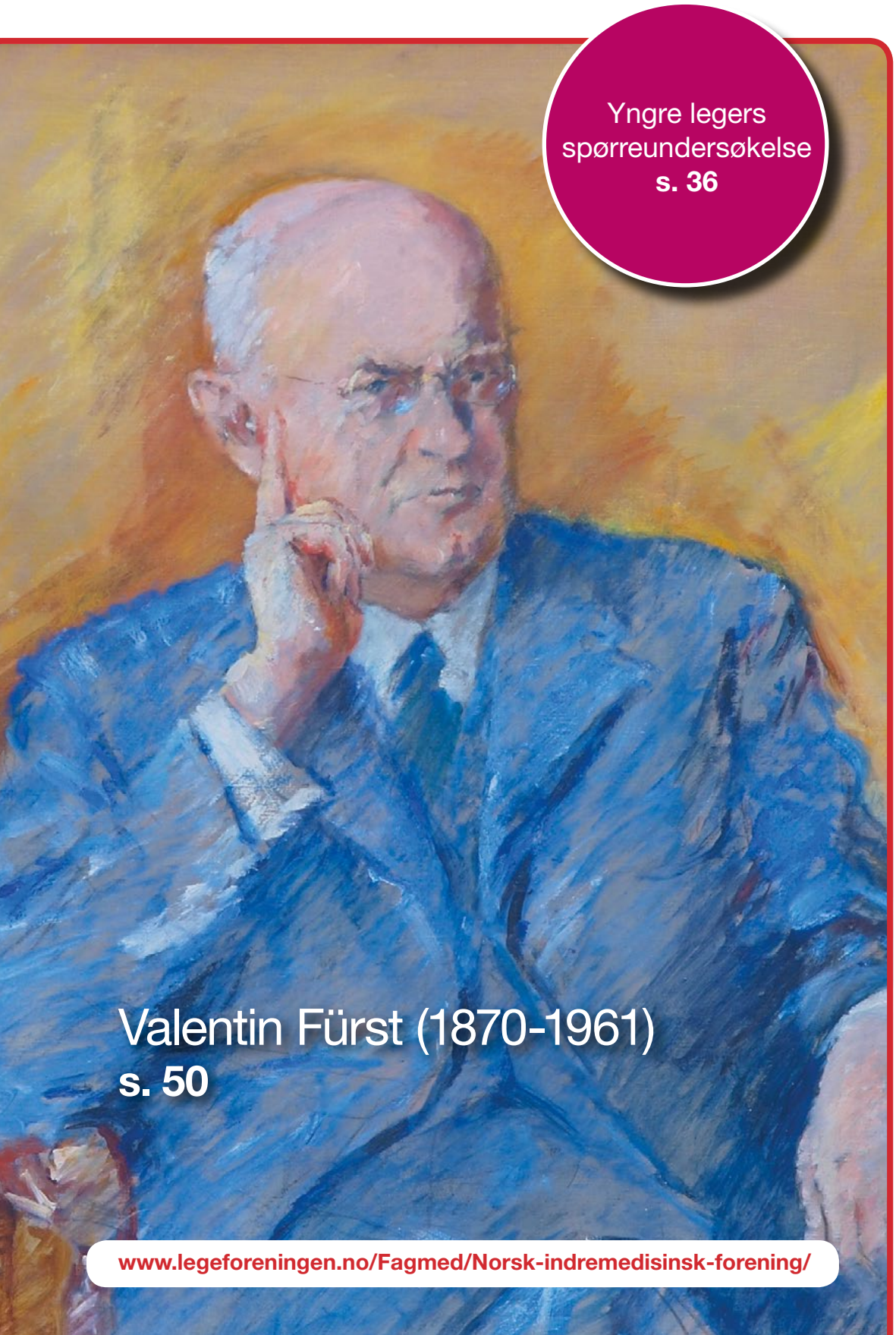
Indremedisineren

Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 2 • 2012

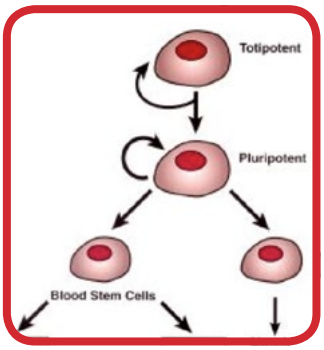


Yngre legers spørreundersøkelse
s. 36

Valentin Fürst (1870-1961)
s. 50

www.legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-indremedisinsk-forening/

Fremtidig behandling av lungekreft
s. 9



Hjertesykdom og stamcellebehandling – hvor står vi?
s. 32

Vi intervjuer Svein Ødegaard
s. 46

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. 3 2012	10/9	10/10
Nr. 4 2012	14/11	14/12

Forsidebilde: Valentin Fürst.
Maleriet tilhører dnms. Foto: Øivind Larsen.

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

Innhold

Faste spalter

Redaktørens spalte 4
Leder 5

Fagartikler

Omtale av fagartiklene 6
Lungekreft - fra konfeksjon til skreddersøm 8
Nye europeiske retningslinjer for dyslipidemi. 12
Demensutredning idag og fremover 15
Akromegali – diagnostikk og behandling 20
Myelodysplastiske syndromer 24
Medisinsk behandling av inflammatorisk tarmsykdom 26

Fra forskningen

Stamcellebehandling ved hjertesykdom - hvor står vi? 32

Originalartikkel

Hvordan opplever yngre leger sin arbeidssituasjon? 36

Fra grenspesialitetene

Norsk Cardiologisk Selskap 40

Foreningsnytt

FaMe Konferanse 27. mars 2012 42
Indremedisinsk Høstmøte 43
FaMe landsstyremøte 44
Vi intervjuer Svein Ødegaard 46
EFIM vårmøte 2012 i Tel Aviv 48
Valentin Fürst (1870-1961) 50
Bokanmeldelse: Geriatri – En medisinsk lærebok 51

Vi retter en stor takk til alle bidragsytere i Indremedisineren nr. 2!

Kjære lesere

Impulsene utenfra og utviklingen innenfor det indremedisinske fagområdet har i flere tiår stimulert til større sykehus og sterkere spesialisering i faget. I enkelte europeiske land har man gått så langt som å fjerne indremedisinsk hovedutdanning med overgang til kun grenspesialisering, men mest har dette blitt kortvarig. Slik jeg har sett det, har fokuset på mer spesialiserte avdelinger økt, mens tradisjonelle, generelt orienterte, indremedisinske poster har blitt avviklet de siste 10-20 årene. I Norge står fortsatt indremedisin som fag relativt sterkt. Dette henger nok mye sammen med et spredt bosettingsmønster, at vi har hatt flere mindre sykehus fordelt over hele landet helt opp til det siste, og at vi ikke alltid er raske til å ta til oss nye trender. Enkelte sentrale personer har nok også virket samlende for faget.

Vi har en mangeårig og bred indremedisinsk grunnutdanning, og de fleste har et bredt erfaringsgrunnlag, etter å ha møtt og behandlet pasientenes sammensatte problemer helt opp til relativt nylig - om det så har vært på lokalsykehus eller på større sykehus. Formelle tverrfaglige møter og andre fysiske treff har gjort det lett å ta opp problemer på tvers av seksjonsgrensene. Men i hvert fall på større sykehus treffes man mindre enn før på tvers av disse grensene, og samværet internt på seksjonene øker.

Utviklingen har nok gjort det slik at mange nå mest praktiserer sin indremedisinske bredde i vaktsammenheng eller på intensiv- og overvåkningsavdelinger; en del også som privatpraktiserende. De siste årene har vi også fått avdelinger/poster for korttidsopphold inntil 2-3 døgn for observasjon og rask avklaring, som jo også er en arena egnet for et bredt fokus.

På Internal Medicine 2012, kongressen for American College of Physicians, kom jeg i snakk med enkelte amerikanere, og det overrasket meg hvordan indremedisinere der ble brukt i sykehus. Dels jobber de som konsulenter og går gjennom pasienter med sammensatte problemstillinger på ulike avdelinger/poster, litt på linje med våre tilsyn, og dels har de eget postansvar og er ansvarlige for å organisere videre spesialistutredning og -håndtering. Det har faktisk de siste 15 årene blitt ansatt 30.000 slike indremedisinere på amerikanske sykehus i følge en nylig artikkel i BMJ[1]. Tilsvarende tanker for indremedisinere er helt på linje med strategidokumenter fra European Federation of Internal Medicine[2].

Det er kanskje litt tidlig å si at pendelen i utlandet er i ferd med å snu, men ting tyder mulig på det når det gjelder å bevare og styrke den helhetlige indremedisinske tilnærmingen i sykehus. Kan hende at også vi kan ha nytte av flere indremedisinere i slike roller på våre avdelinger etterhvert. Nye avdelingsstrukturer med mer spesialiserte enheter og sterkere fokus på effektivisering kan gjøre det lettere å gli inn i roller med svekket helhetssyn. Vår tid til å sette oss inn i pasientenes helhet reduseres også i takt med begrenset pasienttid og dårlig kontinuitet.

Det blir spennende å se hvordan norsk indremedisin vil utvikle seg fremover. Vi kjenner en endringsvind med økt spesialisering innenfor de indremedisinske fagområdene. Et viktig anliggende er at fagene innen indremedisin griper såpass inn i hverandre, og at vi må bevare et fokus også på bredden. Her ligger en utfordring til oss, at vi har interesse for flere av pasientenes problemstillinger, og at vi viser hva faget er godt for i undervisning og daglig virke ellers. Responsen der ute styrker oss i troen på at slike tanker verdsettes. Indremedisineren er i denne sammenhengen en god møteplass.

Med vennlig hilsen

Stephen Hewitt
Redaktør

Referanser

1) Robert M Wachter & Derek Bell. Renaissance of hospital generalists. BMJ 2012;344:e652 doi: 10.1136/bmj.e652 (Published 13 February 2012).

2) Mark H.H Kramer et al. Internal medicine in Europe: How to cope with the future? An official EFIM strategy document. Eur J Intern Med 2010; 21: 173-5

Sommerhilsen fra Telemark

En kald vår fører sikkert til en varm og god sommer? Nå er dagene lange og lyse, humøret hos de fleste er bedre og ferieplaner lagt med forventninger om gode dager. Pasientene glemmer poliklinikktimene sine når sola skinner!

Samhandlingsreformen har blitt ett halvt år gammel, vi forholder oss til nye skjema og forventninger. Melding til kommunen umiddelbart etter innleggelse og ny melding ved utskrivelse. Vi fakser helseopplysninger, funksjonsnivå, medisinerlister et cetera før kl 14.00 (hos oss). Det er travelt, og kommunene hevder at pasienten ikke kan reise hjem hvis papirene ikke er orden før 14.00. Satt på spissen gjelder det også en velfungerende eldre person som bare skal hjem til seg selv en tirsdag, men som har hjemmehjelp hver torsdag. Jeg sitter med en følelse av overbyråkratisering av det enkle, og at pasienter med nye behov forsvinner i alt papiret? Men vi gjør som vi er pålagt!

Den evige diskusjonen om hva som er et adekvat helse- og omsorgstilbud i kommunen forsterkes av krav om betaling for utskrivningsklare pasienter. I våre kommuner er det nå nesten ingen utskrivningsklare på sengeposten lenger. Få får sykehjemsplass, de fleste tas hjem med hjemmesykepleier noen ganger i døgnet. Noen blir reinnlagt på grunn av utrygghet, fall og demens. Selv om funksjonsnivået tilsier behov for kontinuerlig tilsyn, er realiteten en annen. Det er vanskelig å stå i dette, vi vet at pasienten sendes ut til et helsetilbud som oppleves utrygt eller utilstrekkelig. Kommunene på sin side mener vi på sykehuset må bli flinkere til å se det friske og opptreningspotensialet i alle, og at de fleste har det best hjemme hos seg selv. Fastlegenes rolle som pasientens koordinator er vanskelig å se.

”Før” var Notodden sykehus et eget lokalsykehus med en kirurgisk og en medisinsk avdeling. Det var en avdelingsoverlege på hver avdeling, i starten alene med 1-2 turnusleger. Det var omtrent like mange innlagte pasienter på kirurgisk og medisinsk avdeling. Avdelingsoverlegen i kirurgi ordnet keisersnitt, galleblærer, brystkreft og lårhalser, brokk hos barn et cetera. Nå er det selvsagt ortopeder, bløtkirurger og gynekologer, og de holder seg til hvert sitt felt. Det er færre innleggelser og kortere liggetider innen kirurgien, og sengeposten er sterkt redusert i sengetall. Medisinsk sengepost er nå over dobbelt så stor som summen av kirurgiske senger.

