-funksjonstestene er normale. Diabetespasientene bør undersøkes med tanke på hudlesjoner i forbindelse med rutinemessig oppfølging. Tilfeller av akutt pankreatitt er rapportert ved bruk av vidagliptin, og regresjon er observert etter seponering. Ved mistanke om pankreatitt bør preparatet og andre potensielt mistenkte legemidler seponeres. Pasienten bør informeres om det karakteristiske symptomet på akutt pankreatitt: Vedvarende, sterke magesmerter. 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: Etter markedsføring: Rapporter om tilfeller av unormale leverfunksjonstester og tilfeller av hepatitt, reversibelt ved seponering. Ukjent frekvens: Urticaria, pankreatitt. Metformin: Svært vanlige (≥1/10): Gastrointestinale: Oppkast, diaré, magesmerter, nedsatt appetitt. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Nevrologiske: Metallsmak. Svært sjeldne (<1/10 000): Hud: Hudreaksjoner som erytem, pruritus, urticaria. Lever/galle: Unormale leverfunksjonstester eller hepatitt. Stoffskifte/ernæring: Redusert opptak av vitamin B12, laktacidose. **Overdosering/Forgiftning:** En stor overdose metformin (eller samtidige risikofaktorer for laktacidose) kan medføre laktacidose, som må behandles på sykehus. Hemodialyse er den mest effektive metoden for fjerning av metformin. Vildagliptin kan ikke fjernes ved hemodialyse, men hovedmetabolitten som dannes ved hydrolyse kan fjernes. Støttende tiltak anbefales. Se Giftinformasjonens anbefalinger for metformin A10B A02 side d og vildagliptin A10B H02 side d. **Egenskaper:** Klassifisering: Vildagliptin er en dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmer. Metformin er et biguanid. Virkningsmekanisme: Vildagliptin gir hurtig og total hemming av DPP-4-aktiviteten, som medfører økning i fastende og postpran¬dialt 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.1 (blister) kr 479,40. 3 × 60 stk. 1 (blister) kr 1368,10. 50 mg/1000 mg: 60 stk.1 (blister) kr 501,80. 3 × 60 stk.1 (blister) kr 1435,30. **Refusjon: A10B D08_1 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	ICD		Vilkår nr
T90	Diabetes ikke-insulinavhengig	199	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: 22.12.2011 (SPC 24.11.2011)

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

TYPE 2 DIABETES

Eucreas®
vildagliptin/metformin

Når metformin ikke er nok

Eucreas gir mer effekt

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

NOVARTIS **Novartis Norge AS** • PB. 4284 Nydalen • 0401 Oslo • Tlf: 23 05 20 00 • Faks: 23 05 20 01 • www.novartis.no • NO1202025617