Indremedisin har hegnet om den generelle vaktkompetansen. Én overlege har fortsatt vakt på indremedisin, sammen med dyktige LIS leger. LIS-legene er nok de beste generalistene! NYI – foreningen for yngre indremedisinere har gjort spørreundersøkelser hos sine medlemmer. Det er tankevekkende at mange yngre kolleger ikke får veiledning, støtte og oppfølging i svært travle vaktsituasjoner. Antall innleggelser på ubekvem tid ser ut til å øke og øke. Indremedisin er fortsatt store avdelinger med felles vakt/mottaksleger, og som regel er vaktteamene ganske små i forhold til pasientpågangen. Hvor mange innleggelser er det rimelig at en fersk LIS-lege/turnuslege skal håndtere per time? Tror vi det blir faglig gode og reflekterte journaler hvis du har en ny pasient hvert kvarter?? Bør vi kreve overlegekompetanse i vurdering av pasienten ved innkomst, eller holder det med morgenmøte og dagarbeid? Her håper jeg NYI og også etablerte overleger engasjerer seg. Av egen erfaring er det ikke lurt å fortelle om hvor ille det var da jeg var turnuslege, men heller se på hvordan vi synes det bør være i 2012. Dette er en utfordring til alle indremedisinere!

Hilsen

Hanne Thürmer
Leder Norsk indremedisinsk forening

Omtale av fagartiklene

I dette nummeret av Indremedisineren presenteres 7 fagartikler med relevante tema for indremedisinere: lungekreftbehandling, dyslipidemi, demensdiagnostikk, akromegali, myelodysplastiske syndromer, inflammatorisk tarmsykdom og stamcelleforskning innen kardiologien.

Lars Fjellbirkland skriver om hvordan diagnostikk og behandling av lungekreft har endret seg i de senere år, der genetisk kartlegging kan åpne opp for å skreddersy behandlingen av bestemte former for lungekreft.

Tor Ole Klemsdal tar i sin artikkel opp de nye europeiske retningslinjene for dyslipidemi fra 2011 og vurderer disse retningslinjene opp mot våre norske retningslinjer i forhold til primær forebygging som Helsedirektoratet kom med i 2009.

Anna Rita Øksengård gjennomgår demensdiagnostikk. Hun omtaler blant annet biologiske markører ved demens, slik de anbefales brukt i de svenske, nasjonale retningslinjene, som ble utarbeidet av Socialstyrelsen i Sverige i 2010, basert på evidensbasert metodologi.

Akromegali er en sjelden sykdom. Ansgar Heck gjennomgår i sin artikkel denne sjeldne sykdommen med patofysiologi, symptomatologi, utredning og behandling, og understreker betydningen av tidlig diagnostikk.

Astrid Olsnes Kittang tar for seg myelodysplastisk syndromer (MDS) i sin artikkel der hun gjennomgår begrepet, forløp, diagnostikk og behandling samt mulig patogenese.

Behandling av inflammatorisk tarmsykdom kan være en medisinsk utfordring.

Tom Christian Martinsen gjennomgår i sin artikkel de ulike formene for inflammatorisk tarmsykdom og hvordan disse kan behandles medikamentelt i dag.

Jan Otto Beitnes skriver i sin artikkel hvor langt man har kommet i forskningen om bruk av stamceller til behandling av hjertesykdom.

Samlet sett representerer alle disse artiklene gode kilder til kunnskap om viktige tema for oss indremedisinere. På vegne av redaksjonen, rettes en tusen takk til alle bidragsyterne til Indremedisineren nr 2, samtidig som alle ønskes god lesning ●

Vennlig hilsen redaksjonen
ved Ole Kristian H. Furulund

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 persistent 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

MULTAQ™
dronedarone

- mer enn rytmekontroll [1,2]

Eneste antiarytmikum med dokumentert effekt på symptomlindring og reduksjon av kardiovaskulære hendelser [2,3]

MULTAQ® refunderes etter §2

Refusjonsberettiget bruk: Vedlikehold av sinusrytme etter vellykket hjertekonvertering hos voksne, klinisk stabile pasienter med paroksysmal eller persistent atrieflimmer (AF) etter at alternative behandlingsmetoder er vurdert. **Refusjonskoder:** ICPC K78 Atrieflimmer/flutter, ICD I48 Atrieflimmer/flutter. **Vilkår:** Ingen

MULTAQ® brukes for vedlikehold av sinusrytme, og skal ikke gis til pasienter med: permanent atrieflimmer, tidligere eller pågående hjertesvikt og/eller venstre ventrikkel systolisk dysfunksjon [4]

NO.DRO.12.05.05

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. Freemantle N et al: Europace, 2011;13(3):329-45 4. MULTAQ® SPC 22.12.11.
Se FK-tekst annet sted i bladet. Se SPC og www.multaq.no for utfyllende sikkerhetsinformasjon.

SANOFI

Lungekreft - fra konfeksjon til skreddersøm

For nøyaktig 100 år siden, i 1912, utkom det en liten bok i London med den tidstypiske tittelen: *"Primary Malignant Growths of the Lungs and Bronchi: A Pathological and Clinical Study"*[1]. I forordet spurte forfatteren om det var noe poeng i å skrive en hel monografi om maligne svulster i lungene for, som han sa: "On one point, however, there is nearly complete consensus of opinion, and that is that primary malignant neoplasms of the lungs are among the rarest forms of the disease." Bare 70 år senere, i 1985, erklæres lungekreft for å være den vanligste kreftformen i verden. Samtidig som den tar flere liv enn noen annen kreftsykdom [2].

Lars Fjellbirkeland, Overlege førsteamanuensis Dr.med, Lungeavdelingen, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

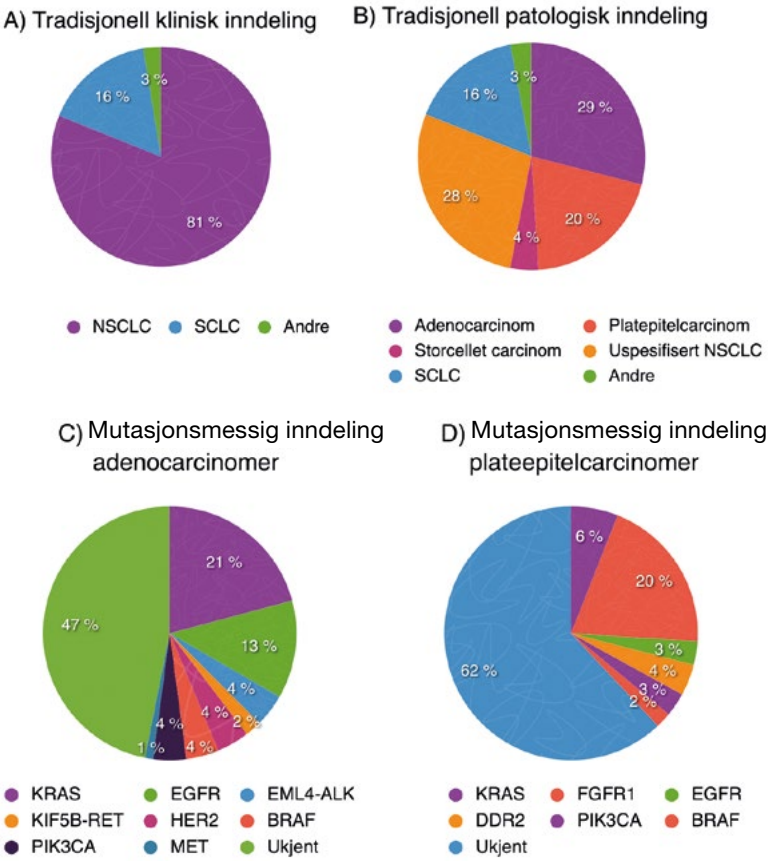
Lars Fjellbirkeland

Lungekreft i Norge

Også i Norge har antallet økt kraftig, fra 230 meldte tilfeller i 1953 til 2648 i 2009 (Tall fra Kreftregisteret). Økningen i Norge skyldes flere forhold. Dels er befolkningen blitt eldre, lungekreft rammer sjelden mennesker under 50 år, dels er befolkningen blitt større. I tillegg har helsevesenet fått bedre og mer presise diagnostiske metoder. Hovedårsaken er allikevel tobakksepidemien som tok av i første halvdel av forrige århundre. Trenden i tobakksbruk har nå snudd og i dag er andelen dagligrøykere på vei ned i Norge. Effekten av dette ser vi allerede hos menn hvor insisidenskurven for lungekreft har flatet ut fra ca 1995. I kontrast stiger fortsatt insidensen blant kvinner, slik at lungekreft er blitt nesten like vanlig blant norske kvinner som menn.

Tobakk ikke eneste årsaksfaktor

Sammenhengen mellom tobakksrøyking og lungekreft ble elegant illustrert blant engelske leger av Doll et al på 1950 tallet, en samling arbeider som fortsatt brukes i epidemiologiske lærebøker [3]. Andre etiologiske årsaker til lungekreft har kommet helt i skyggen av tobakksrøyking og har vært vanskelige å studere og påvise siden det store flertallet av lungekreftpasienter enten er eller har vært røykere. I øst-asiatiske land har det blitt postulert en sammenheng mellom røyk og avgasser fra ildsteder og lungekreft blant ikke-røykende kvinner [4]. I Norge er det en diskusjon rundt radongass i boliger og sjansen for lungekreft, uten at denne sammenhengen er lett å tallfeste [4]. Kanskje må vi vente på den "post-nikotinelle æra" før vi får mer kunnskap om betydningen av andre årsaksfaktorer for lungekreft. At det er en individuell genetisk disposisjon for å utvikle lungekreft er hevet over tvil. Mindre enn 10% av sigarettrøykere



Figur 1: Inndelingen av lungekreft er i ferd med å endre seg. Fra gårsdagens enkle, kliniske variant (A), via patologenes versjon (B) til morgendagens sannsynlige biologiske versjon basert på mutasjonsbestemmelse (C og D). De enkelte mutasjonene omtales med forkortelser som langt fra er selvforklarende. Noen av dem er omtalt i teksten, de andre er foreløpig kun aktuelle i forskningsartikler og det henvises til artikkel nummer 10 og 11 i referanselisten for utfyllende opplysninger.

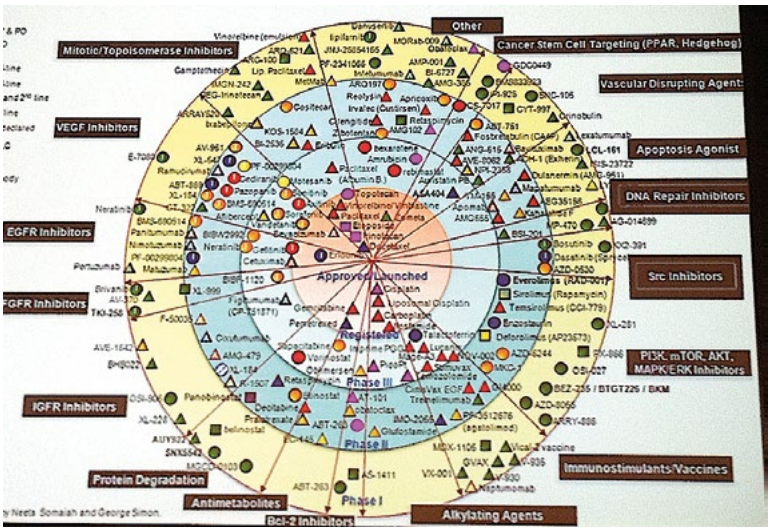
får som kjent lungekreft. Det forskes på om det foreligger sårbarhetsgener og – fenotyper uten at man har klart å vise en sterk arvelig komponent [4].

Patogenese

Lungekreft oppstår i et stumt organ. Det er ikke smertefibre distalt for de store sentrale luftveiene og perifere svulster kan vokse i lang tid uten at å bli oppdaget. Det er derfor begrenset kunnskap om forstadiene til lungekreft. Rundt 10% av svulstene blir oppdaget tilfeldig og over 70% av pasientene har metastaserende sykdom ved diagnosetidspunktet. Screening for lungekreft har foreløpig ikke fått gjennomslag internasjonalt. Røntgen thorax viser seg å være for usikkert så det kreves CT undersøkelser. Den begrensede kunnskapen om sykdommens prekliniske forløp gjør det vanskelig å si hvor ofte den enkelte skal undersøkes. Dessuten er falsk positive micronoduli et hyppig funn ved CT-thorax etter 50 års alderen. Nyere studier kan tyde på en gevinst ved å begrense screeningen til personer i aldersgruppen 55-75 år med tung røykeanamnese [5]. Den amerikanske foreningen for klinisk onkologi kom nå i mai 2012 med en anbefaling basert på disse studiene [6].

Cytostatika (Paradigmeskifte 1)

Mens det for andre kreftsykdommer har skjedd en generell bedring av langtidsoverlevelse de siste tiårene, har det vært lite lystig for lungekreft. Bare pankreascancer har en dårligere 5-års overlevelse. Men etter årtusenskiftet har det begynt å lysne også for lungekreft, både 1 og 5 års overlevelsen har gått opp [7]. Hovedårsaken til den dårlige overlevelsen er at de eneste antatte kurative behandlingsformene, kirurgi og stereotaktisk stråleterapi, er tilgjengelig for et lite mindretall av pasientene. I Norge er andelen opererte under 20%. Flertallet, som har spredning ved diagnosetidpunktet, er overlatt til palliativ onkologisk behandling i form av livsforlengende kjemo- og/eller stråleterapi. På dette feltet har det skjedd et paradigmeskifte de siste ti årene, fra nærmest kun symptomatisk behandling til aktiv behandling av de aller fleste. Årsaken til dette paradigmeskiftet ligger i utvikling av nye typer cytostatika med dokumentert effekt på overlevelsen ved lungekreft. Noen av disse har doblet median overlevelse for pasienter med avansert lungekreft fra 6 til 12 måneder.



Figur 2: Flere nye substanser er under klinisk utprøving mot forskjellige mutasjoner i lungekreft. Bildet (tatt fra tilhørerplass under foredrag på verdenskongressen for lungekreft 2011) viser medikamenter i fase én studier (gul ring), fase to (grønn ring) og fase tre (turkis ring). I sentrum finnes substanser i klinisk bruk. Helhetsinntrykket av bildet er viktigere enn navnet på de enkelte substansene.

Histologi er ikke hva det engang var...

Tradisjonelt har lungekreft vært delt inn i småcellet- (SCLC) og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (figur 1). Denne inndelingen, som stammer fra 1970-tallet, var knyttet til den tids behandlingstilnærming. Den gang kom det på markedet cytostatika som virket mot SCLC, mens det ikke var tilgjengelig tilsvarende behandling for NSCLC. Denne enkle, men praktiske inndelingen har holdt seg opp til de senere år. Nå har man begynt å etterspørre en mer spesifikk morfologisk inndeling av NSCLC da ny kunnskap har vist at histologitypen adenocarcinom i noen tilfeller skal behandles forskjellig fra plateepitelcarcinomer [8]. Dette setter større krav til kvaliteten på prøvematerialet, en utfordring til de som tar diagnostisk biopsi- og/eller cytologimateriale. Slik det har vært de siste årene er diagnosen "uspesifisert ikke-småcellet lungekreft" en av de største morfologiske undergruppene i kreftregisterets database (Figur1) [7]. Målet er å komme helt bort fra denne diagnosegruppen og i stedet klassifisere de aller fleste svulstene som adeno- eller plateepitelcarcinomer. Nye teknikker med immunhistokjemi gjør dette langt på vei mulig [9]. For resekterte svulster er det foreslått en enda mer omfattende histologisk inndeling av adenocarcinomer, bl.a. med karsinoma in situ som en ny undergruppe [9].

Kreft, mutasjoner og markører (Paradigmeskifte 2)

Den største forandringen i synet på behandling av lungekreft springer ut i fra ny kunnskap om sykdommens biologi. Grunnforskning har åpnet mange nye veier inn til forståelse av hva som aktiverer og hva som bremser kreftceller. Det er påvist onkogene mutasjoner som driver svulstene framover. Kjennetegnet for mange av disse mutasjonene er at de forekommer i undergrupper av histologiske ensartete tumorer og at de som oftest er ekskluderende. Det vil si at har du den ene mutasjonen så har du ikke den andre (Figur 1)[10, 11]. I og med at tradisjonell histologi i liten grad kan si noe om hvilken onkogen mutasjon som er aktiv i den enkelte svulst er man foreløpig tvungent til å teste alle pasienter for hver enkelt mutasjon. Dette setter igjen enda større krav til kvalitet og mengde av diagnostisk materiale hentet fra den enkelte pasient. Det vil også sette større krav til behandlere som må være oppdatert i en stadig mer omfattende og komplisert behandlingsalgoritme. Det blir heller ikke enklere

> Økt kunnskap innen molekylær biologi har ført til større optimisme blant forskere og klinikere om at det nytter å behandle også denne sykdommen.

at det ofte er aktuelt å gi pasientene flere runder med kjemoterapi og/eller biologisk behandling etterhvert som den initiale behandlingen ikke klarer å holde sykdommen i sjakk. Det er utviklet blokkerende medikamenter for flere av disse mutasjonene. Som vist i figur 2 er det mange nye medikamenter i utprøving. Per i dag er bare to av dem kommet i klinisk bruk, Erlotinib og Gefitinib, som begge blokkerer mutert, overaktiv *epidermal growth factor receptor* (EGFR).

EGFR-hemmere

Forskjellige mutasjoner i EGFR molekylet er vist å ha sammenheng med enten positiv eller negativ behandlingseffekt av småmolekylære, perorale medikamenter av typen tyrosin-kinase-hemmere (TKI). Både Erlotinib og Gefitinib er vist å øke progresjonsfri overlevelse hos pasienter med spesifikke mutasjoner [12, 13]. Disse mutasjonene forekommer bare ved ikke-småcellet lungekreft og hyppigst hos pasienter med adenocarcinomer. I en fersk norsk studie fant man at mutasjonsfrekvensen var 3,0% blant pasienter med morfologisk plateepitelcarcinom, mens den var 12,7% hos dem med ikke-plateepitel morfologi (adeno-, storcellet- og uspesifisert ikke-småcellet lungecarcinom) [14]. Siden mutasjonene ikke har noen sikre samsvarende kliniske eller morfologiske trekk, anbefales det i Norge rutinemessig testing av alle med diagnosen ikke-småcellet lungecarcinom [14]. Mens ubehandlet metastaserende lungekreft har en median overlevelse på under seks måneder, har studier vist median overlevelse på over to år hos pasienter med EGFR mutasjoner [15]. I fase tre studier har TKI vist bedre progresjonsfri overlevelse enn tradisjonelle cytostatika hos pasienter med EGFR mutasjoner slik at det i Norge nå anbefales å bruke TKI som førstelinjebehandling hos denne undergruppen pasienter.

De aller fleste pasientene som får behandling med TKI utvikler resistens mot behandlingen og får derfor residiv av sykdommen. Det foregår mye forskning rundt problemet med resistensutvikling uten at problemet foreløpig er løst.

EML4-ALK

Den neste mutasjonen på vei inn, finnes i en annen kinase, EML4-ALK (*echinoderm microtubule-associated protein-like 4 anaplastic lymphom kinase*). Forekomsten av denne er ikke kjent i Norge, men internasjonale studier tyder på at den finnes hos rundt 5% av pasienter med primært adenocarcinom i lungene. Det er allerede utviklet et medikament, Crizotinib, med effekt på denne mutasjonen [16]. Crizotinib er foreløpig ikke registrert i Norge men har vært prøvd på en håndfull pasienter i regi av Radiumhospitalet. Heller ikke her er det kliniske eller morfologiske kjennetegn, utover adenocarcinom, som skulle tilsi hvem som skal testes. Påvisningen av denne mutasjonen er arbeidskrevende og det har derfor foreløpig ikke gått ut noen oppfordring om hvem som skal testes. Det enkleste er sannsynligvis å teste dem som er negativ for mutasjoner i EGFR og KRAS (*Kirsten RAt Sarcoma viral ongogene homolog*) jfr at disse mutasjonene nesten alltid er ekskluderende (Figur 1). KRAS, er et annet mutert gen i lungekreft som det foreløpig ikke finnes effektive medikamenter mot men som er enklere for patologene å teste i daglig rutine. Flere andre nye substanser kan bli aktuelle ved andre mutasjoner funnet ved lungekreft (Figur 1). De er foreløpig under utprøving (Figur 2).

Ut av skyggenes dal

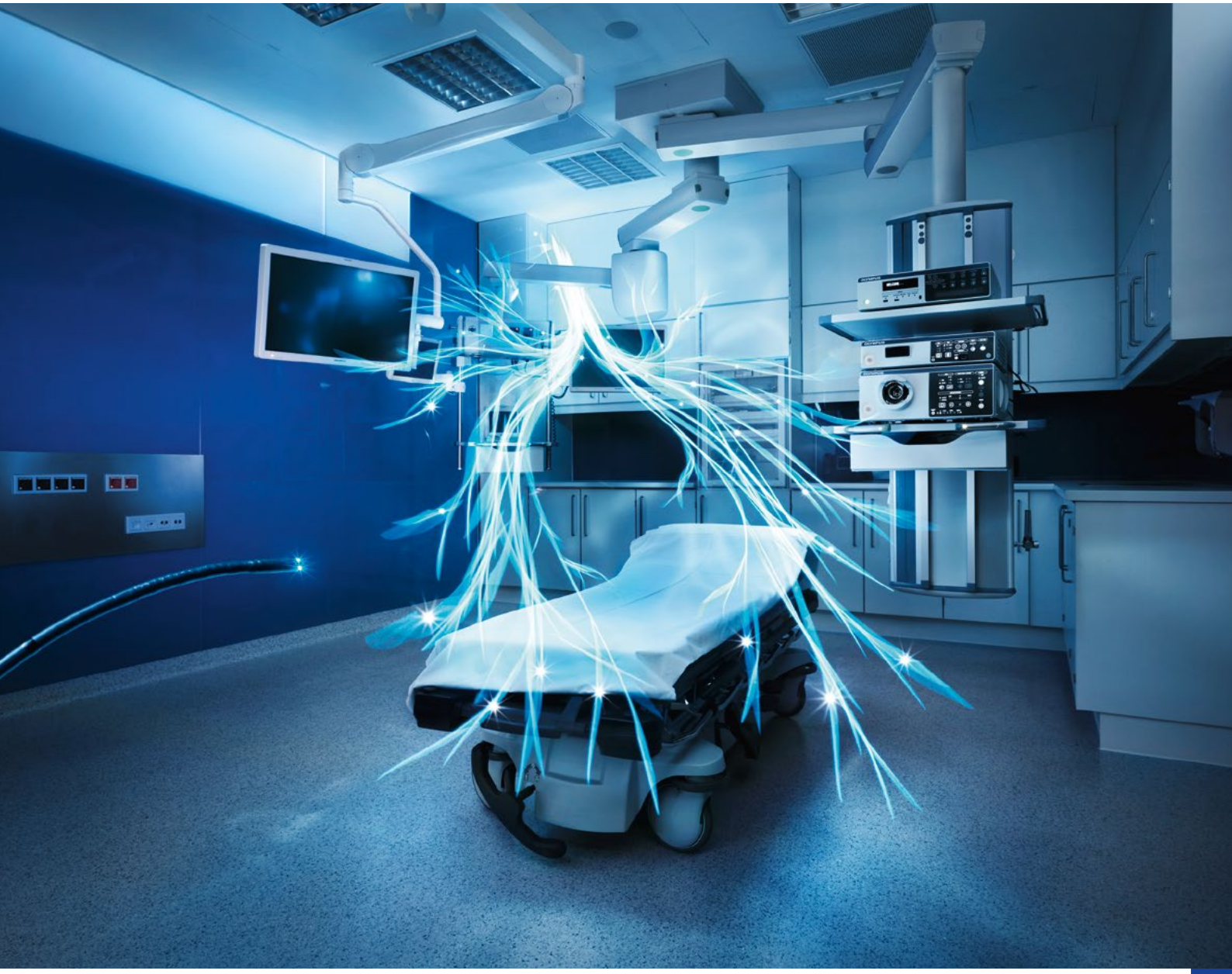
I løpet av de siste hundre år har lungekreft utviklet seg fra å være en raritet til å være verdens vanligste kreftform. Fortsatt er prognosen meget alvorlig. Økt kunnskap innen molekylær biologi har ført til nye behandlingsformer. Dette fører til større optimisme blant forskere og klinikere om at det nytter å behandle også denne sykdommen. Stadig bedre resultater for andre kreftsykdommer som leukemi, lymfomer og brystkreft, har vist at forskning nytter. Kanskje det endelig er tid for pasienter med lungekreft å bevege seg ut av skyggenes dal? Skreddersydd biologisk behandling gir håp ●

Referanser

1. Adler, I., *Primary malignant growths of the lungs and bronchi: a pathological and clinical study.*1912, London: Longmans, Green and Co.
2. Parkin, D.M., P. Pisani, and J. Ferlay, *Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985*. Int J Cancer, 1993. **54**(4): p. 594-606.
3. Doll, R., *Smoking and lung cancer*. Proc R Soc Med, 1957. **50**(7): p. 503-4.
4. Torok, S., B. Hegedus, V. Laszlo, et al., *Lung cancer in never smokers*. Future oncology, 2011. **7**(10): p. 1195-211.
5. Aberle, D.R., A.M. Adams, C.D. Berg, et al., *Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening*. N Engl J Med, 2011. **365**(5): p. 395-409.
6. Bach, P.B., J.N. Mirkin, T.K. Oliver, et al., *Benefits and Harms of CT Screening for Lung Cancer: A Systematic Review*. JAMA, 2012(Epub date 23.05.2012).
7. Sagerup, C.M., M. Smastuen, T.B. Johannesen, et al., *Sex-specific trends in lung cancer incidence and survival: a population study of 40,118 cases*. Thorax, 2011. **66**(4): p. 301-7.
8. Gandara, D.R., P.N. Lara, Jr., P. Mack, et al., *Individualizing therapy for non-small-cell lung cancer: a paradigm shift from empiric to integrated decision-making*. Clin Lung Cancer, 2009. **10**(3): p. 148-50.
9. Travis, W.D., E. Brambilla, M. Noguchi, et al., *International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma*. J Thorac Oncol, 2011. **6**(2): p. 244-85.
10. Pao, W. and N. Girard, *New driver mutations in non-small-cell lung cancer*. Lancet Oncol, 2011. **12**(2): p. 175-80.
11. Sos, M.L. and R.K. Thomas, *Genetic insight and therapeutic targets in squamous-cell lung cancer*. Oncogene, 2012(Epub Date 24.01.2012).
12. Maemondo, M., A. Inoue, K. Kobayashi, et al., *Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR*. N Engl J Med, 2010. **362**(25): p. 2380-8.
13. Rosell, R., E. Carcereny, R. Gervais, et al., *Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2012.
14. Brustugun, O.T., A. Helland, L. Fjellbirkeland, et al., *Mutasjonstesting ved ikke-småcellet lungekreft*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2012. **132**(8): p. 952-5.
15. Rosell, R., T. Moran, C. Queralt, et al., *Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer*. N Engl J Med, 2009.
16. Shaw, A.T., B.Y. Yeap, B.J. Solomon, et al., *Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis*. Lancet Oncol, 2011. **12**(11): p. 1004-12.

OLYMPUS

Your Vision, Our Future



EVIS EXERA III

Advancing the Art of Bronchoscopy.

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

Nye europeiske retningslinjer for behandling av dyslipidemi. En vurdering i relasjon til norske retningslinjer for primærforebygging.

I 2011 ble det for første gang publisert europeiske retningslinjer for "the management of dyslipidemias" som et felles dokument fra the European Society of Cardiology (ESC) og the European Atherosclerosis Society (EAS) (1). Retningslinjene kom på trykk i mai og ble ellers grundig presentert på ESC's årlige kongress som ble avholdt i Paris i august. Men er disse retningslinjene relevant for norske klinikere, og harmonerer anbefalingene med våre egne nasjonale retningslinjer utgitt av Helsedirektoratet i 2009 (2, 3)?

Tor Ole Klemsdal, avdelingsoverlege, PhD, Avdeling for forebyggende medisin, OUS Ullevål

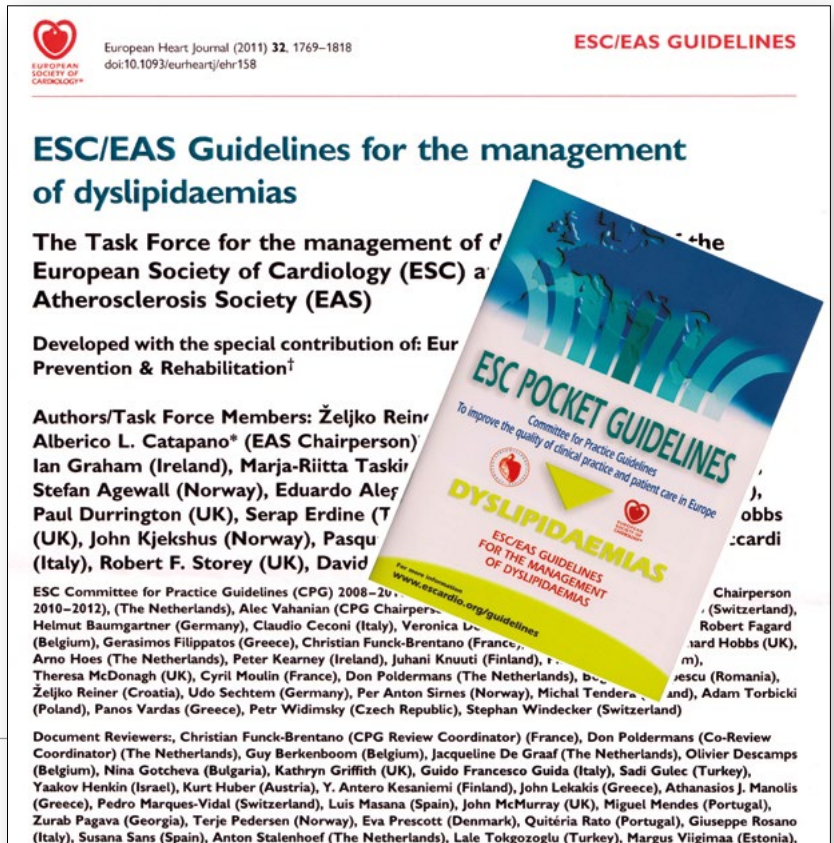
Tor Ole Klemsdal

I innledende kommentarer til de europeiske retningslinjer står det at de skal fungere som et utdypende supplement til de generelle retningslinjene for prevensjon av kardiovaskulær sykdom som ESC siste gang utga i 2007, og hvor en ny revidert utgave vil bli publisert før sommeren i 2012. Det presiseres også at man bør ha et helhetlig syn på forebygging av kardiovaskulær sykdom, hvor dyslipidemi må vurderes sammen med øvrige risikofaktorer.

Hoveddokumentet fra ESC og EAS omfatter 44/50 sider og er publisert samtidig i Atherosclerosis og European Heart Journal. I tillegg er det utgitt et mindre hefte med "pocket guidelines" som har med de viktigste elementene, inkludert flere sentrale tabeller med anbefalinger. De europeiske retningslinjene omtaler både primær og sekundær forebygging, mens vi i Norge ikke har egne retningslinjer for sekundær forebygging å forholde oss til. Det er derfor trolig at det er ved sekundærprofylakse de europeiske retningslinjene kan være av størst nytte for norske klinikere.

Omfattende dokument med mye verdifullt stoff

De europeiske retningslinjene for dyslipidemi er et innholdsrikt dokument med gjennomgang av prinsipper for risikoberegning, kost- og livstilsfaktorer, samt utredning av ulike typer dyslipidemier. Videre gjennomgås dokumentasjonen for ulike klasser lipidsenkende legemidler, og man angir anbefalinger om generelle behandlingsprinsipper og behandlingsmål. Avslutningsvis omtales behandling ved spesielle pasientgrupper som barn, kvinner, eldre, diabetikere, koronarpasienter, pasienter med koronarsykdom og klaffefeil, hjertesvikt, perifer karsykdom og slag, nyresvikt, autoimmune sykdommer, samt pasienter med HIV. Anbefalingene er gjort med omfattende litteraturhenvisninger (224 referanser), og det meste må sies å stå på solid faglig grunn. Når det gjelder kostholdsanbefalingene, synes disse likevel noe utdaterte med sitt hovedfokus på reduksjon av mettet fett, som ved hyperkolesterolemi anbefales helt ned til < 7% av energiinntaket. Man stusser nok også litt over uttalelser som at "*dietary carbohydrate is 'neutral' on LDL-C, therefore carbohydrate-rich foods represent one of the possible options to replace saturated fats in the diet*". En slik uttalelse står i betydelig kontrast til det som blant annet ledende ernæringseksperter fra Harvardmiljøet hevder (4), nemlig at om "*Epidemiologic studies and randomized clinical trials have provided consistent evidence that replacing*



European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818
doi:10.1093/eurheartj/ehr158

ESC/EAS GUIDELINES

ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

The Task Force for the management of d the European Society of Cardiology (ESC) a Atherosclerosis Society (EAS)

Developed with the special contribution of: Eur Prevention & Rehabilitation‡

Authors/Task Force Members: Željko Rein Alberico L. Catapano* (EAS Chairperson) Ian Graham (Ireland), Marja-Riitta Taski Stefan Agewall (Norway), Eduardo Ale Paul Durrington (UK), Serap Erdine (T (UK), John Kjekshus (Norway), Pasqu (Italy), Robert F. Storey (UK), David

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008–20 2010–2012), (The Netherlands), Alec Vahanian (CPG Chairper Chairperson (Switzerland), Helmut Baumgartner (Germany), Claudio Ceconi (Italy), Veronica D Robert Fagard (Belgium), Gerasimos Filippatos (Greece), Christian Funck-Brentano (France) ard Hobbs (UK), Arno Hoes (The Netherlands), Peter Kearney (Ireland), Juhani Knuuti (Finland), m), Theresa McDonagh (UK), Cyril Moulin (France), Don Poldermans (The Netherlands), escu (Romania), Željko Reiner (Croatia), Udo Sechtem (Germany), Per Anton Sirnes (Norway), Michal Tender and), Adam Torbicki (Poland), Panos Vardas (Greece), Petr Widimsky (Czech Republic), Stephan Windecker (Switzerland)

Document Reviewers:, Christian Funck-Brentano (CPG Review Coordinator) (France), Don Poldermans (Co-Review Coordinator) (The Netherlands), Guy Berkenboom (Belgium), Jacqueline De Graaf (The Netherlands), Olivier Descamps (Belgium), Nina Gotcheva (Bulgaria), Kathryn Griffith (UK), Guido Francesco Guida (Italy), Sadi Gulec (Turkey), Yaakov Henkin (Israel), Kurt Huber (Austria), Y. Antero Kesaniemi (Finland), John Lekakis (Greece), Athanasios J. Manolis (Greece), Pedro Marques-Vidal (Switzerland), Luis Masana (Spain), John McMurray (UK), Miguel Mendes (Portugal), Zurab Pagava (Georgia), Terje Pedersen (Norway), Eva Prescott (Denmark), Quitéria Rato (Portugal), Giuseppe Rosano (Italy), Susana Sans (Spain), Anton Stalenhoef (The Netherlands), Lale Tokgozoglu (Turkey), Margus Viigimaa (Estonia),

saturated fat with polyunsaturated fat, but not carbohydrates, is beneficial for coronary heart disease." Denne delen av retningslinjene kan derfor etter mitt skjønn å trenge en oppdatering.

Estimering av risiko

Et sentralt element i forebyggingsretningslinjer er hvordan man skal estimere risiko, og hvordan grensen for anbefaling av medikamentell profylakse skal defineres. En viktig nyhet i de nye europeiske retningslinjene er at HDL-verdien har fått en klart definert innflytelse på risikoberegningen. I pocket guidelines finner man også separate risikotabeller (SCORE-tabeller) for 4 ulike nivåer av HDL; nærmere bestemt 0,8, 1,0, 1,4 og 1,8 mmol/l, og dette både for såkalte "høy-risiko land" (primært Nord-Europa) og for "lav-risiko land". En slik justering av risiko i forhold til HDL er nok også i stor grad relevant for norske forhold. Grovt oppsummert innebærer et lavt HDL på 0,8 mmol/l at risikoanslaget må dobles, mens et høyt HDL på 1,8 mmol/l tilsier at risikoanslaget må nedjusteres med 25% i forhold til det man hadde kommet til ved bruk av totalkolesterol alene.

Utover dette er føringene om risikoestimering og grenser for intervensjon i prinsippet de samme som i ESC Prevention Guidelines fra 2007, noe som etter mitt skjønn også er den største svakheten i retningslinjene og den største forskjellen til de norske retningslinjer for primærforebygging (2), som i større grad inkluderer effekten av risikofaktorer gjennom flere tiår.

Risikogrense i relasjon til alder

Et velkjent problem når det gjelder kardiovaskulær risikovurdering er den dominerende betydningen som alder og kjønn har for absolutt risiko. Som uttrykk for dette vil man i risikotabeller kunne slå fast at menn over 60-65 år vil ha en 10-års risiko for kardiovaskulær død som overstiger 5%, selv om systolisk blodtrykk ligger under 140 mmHg og totalkolesterol er nede på 5 mmol/l. I motsatt ende av tabellen kan man se at risikoen ligger under 1% for en 45-årig kvinne tross røyking, kolesterol på 7,5 mmol/l og blodtrykk på 160 mmHg. Om man bruker en fast risikogrense på 5% for oppstart av medikamentell primærforebygging innebærer dette at eldre menn med "normale" verdier for BT og kolesterol skal prioriteres for medikamentell profylakse, mens dette ikke anses indisert hos yngre med klart forhøyede verdier.

Tabell 1. Anbefalte behandlingsmål for LDL-kolesterol for ulike pasientgrupper og risikoindivider etter nye europeiske og norske retningslinjer

Pasientgruppe	ESC/EAS retningslinjer 2011	Hdir retningslinjer 2009 (primærforebygging + diabetesretningslinjer)
Høyrisikoindivider uten diabetes (primærforebygging)	< 3,0 mmol/l ved SCORE[1] 1-5% < 2,5 mmol/l ved SCORE[1] 5-10%	< 3,0 mmol/l
Diabetes 2, uten etablert hjerte/kar sykdom	< 1,8 mmol/l	< 2,5 mmol/l
Etablert hjerte/kar-sykdom	<1,8 mmol/l	(Ingen gjeldende norske retningslinjer)
Diabetes 2 med etablert hjerte/kar-sykdom	<1,8 mmol/l	< 1,8 mmol/l

[1] 10-års risiko for kardiovaskulær død

Problemet med høy risiko i kraft av alder alene er også omtalt i teksten i de nye europeiske retningslinjene, hvor det heter at "*Table 3 might suggest that most older men in high risk countries who smoke would be candidates for drug treatment even if they have satisfactory blood pressure and lipid values. To date, this is not supported by trial evidence and the clinician is strongly recommended to use clinical judgement in making therapeutic decision in older people, with a firm commitment to lifestyle measures such as smoking cessation in the first instance*".

Selv med disse advarende ord i teksten er det likevel ikke gjort endringer i den generelle intervensjonsgrensen på 5%, og forbeholdet er ikke synlig i noen av tabellene eller i pocket guidelines. For de yngre med lav risiko tross markante risikofaktorer anbefaler de europeiske retningslinjene at man bruker en tabell som viser relativ risiko i forhold til jevnaldrene. En høy relativ risiko skal likevel ikke tilsi oppstart av medikamentell behandling, men anbefales brukt for å motivere til livstilsendringer, samt at det vil flagge individer som senere kan bli kandidater for medikamentell profylakse.

Norske retningslinjer; aldersjusterte intervensjonsgrenser

I de norske retningslinjene er dette problemet forsøkt håndtert ved innføring av aldersjusterte intervensjonsgrenser, slik at disse er satt til 1% for aldersgruppen 40-49 år, 5% for aldersgruppen 50-59 år og 10% for aldersgruppen 60-69 år. Helseøkonomiske analyser viser nemlig at når behandlingsgevinsten regnes i form av vunne leveår, vil en person ved alder 40 år med en 10-årsrisiko på 1% få forlenget sin forventede levealder med minst like mange år som en 60-åring med 10% risiko. Slike leveårsanalyser var sentrale da aldersdifferensierte intervensjonsgrenser ble akseptert i Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering. Med en slik aldersjustert intervensjonsgrense blir betydelig færre eldre med "normale" lipidverdier kandidater for medikamentell behandling, mens noen flere yngre vil kvalifisere. Imidlertid skal det ikke unnslås at også eldre med moderat til høy risiko (5-10%) vil kunne ha en rimelig god gevinst av medikamentell profylakse, og helseøkonomisk viser Helsedirektoratets beregninger at dette trolig også vil være kostnadseffektivt. Det er derfor ikke utgiftene til behandlingen som gjør at man ikke prioriterer denne gruppen, men hensynet til å unngå medikalisering av store befolkningsandeler med tilhørende bivirkningsproblemer, i tillegg til kapasitetsbegrensninger i primærhelsetjenesten. Det synes naturlig at norske klinikere forholder seg til disse overordnede

Tabell 2. Sammenlikning av fibrater versus omega-3 tilskudd, basert på noen nyere meta-analyser (ref. 6, 7)

	Fibrater (ikke registrert i Norge)	Omega-3
Lipideffekter	Reduserer triglycerider, øker HDL	Reduserer triglycerider i doser >2-4 g
CVD[1] hendelser	Meta-analyse viser 10% reduksjon i CVD[1] hendelser	Fra 0-20% reduksjon i CVD[1] hendelser – ulike doser og preparater
Totalmortalitet	Ingen effekt på totalmortalitet	15-20% redusert totalmortalitet
CVD[1] død	Ingen effekt på CVD[1] død	13% redusert CVD[1] død
Hjertesvikt	Ikke undersøkt	10% redusert CVD[1] død ved hjertesvikt
Hjerneslag	Ingen effekt	Ingen effekt
Bivirkninger	Økt rabdomyolyse (i kombinasjon med statin)	Godt tolerert

[1] Kardiovaskulær sykdom

nasjonale føringene for vurdering av risiko, fremfor å praktisere i henhold de tilsvarende europeiske. Som alltid skal man likevel oppfatte retningslinjer som veiledende, og ta individuelle hensyn i samråd med pasienten.

Behandlingsmål: vekt på LDL-kolesterol og differensiert i forhold til risiko

I de nye dyslipidemiretningslinjene har man lagt vekt på å definere LDL-kolesterol som viktigste mål for behandlingen, og det er angitt 3 ulike verdier for behandlingsmål ut fra pasientens risikosituasjon. For personer med etablert hjerte-kar sykdom, personer med diabetes og personer med en estimert 10-års risiko (SCORE) >10%, er LDL-målet satt til < 1,8 mmol/l, noe som er hakket strengere enn anført i tidligere ESC-guidelines fra 2007. For personer uten kjent hjerte-kar-sykdom/diabetes, men med 10-års risiko (SCORE) mellom 5 og 10% (eller særlig høyt nivå av enkeltrisikofaktorer) anbefales nå en LDL-verdi < 2,5 mmol/l, og for andre med lett til moderat økt risiko er målet < 3,0 mmol/l. En oversikt over behandlingsmål og sammenlikning med norske anbefalinger er gitt i tabell 1.

Valg av medikament og medikamentkombinasjoner

De europeiske retningslinjene for dyslipidemi angir som forventet statiner som førstehåndsmiddel, og bare statiner får beste klassifikasjon i forhold til dokumentasjon og anbefalingsnivå. Om statiner ikke tåles eller gir utilstrekkelig effekt, angis gallesyrebindende medikamenter og niacin som de neste valg, mens kolesterolabsorpsjonhemmer (det vil si ezetimibe) nevnes deretter. Rekkefølgen på medikamentene etter statiner kan nok diskuteres, særlig etter at det nå er rapportert skuffende resultater for Niacin i 'Aim-High'-studien (5). I hovedsak er det imidlertid små forskjeller i forhold til de norske retningslinjene, hvor man fremhever at bare statiner har tilstrekkelig dokumentasjon i primærforebygging, men at de øvrige medikamenter kan vurderes anvendt der hvor statiner ikke tåles eller gir klart utilstrekkelig effekt.

Behandling av høye triglyserider

Behandling av triglyserider vil ved nivåer over 10 mmol/l være nødvendig for å redusere risiko for pankreatitt, mens det i mer moderate nivåer vil være ønskelig å behandle for å redusere kardiovaskulær risiko. Betydningen av sistnevnte og valg av medikament er imidlertid fortsatt preget av usikkerhet og uten entydig dokumentasjon. De europeiske retningslinjene med tabeller anbefaler primært fibrater, dernest nikotinsyre og videre omega-3 fettsyrer, men nevner i deler av teksten at man primært må velge statiner om man ser på dokumentasjon i forhold til kardiovaskulær risiko. I Norge er fibrater ikke registrert (men fås på registreringsfritak), og omega-3 fettsyrer vil være et naturlig førstevalg ved svært høyt triglyceridnivå, samt i kombinasjon med statiner der hvor kardiovaskulær risiko er høy. En avveiing av fibrater versus omega-3 fettsyrer kan ses i tabell 2 (6, 7).

Oppsummerende kommentarer

Nye europeiske retningslinjer for dyslipidemi er et nyttig bidrag til å optimalisere vår innsats for primær og sekundær forebygging av kardiovaskulær sykdom. Behandlingsmålene for LDL-kolesterol er senket noe, og klart inndelt for tre kategorier risikoindivider. En rekke viktige områder inkludert utredning av lipidforstyrrelser, generelle behandlingsråd og behandling for spesielle pasientgrupper er nedfelt etter grundig litteraturgjennomgang. Ved primærforebygging hviler imidlertid risikovurdering og intervensjonsgrenser på SCORE-systemet fra tidligere ESC retningslinjer, som ikke er i tråd med våre egne nasjonale retningslinjer. Når det gjelder medisinering ved høye triglyserider fremheves bruk av fibrater, mens vi i Norge vil basere oss mer på omega-3 fettsyrer. Utover dette synes retningslinjene relevante for norske klinikere, og kan gi særlig nyttig veiledning for sekundærprofylakse hos mange pasientgrupper med tilgrensende komorbiditet ●

Litteratur

1. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis 2011 Jul;217(1):3-46. / Eur Heart J. 2011 Jul;32(14):1769-818. Epub 2011 Jun 28.
2. Norheim OF, Gjelsvik B, Kjeldsen SE, Klemsdal TO, Madsen S, Meland E, et al. Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer [Norwegian]. Oslo: Helsedirektoratet 2009. IS-1550.
3. Nasjonale faglige retningslinjer. Diabetes. Forebygging, diagnostikk og behandling.Vår 2009:IS-1674
4. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu F, Krauss RM. Saturated Fatty Acids and Risk of Coronary Heart Disease: Modulation by Replacement Nutrients. Curr Atheroscler Rep (2010) 12:384–390
5. AIM-HIGH investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med 2011 Dec 15;365(24):2255-67. Epub 2011 Nov 15.
6. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2010 May 29;375(9729):1875-84. Epub 2010 May 10.
7. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. J Am Coll Cardiol 2011 Nov 8;58(20):2047-67.

Demensutredning idag og fremover

I Sverige ble det i 2010 i regi av Socialstyrelsen publisert nasjonal retningslinjer for demensutredning – og behandling basert på evidensbasert metodologi (1). Disse retningslinjene angir en rangordning som betegnes *prioritet* (der prioritet 1 er best og prioritet 10 angir minst nytte), *ikke-gjøre*, og *FoU* (forskning og utvikling). Metoden for rangordningsprosessen finnes beskrevet i publikasjonen fra Socialstyrelesen (1). Det finnes foreløpig ingen norske retningslinjer for demens. Her omtales de svenske retningslinjene for demensutredning og hvorledes biologiske markører ved demens anbefales brukt i Sverige.

Anne Rita Øksengård, MD, PhD. Institutionen för neurobilogi, vårdvetenskap och samhälle, Sektion för klinisk Geriatrik, Karolinska Institute, 141 86 Stockholm, Sverige.

Anne Rita Øksengård

Demensbegrepet

Demens er en fellesbetegnelse som kjennetegnes ved ervervet kognitiv svikt, redusert kontroll over egen adferd og emmosjoner samt påfølgende sviktende evne til å fungere selvstendig i dagliglivet uansett hvilken tilstand som forårsaker den hjerneorganiske tilstanden (2).

Egenskaper hos en biologisk markør ved demens

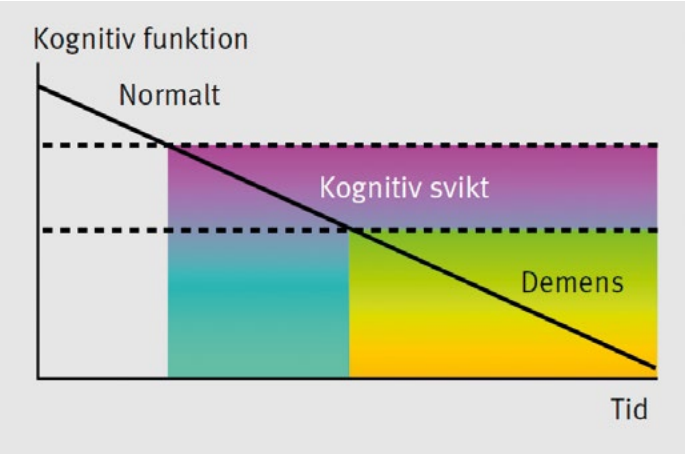
En biologisk markør er en indikator på en biologisk tilstand som kan objektivt måles. I diagnostikk og behandling av demenssykdommer vil en ideell biomarkør øke den diagnostiske presisjon tidlig i sykdomsutviklingen, skille mellom normal aldring og patologisk utvikling av kognitiv svikt, identifisere subtyper av de ulike demensformene, skille demens på bakgrunn av nevrodegenerativ sykdom fra andre tilstander som f.eks depresjon, predikere sykdomsprogresjon med og uten terapi og vurdere effekt av eventuell sykdomsmodifiserende behandling. En optimal biomarkør bør være lite invasiv. En biologisk markør i demensammenheng kan f.eks være cerebral observert atrofi, endret metabolisme i hjernen, et spinalvæske protein eller en genetisk egenskap slik det omtales i forslag til nye forskningskriterier for Alzheimer's sykdom (3).

Epidemiologi og klinisk uttrykk

I Norge har ca. 70 000 personer en demensdiagnose og antallet øker med ca. 12-14 000 nye tilfeller pr. år (4). Høy alder er den største risikofaktoren, og prevalensen hos 65- åringer er ca. 1 %, hos 85-åringer ca. 20 %. Antallet personer med demenssykdom vil øke kraftig når de store barnekullene fra etterkrigsårene vil oppnå høy alder (4). Epidemiologiske studier viser at > 70 % av all degenerativ hjernesykdom og demens skyldes Alzheimer's sykdom (5). Det er imidlertid høy grad av overlapp med cerebrovaskulær patologi og annen patologi (6). Et vanlig forløp av Alzheimer's demens pågår over 7- 12 år avhengig av når i forløpet diagnosen stilles (7) (figur 1). Før diagnosetidspunktet av Alzheimer's demens har den degenerative prosessen i hjernen pågått over lang tid, kanskje så lenge som 10-15 år der subjektive symptomer på kognitiv svikt og nedstemthet ofte er fremtredende stymptomer (7). Den kliniske fenotypen kan uttrykkes nokså likt i tidlig sykdomsfase av en demensutvikling til tross for ulik etiologi hvilket gjør valide biomarkører efterspurt i diagnostikken med tanke på adekvat behandling og omsorg i forløpet av sykdomsutviklingen.

Tidligere diagnostikk av Alzheimer's sykdom – en utfordring

I henhold til aktuelle kliniske kriterier for Alzheimer's sykdom (3, 10) stilles diagnosen først når pasienten har utviklet demens og såpass sent i sykdomsforløpet at potensiell kurativ behandling så langt ikke har hatt effekt (8). Disse retningslinjene er mer enn 20 år gamle og modne for oppdatering. Inklusjon av biomarkører i diagnostikken ble foreslått i 2007 i nye diagnostiske retningslinjer for forskning på Alzheimer's sykdom (9). I 2011 kom nye retningslinjer også for alle kliniske utviklingsstadier av Alzheimer's sykdom, inkludert prekliniske stadier der biomarkører står sentralt i utredningsmodellen (10, 11). Imidlertid foreligger ingen sikre epidemiologiske data på utvikling- og konversjonsrate fra premorbide tilstander til fullminant Alzheimer's demens (12) og sålangt heller ingen kurativ behandling som kan støtte diagnostikk av premorbide tilstander. Ut ifra et etisk perspektiv er det allment akseptert at forskning på biomarkører for tidlig diagnostikk av demens bør styrkes for å kunne ha valide verktøy når kurativ behandling



Figur 1. Utvikling av demens går over 7-12 år avhengig av når i forløpet diagnosen stilles (4).

Tabell 1. Basal utredning av personer med mistanke om demenssykdom. Tiltak er rangordnet prioritet 1-10[1]. En basal utredning bør inneholde:

- En strukturet anamnese med pasienten (prioritet 1)
- Et strukturet intervju med pårørende (prioritet 1)
- En klinisk undersøkelse av fysisk og psykisk status (prioritet 1)
- Kognitive tester; minimumskrav er MMSE (ref, Mini Mental Status Examination) og klokketest (ref) (prioritet 1)
- CT av hjernen (prioritet 2)
- Blodprøver (minimumskrav er å utelukke for høyet kalsium, homocystein og ubalanse thyroideastoffskifte) (prioritet 2)
- Ved klinisk mistanke bør man inkludere prøver for nevroborreliose, hiv, nevrosyfilis (prioritet 1)

[1] Tiltakene er rangordnet prioritet 1-10, der prioritet 1 er de tiltakene som har størst kost-nytteverdi i henhold til anbefalinger fra *Socialstyrelsen*; Nationalle riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom 2010 (ref 1).

foreligger. Uten kurativ behandling er det i henhold til de svenske retningslinjene kun evidens for å inkludere enklere undersøkelser i basalutredning av demens (Tabell 1).

Utvidet utredning på spesialistnivå i demensenhet

Dersom en enkel basalutredning ikke gir tilstrekkelig informasjon for å stille en demensdiagnose ved mistanke om demenssykdom, anbefaler de svenske retningslinjene å trappe opp utredningen med øvrige undersøkelser (tabell 2). Dette vil ofte gjelde pasienter med symptomer som kan være vanskelig å bedømme klinisk i primærhelsetjenesten eller der det foreligger klinisk mistanke om spesifikk etiologisk årsak (f.eks frontotemporaldemens; FTD). Dette utredningsnivået er i Sverige forbeholdt spesialenheter med erfaring og kompetanse på området. I Sverige har spesialiserte hukommelsesklinikker knyttet til forskningsinstitusjoner basert på muliprofesionellt og tverrfaglig team ansvaret for å utrede yngre personer (< 65 år) og sammensatte problemstillinger. Dette muliggjør prospektive kliniske og epidemiologiske studier for å validere de diagnostiske og prognostiske egenskapene til biomarkørene samt å utvikle potensielt nye biologiske demensmarkører relatert til den aktuelle populasjonen med kognitiv svikt.

Økes diagnostisk konsensus ved bruk av biomarkører i demensdiagnostikk?

I henhold til de svenske retningslinjene er det ingen av de aktuelle biomarkørene som er mer valide enn klinisk anamnese og undersøkelse av pasienten samt et strukturet intervju med pårørende (tabell 1). Dette tar tid og må fortsatt ha en stor og sentral plass i all demensutredning.

Nevropsykologisk testing anbefales brukt i både basal-og utvidet demensutredning (1) og inngår rutinemessig også i all demensutredning i Norge. Et nevropsykologisk testresultat betegnes som regel ikke som en biologisk markør. Standardiserte cut-off verdier for å skille mellom patologiske og normale prestasjoner finnes ikke for alle tester som er i bruk hos eldre for dette formålet. Det er viktig å være klar over begrensninger i testresultatenes verdi og vurdere resultatene i forhold til testsituasjon, alder, utdanning og co-morbiditet for det enkelte individ (5).

Bildediagnostiske analyser av hjernens struktur som CT og MR har *henholdsvis prioritet 1* (i forhold til nytte) i basalutredningen og *prioritet 2*. MR anbefales *kun* ved utvidet utredning i hukommelsesklinikk (1). Rasjonalet for denne rangeringen er at CT har tilstrekkelig evidens for å anbefales for å utelukke andre årsaker til demensutviklingen enn degenerativ hjernesykdom (f.eks tumor, hjerneblødning –og infarkt), mens MR har evidens for å kunne angi grad av cerebral atrofi (og derav brukes som en biologisk markør) og grad av vaskulær skade på hjernen *dersom* det benyttes egnede protokoller for opptak samt valide analyser for bedømming av bildene. I rutinemessig MR diagnostikk er man fortsatt avhengig av at *øyet som ser* har erfaring fra tolkning av atrofi og bildeanalysene har lav reproduserbarhet dersom så ikke er tilfelle (13).

Lumbalpunksjon for analyse av demensmarkører i spinalvæske har også *prioritet 2* i den utvidede utrednigspakken til bruk i spesialisthelsetjenesten, men er ikke inkludert i basisutrdeningen (1). Hovedårsakene til dette er at man forløpig kun har en viss evidens for at spinalvæskeanalyser kan skille mellom friske personer og personer med Alzheimer's sykdom og ikke Alzheimer's sykdom fra andre demensformer. Ved Alzheimer's sykdom forventes det i endringer i spinalvæsken forenelig med reduksjon i betaamyloidproteinet Alfa-beta42 samt en økning i tauproteinene totalt tau og fosforylert tau. Metodebegrensinger ved analyse av markørene både med hensyn til bestemmelse av aldersrelatert patologi og at det er stor variasjon i måleresultatene laboratoriene i mellom gjør det vansklig å stole på cut-off verdiene for patologi (14).

Funksjonell bildediagnostikk med SPECT (single photon emission tomography) anbefales med *prioritet 4* i spesialistutredningspakken ved klinisk mistanke om FTD og dette begrunnes først og fremst ut ifra kost-nytte verdi av SPECT (1).
Ny forskning viser at FTD er en samlebetegnelse for en demensform med

Tabell 2. Anbefalinger av tilleggsutredning når det ikke kan fastslås en demensdiagnose etter å ha gjennomgått en basal utredning (ref).

- Nevropsykologisk testing (prioritet 2)
- MR av hjernen (prioritet 2)
- Spinalpunksjon for analyse av biologiske markører (prioritet 4)
- Hjerne-SPECT (single photon emission tomography) (prioritet 4)

flere spesifikke etiologiske mekanismer som har spesifikke spinalvæske- og genetiske markører knyttet til utviklingen (14). Disse er ikke med i anbefalingen fra Socialstyrelsen der genetiske markører er på forskningsnivå (1).

Norske retningslinjer for demens – kommer de?

Nasjonalt råd for kvalitet og prioriteringer i helse-og omsorgstjenesten vil forsommeren 2012 diskutere forslaget om å utarbeide norske nasjonale retningslinjer for utredning, omsorg og behandling av personer med demens i helse-og omsorgssektoren. Dersom dette blir vedtatt kan de forventes å foreligge tidligst i 2014-15. Med basis i de eksisterende svenske retningslinjene omtalt her (1), vil man også vurdere å innkludere ny litteratur blant annet forslagene til retningslinjer for utredning av Alzheimer's sykdom fra USA (10, 11) ●

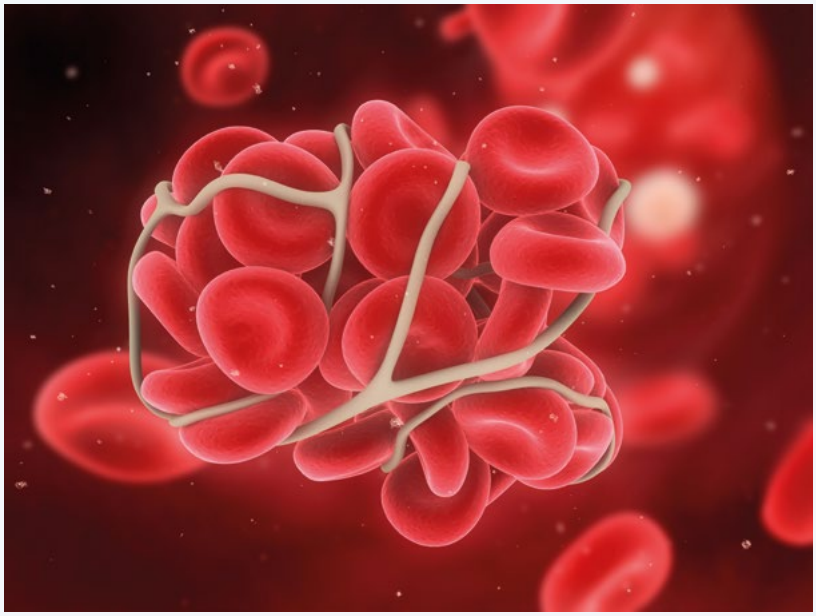
Referanser

1. Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom 2010 – stöd för styrning och ledning. www.socialstyrelsen.se. Socialstyrelsen, Sverige. ISBN 978-91-86585-18-1, art.nr. 2010-5-1.
2. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Genève: WHO, 1992.
3. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol. 2007; 6:734-46.
4. Demensplan 2015 – den gode dagen, delplan til Omsorgsplan 2015, HOD.
5. Engedal K. Diagnostikk og behandling av demens Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 520 – 4.
6. Ihle-Hansen H, Thommessen B, Wyller T et al. Incidence and subtypes of MCI and dementia 1 year after first-ever stroke in patients without pre-existing cognitive impairment. Dement Geriatr Cogn Disord. 2011;32(6):401-7.
7. Nilsson C. Multidiciplinärt fokus på kogntiv svikt och demens. Läkartid 2009; 106:1367-68.
8. McKann GM, Drachman D, Folstein M et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ARDA Work Group under auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurol 1984; 34:939-44.
9. Holmes C, Boche D et al. Long-term effects of A^{2}42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. Lancet 2008; 372: 216-33.
10. McKann GM, Knopman DS, Chertkow H et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute of Aging – Alzheimer's Association work-group on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer's Dement 2011; 7(3): 263-9.
11. Sperling R, Aisen PD, Beckett LA et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association work group. Alzheimer &Dementia 2011;7: 1-13.
12. Kivipelto M, Solimon A, Jelic V et al. Användning av biomarkörer ger tidigare och mer precis diagnos. Läkartid 2011; 108:1491-92.
13. Overtime reliability of MTA rating in a clinical setting. Cavallin L, Løken K, Engedal K,et al. Acta Radiol 2012; 53(3):318-23.
14. Skogseth RH, Fladby T, Mulugeta E et al. Biomarkører i spinalvæske ved demens. Tidsskr Nor legeforen 2011;131:2235-8.
15. Brun A, Gustafson L. Bilden av frontotemporaldemens klarnar. Läkartid 2011; 108: 2508-10.

Til våre lesere og annonsører

Tema i Indremedisineren nr. 3:

Nye antitrombotiske medikamenter. Mekanisme og indikasjoner.



Temaredaktør, Professor emeritus Harald Arnesen, OUS Ullevål

Blodpropp (trombose) er en hyppig og fryktet komplikasjon som gir opphav til kliniske tilstander som dyp venetrombose (DVT), lungeembolisme (LE), hjerteinfarkt og hjerneslag. Ca. 20% av hjerneslag skyldes blodpropp fra hjertet til hjernen, vesentlig hos pasienter med forkammerflimmer.

Antitrombotisk behandling er derfor vesentlig i behandling og forebyggelse ved nevnte tilstander. To ulike mekanismer er samvirkende ved blodproppsdannelse, trombocyttene og koagulasjonssystemet. Fortsatt er acetylsalisylsyre dominerende som trombocytthemmende behandling og heparin og Marevan dominerende som antikoagulasjonsmidler. Dessuten intravenøs trombolytisk behandling.

De senere år er imidlertid en rekke nye medikamenter blitt utviklet til forsøksvis erstatning for og/eller supplement til disse prinsipper. Det gjelder clopidogrel, prasugrel og ticagrelor som trombocytthemmere og dabigatran, apixaban, rivaroxaban og bivalirudin som antikoagulasjonsmidler. Og kateterbasert trombolyse er blitt aktuelt som lokalbehandling.

Samtidig er Marevanbehanding blitt sikrere, bl.a. ved hjelp av egenmåling av den enkelte pasients behandlingsnivå (INR). Blødningstendens er alltid en påregnet bivirkning av for kraftig antitrombotisk behandling.

Artiklene under dette temaet omhandler også virkningsmekanisme og påvist effekt av de nye medikamenter og prinsipper, omtalt av nasjonale eksperter på feltet.

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

Akromegali – diagnostikk og behandling

Akromegali er en sjelden sykdom som i tidlig sykdomsfase har uspesifikke symptomer. Derfor stilles diagnosen gjerne med mange års forsinkelse og etter at irreversible skjelettforandringer og organkomplikasjoner er etablert. Stilles diagnosen tidlig øker sjansen for helbredelse, og de irreversible forandringene er mindre uttalt. Dette forutsetter at man kjenner til de uspesifikke symptomene, har sykdommen i mente og foretar målrettet prøvetaking hvis man møter en pasient med kombinasjon av flere uspesifikke symptomer.

Ansgar Heck, stipendiat, Seksjon for spesialisert endokrinologi, OUS, Rikshospitalet

Ansgar Heck

Innledning

Akromegali er en sjelden sykdom som nesten utlukkende er forårsaket av et veksthormonproduserende hypofyseadenom. Insidensen ligger på rundt 0,4/100 000/år [1]. I Norge kan man altså forvente ca. 20 nye tilfeller per år. Antakeligvis finnes det mellom 500-800 pasienter med akromegali her i landet.

Patofysiologi

Hos friske er veksthormonverdier lave gjennom store deler av døgnet, med kortvarige topper først og fremst om natten og i forbindelse med faste og stress. Veksthormon stimulerer hepatisk produksjon av IGF-1 (Insulin like growth factor 1) som kan måles i serum. Mange veksthormoneffekter medieres via systemisk IGF-1, men delvis også gjennom lokal IGF-1 produksjon (parakrin effekt). Direkte veksthormoneffekter er lipolyse i fettvev på den ene siden og økt triglyseridopptak i lever og muskel på den andre siden [2].

I motsetning til hos friske ser man ved akromegali vanligvis et kontinuerlig forhøyet veksthormonnivå (se figur 1) og gjennom dette økt IGF-1 nivåer.

Symptomer

Symptomene kan inndeles i klassiske, ofte irreversible forandringer på den ene siden, som gjerne består av skjelettforandringer og leddsmerter, og på den andre siden uspesifikke, reversible symptomer, som f. eks. svetting, hevelse i fingre og tær, hodepine og hypertensjon (tabell 1). Forandringene som har gitt sykdommen navnet, utvikler seg over lang tid og består av karakteristiske skjelettforandringer som breddeøkning av hender og føtter, forandringer i ansiktsskjelettet med vekst av kjeve, kinnbein og pannebein.

Leddsmerter forårsaket av akromegal arthropati påvirker livskvaliteten hos mange pasienter med akromegali, likner klinisk på arthrosesmerter, men mangler ofte røntgenologiske slitasjetegn som avsmalnet leddspalte [3].

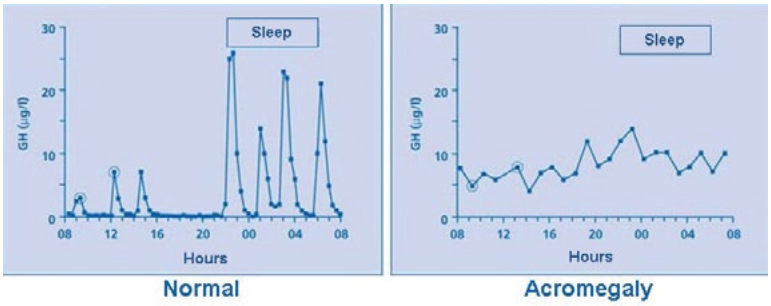
Den direkte lipolytiske virkningen av veksthormon fører til at pasienter med akromegali ofte er slanke og vanligvis ikke har abdominal fedme. Direkte veksthormoneffekter på lever og skjelettmuskel fører til at pasienter med akromegali ofte er insulinresistente og kan ha nedsatt glukosetoleranse eller manifest diabetes selv om de er slanke.

Bløtdelshevelse kan forsterke inntrykket av store hender og føtter og kan føre til typiske komplikasjoner som karpaltunnelsyndrom og obstruktivt søvnapnesyndrom.

Utfordringen er å stille diagnosen akromegali tidlig i den store gruppen av personer med hyppig forekommende, uspesifikke symptomer (**tabell 1**).

Den diagnostiske forsinkelsen – kan diagnosen stilles tidlig?

Nøkkelen til en vellykket behandling ligger i å stille diagnosen før pasienten får irreversible symptomer. Dette øker også sjansen for definitiv biokjemisk helbredelse etter transsfenoidal tumorreseksjon. Pasienter som ikke kan helbredes ved kirurgisk behandling, kan trenge langvarig medikamentell behandling eller eventuell strålebehandling. Problemet med å stille diagnosen tidlig er at symptomene i denne sykdomsfasen er uspesifikke, krever årvåkenhet fra legenes side og målrettet prøvetaking. Mangel på eller lite uttalte akromegale trekk utelukker ikke diagnosen (figur 2). Tvert imot bør man være liberal med å tenke på diagnosen hvis en pasient har to eller flere uspesifikke symptomer (se tabell), også hvis typiske stigmata ikke fremtrer tydelig. Spørsmål om økt ringstørrelse og skostørrelse (bredde) kan bidra til å identifisere pasienter som bør vurderes for prøvetaking (IGF-1).



Figur 1: Typisk veksthormonprofil hos friske med kortvarige sekresjonstopper om natten og ved faste (venstre side), og kontinuerlig forhøyet veksthormonsekresjon hos en pasient med akromegali (høyre side) [20]; Gjengitt i henhold til BioMed Central Open Access license agreement.

Utredning

Biokjemisk utredning

Bestemmelse av IGF-1 er det første utredningstrinnet om det foreligger mistanke om akromegali. De største sykehuslaboratoratorier i Norge har analysen i sitt repertoar (Hormonlaboratoriet Aker, Rikshospitalet, Haukeland sykehus, St. Olavs Hospital, Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN)). Referanseområdet er aldersavhengig. Prøven må sentrifugeres innen 30 min etter prøvetaking og sendes på is. Dette kan by på utfordringer i primærhelsetjenesten, men er vanligvis uproblematisk hvis prøve tas på et sykehuslaboratorium.

Siden veksthormonsekresjonen skjer pulsatilt hos friske opererer man ikke med et avgrenset normalområde for veksthormon. Dermed har enkeltbestemmelse av veksthormon ingen diagnostisk verdi ved mistanke om akromegali [4].

Diagnosen sikres ved standard oral glukosebelastning, og denne testen benyttes også for å avgjøre om pasienten har aktivitet i sykdommen etter kirurgisk behandling [5].

Hos friske vil en standardbelastning med 75 g glukose supprimere veksthormonkonsentrasjonen til mindre enn 2,5 mU/l, mens dette ikke er tilfellet ved akromegali. Det diskuteres om denne grensen bør senkes til 1 mU/l [4].

Som ledd i basisutredning bør det tas hypofyseprøver (tabell 1) for å avdekke eventuell hypofysesvikt eller koproduksjon av andre hypofyseforlappshormoner, som f. eks. prolaktin (hos ca. 25 %) eller TSH (meget sjeldent).

Radiologisk utredning

Radiologisk verifisering og kartlegging av tumor skjer fortrinnsvis ved MR-skanning (figur 3). Veksthormonproduserende hypofyseadenomer går vanligvis ut fra den laterale delen av hypofyseforlappen. Mindre adenomer ligger vanligvis intrasellært, mens makroadenomer (størrelse over 10 mm) strekker seg ofte lateralt ut mot sinus cavernosus. De preoperative bildene vil ofte indikere om tumor lar seg radikaloperere, og har derfor stor prognostisk verdi [6]. Hvis adenomet vokser kranialt, kan dette føre til affeksjon av chiasma opticum og gi synsforstyrrelse. Om det foreligger klinisk synsaffeksjon og radiologisk chiasmaaffeksjon, bør utredning og behandling skje rask.

T2 vektede MR bilder kan bidra til å forutsi medikamentell behandlingseffekt [7, 8].

Kartlegging og behandling av komplikasjoner

Vanlige eller typiske manifestasjoner og komplikasjoner er hypertensjon, obstruktivt søvnapnesyndrom, nedsatt glukosetoleranse eller manifest diabetes mellitus. Disse er helt eller delvis reversible hvis man oppnår biokjemisk kontroll på akromegalien. Behandlingen av komplikasjonene skjer etter vanlige kliniske retningslinjer. Akromegali er forbundet med en lett økt relativ risiko for forekomst av kolonpolypper og koloncancer [9, 10]. Det anbefales derfor koloskopi rundt diagnosetidspunktet [5]. Det bør undersøkes om det foreligger kardiomegali ved ekkokardiografi. Om det foreligger bittforandringer bør dette kartlegges og evt. behandles av tannlege eller kjeveortoped (f. eks tannhelsekompetansesenter, *www.tako.no*).

Behandling

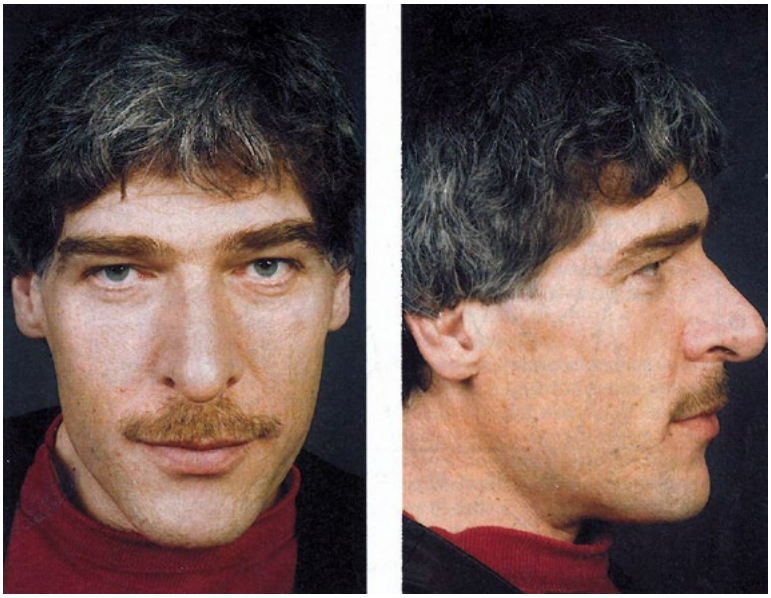
Pasienter med ubehandlet akromegali har økt mortalitet og morbiditet. Ved å oppnå biokjemisk kontroll på sykdommen kan man redusere mortaliteten til nivået i bakgrunnsbefolkningen [11]. Det er mulig å bedre morbiditeten, de metabolske forandringene og de reversible symptomene. Skjelettforandringene

Tabell 1.

Uspesifikke, delvis tidlige symptomer ved akromegali

• Hodepine
• Hevelse
  • Hånd / fingrene
  • Føtter / tær
  • Svelg / tunge (OSAS) / lepper
• Svetting
• Arthropati
• Karpaltunnelsyndrom (bilat.?)
• Arytmitendens
• Mistanke om sekundær hypertensjon
• Diabetes / Insulinresistens hos en slank (ung) person

Symptomer ved langvarig sykdom:
• Underbitt, tannfeilstillinger, stor avstand mellom tennene, parodontitt • Voksende underkjeve, kjevebein, pannebein • Bred nese • Brede føtter og hender • Kardiomegali, hjertesvikt • Struma • Elongert colon • Synsforstyrrelse (kompresjon av chiasma opticum)



Figur 2: Diskré, men typiske trekk hos nydiagnostisert 42-årig mann med akromegali. Bildene er gjengitt med pasientens og øvrige tillatelser [13].

Biokjemiske diagnostiske kriterier ved akromegali [21]:

1. Forhøyet IGF-1 etter aldersjustert referanseområdet
2. Veksthormon nadir etter 75 g oral glukosetoleransetest: > 2,5 mU/l (bruk av cut-off verdi for veksthormon >1 mU/l øker sensitiviteten for testen [22])

Tilfeldig målt veksthormon på < 1 mU/l utelukker i praksis akromegali

er irreversible og leddsmertene har tendens til å persistere.

Transsfenoidal hypofyseoperasjon

Standardbehandlingen ved akromegali er transsfenoidal operasjon med reseksjon av den veksthormonproduserende tumor. Inngrepet kan utføres med begrenset risiko, og alvorlige komplikasjoner er sjeldne [12]. Ved operasjon av hormonproduserende hypofyseadenomer må muligheten til å fjerne mest mulig av adenomet avveies mot økt risiko for komplikasjoner, blant annet hypofysesvikt.

På diagnosetidspunktet er kun 7 - 20 % av hypofyseadenomene mikroadenomer (< 10 mm) [6, 13]. Remisjonsraten for ikke-invasive makroadenomer ligger på 40-68 % [5], mens invasive makroadenomer har en betydelig lavere postoperativ remisjonsrate, sannsynligvis på < 10 % [6, 14].

Primær behandling med somatostatinanaloger kan vurderes i de tilfellene hvor man ikke kan forvente kirurgisk helbredelse [5]. Etter ½ - 1 år forbehandling tar man så på nytt stilling til om det skal utføres hypofysekirurgi. Pasienter som ikke helbredes ved kirurgi må vanligvis regne med å stå på livslang medikasjon.

Medikamentell behandling

Somatostatinanaloger

Hovedpilaren i den medikamentelle behandlingen er somatostatinanaloger. Octreotide og lanreotide er de i øyeblikket kommersielt tilgjengelige medikamenter. Medikamentene foreligger i formuleringer som gir forsinket frigjøring og injiseres vanligvis hver fjerde uke, lanreotide kan også gis med lengre intervaller (opptil syv uker).

Medikamentell behandling med somatostatinanaloger kan gis som primær behandling eller som adjuvant behandling av pasienter som ikke ble helbredet ved kirurgi.

Hos omtrent ¼ av pasientene får man ikke kontroll på veksthormonnivåene med til tross for maksimal dosering med somatostatinanaloger. Octreotidetest og T2 vektet MR kan bidra til å predikere effekten av somatostatinagonistene [8]. Hos pasienter hvor man ikke oppnår kontroll med veksthormonsekresjonen, må det vurderes ny operasjon, strålebehandling eller kombinasjonsbehandling med dopaminagoister eller veksthormonantagonister.

Om kort tid er det forventet at en ny somatostatinanalog (Pasireotide) markedsføres i Norge, men det må avventes resultatene fra pågående studier før dens plass i den kliniske behandlingsalgoritmen kan avklares.

De fleste tåler somatostatinanaloger bra. De vanligste bivirkningene er gastrointestinalt besvær, med oppblåsthet, diaré og abdominalsmerter [15].

Tabell 2. Basale hypofyseprøver: Tas om morgen og medikamentfastende

Tenk i "akser" : 5+1	Relevante prøver; "basale hypofyseprøver"
Kortikotrop	ACTH* – kortisol
Thyreotrop	TSH – fT4
Gonadotrop	LH/FSH – østradiol/testosteron
Somatotrop	Veksthormon* – IGF-1*
Laktotrop	Prolaktin
(Baklapp / antidiuretisk hormon:)	Natrium, (osmolalitet i serum og urin)

*spesielle prøvetakingsrutiner; se laboratoriehåndbok

Dopaminagonister

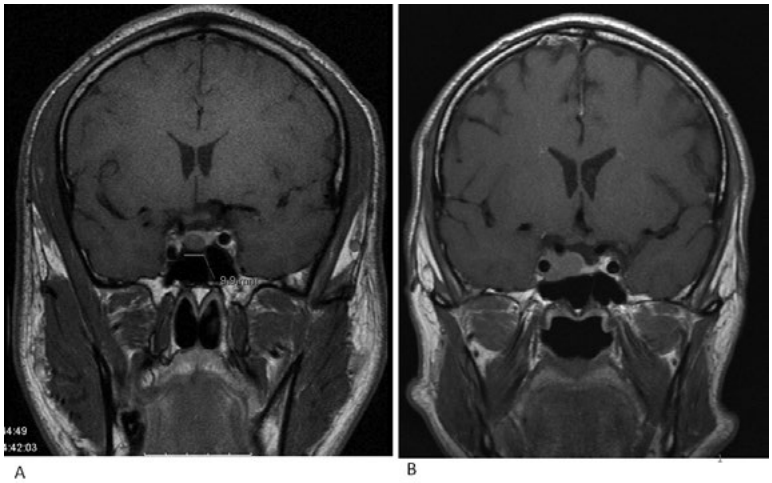
Dopaminagonister (f. eks. cabergoline eller bromocriptin) har effekt hos cirka 1/3 av pasientene, noe mer ved svulster som også produserer prolaktin (co-produksjon). Behandlingen kan gis som monoterapi, eller i kombinasjon med annen medikamentell behandling [15]. Gastrointestinale bivirkninger, hodepine, trøtthet og hypotensjon er vanlige, men ofte forbigående. Psykiske bivirkninger forekommer. Ved bruk av cabergoline i høye doser over lang tid kan det sees fibrotiske forandringer på hjerteklaffene. I doser som er vanlig ved endokrinologiske indikasjoner ser man ingen vesentlig økt forekomst av denne komplikasjonen, men det anbefales likevel fortsatt kontroll med ekkokardiografi [16, 17].

Veksthormonantagonister

Det nyeste medikamentelle behandlingsalternativet er veksthormonantagonister (pegvisomant). I motsetning til somatostatinanaloger og dopaminagonister nedsetter veksthormonantagonister ikke veksthormonproduksjonen på hypofysenivå, men motvirker veksthormoneffekten i perifere vev. Veksthormonantagonismen i leveren fører til lavere systemisk IGF-1. Behandlingen med pegvisomant må settes som daglig selvinjeksjon, men mange pasienter klarer seg med sjeldnere injeksjon, f. eks. 2 ganger per uke). Behandlingen er vanligvis reservert til pasienter hvor man ikke kommer i mål med annen medikamentell eller kirurgisk terapi, siden medikamentet er dyrt, og det kun foreligger begrenset langtidserfaring. Pegvisomant gis ofte som kombinasjonsbehandling med somatostatinanaloger.

Strålebehandling:

Stereotaktisk strålebehandling eller gammakniv, er i dag kun unntaksvis aktuelt og må avveies mot øvrige annenlinjes behandlingsmodaliteter. Med flere og bedre tilgjengelige medikamentelle behandlingsalternativer har andelen pasienter hvor strålebehandling er aktuelt sunket betydelig. Ulempen med strålebehandlingen er latenstiden før virkningen inntrer, og stor risiko for gradvis utvikling av hypofysesvikt [18].



Figur 3: MR av hypofysen av to pasienter med veksthormonproduserende hypofyseadenomer. Til venstre (A) foreligger det et mikroadenom (første diameter under 1 cm). Det foreligger en god sjanse for biokjemisk remisjon etter transsfenoidal hypofyseoperasjon. Til høyre (B) et makroadenom med invasjon i høyre sinuscavernosus. Biokjemisk remisjon kan ikke forventes etter transsfenoidal hypofyseoperasjon.

Prognose:

Klarer man å få kontroll på veksthormonsekresjonen synes leveutsiktene å være på linje med normalbefolkningen [11]. Livskvaliteten er i stor grad avhengig av tilstedeværelsen av irreversible symptomer som f. eks. skjelett- og leddforandringer [19]. Sjanse for permanent biokjemisk remisjon er avhengig av adenomstørrelse og invasivitet.

Konklusjon

Tidlig diagnose er viktig fordi den øker sjansen for vedvarende remisjon. Utfordringen ligger i at symptomene i tidlig sykdomsfase er uspesifikke. Foreligger det flere uspesifikke symptomer bør diagnosen akromegali vurderes selv om det ikke foreligger typiske skjelettforandringer. Årvåkenhet hos leger i primærhelsetjenesten, spesialisthelsetjenesten og spesielt indremedisinere, er avgjørende for pasientens livskvalitet og et godt behandlingsresultat. IGF-1 er best egnet som initial utredningsprøve ●

Referanser

1. Carlsen, S.M., et al., *Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial.* J.Clin.Endocrinol.Metab, 2008. **93**(8): p. 2984-2990.
2. Vijayakumar, A., et al., *Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism.* Growth Horm IGF Res, 2010. **20**(1): p. 1-7.
3. Wassenaar, M.J., et al., *High prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral density in patients with long-term controlled acromegaly.* European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies, 2011. **164**(4): p. 475-83.
4. Melmed, S., *Medical progress: Acromegaly.* The New England journal of medicine, 2006. **355**(24): p. 2558-2573.
5. Melmed, S., et al., *Guidelines for Acromegaly Management: An Update.* Journal of Clinical Endocrinology Metabolism, 2009. **94**(5): p. 1509-1517.
6. van Bunderen, C.C., et al., *Predictors of endoscopic transsphenoidal surgery outcome in acromegaly: patient and tumor characteristics evaluated by magnetic resonance imaging.* Pituitary, 2012.
7. Puig-Domingo, M., et al., *Magnetic Resonance Imaging as a Predictor of Response to Somatostatin Analogs in Acromegaly after Surgical Failure.* The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2010. **95**(11): p. jc.2010-0573-4978.
8. Heck, A., et al., *Intensity of pituitary adenoma on T2 weighted MRI predicts the response to octreotide treatment in newly diagnosed acromegaly.* Clin Endocrinol (Oxf), 2011.
9. Kauppinen-Mäkelin, R., et al., *Increased cancer incidence in acromegaly – a nationwide survey.* Clin Endocrinol (Oxf), 2010. **72**(2): p. 278-279.
10. Baris, D., et al., *Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark.* Cancer causes & control : CCC, 2002. **13**(5): p. 395-400.
11. Holdaway, I.M., R.C. Rajasoorya, and G.D. Gamble, *Factors Influencing Mortality in Acromegaly.* Journal of Clinical Endocrinology Metabolism, 2004. **89**(2): p. 667-674.
12. Ciric, I., et al., *Complications of transsphenoidal surgery: results of a national survey, review of the literature, and personal experience.* Neurosurgery, 1997. **40**(2): p. 225-36; discussion 236-7.
13. Bollerslev, J., *Akromegali - diagnostikk og behandling.* Tidsskrift for den Norske legeforening, 2000. **120**(21): p. 2534-8.
14. Bollerslev, J., S. Fougner, and J. Berg, *New directions in pharmacological treatment of acromegaly.* Expert Opinion on Investigational Drugs, 2009. **18**(1): p. 13.
15. Sandret, L., P. Maison, and P. Chanson, *Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis.* The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2011. **96**(5): p. 1327-35.
16. Halperin, I., et al., *No clinically significant valvular regurgitation in long term cabergoline treatment for prolactinoma.* Clinical endocrinology, 2012.
17. StatensLegemiddelverk. *Core safety profile: Cabergoline.* 2012 1.5.2012]; Available from: http://www.slv.no/upload/Core%20safety%20profiles/CSP%20cabergoline%20200903.pdf.
18. Vik-Mo, E.O., et al., *Gamma knife stereotactic radiosurgery for acromegaly.* European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies, 2007. **157**(3): p. 255-63.
19. Wassenaar, M., et al., *High prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral density in patients with long term controlled acromegaly.* European Journal of Endocrinology, 2011.
20. Chanson, P. and S. Salenave, *Acromegaly.* Orphanet Journal of Rare Diseases, 2008. **3**(1): p. 17.
21. Giustina, A., et al., *Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement†.* Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000. **85**(2): p. 526-529.
22. Freda, P.U., et al., *Basal and glucose-suppressed GH levels less than 1 microg/L in newly diagnosed acromegaly.* Pituitary, 2003. **6**(4): p. 175-80.

Indremedisinsk Quiz

ved Ole K Furulund

Noen spørsmål fra forrige nummer av Indremedisineren og noen fra andre sammenhenger

1. Hva er sant om Dengue infeksjon?

a) En infeksjon forårsaket av en av bakteriene DEN-1, DEN-2, DEN-3 eller DEN-4
b) En infeksjon forårsaket av 1 av 4 flavivirus (DEN-1, DEN-2, DEN-3 eller DEN-4)
c) Det foreligger ingen kausal behandling
d) Vektor for sykdommen er Aedesmygg; særlig Aedes Aegypti
e) Størst utbredelse i Sør-Øst Asia, men også økende forekomst i bl.a. Karibien
f) Symptomene på infeksjonen arter seg alltid på samme måte
g) IgM og IgG antistoffer samt virus-antigen kan brukes til å avklare om pasienten har Dengue infeksjon
h) Det er mulig at det vil komme en vaksine mot Dengue infeksjon i 2015
i) I Norge smittes ca 50 personer hvert år

2. Hvordan vil Dengue infeksjon kunne manifestere seg symptomatisk?

3. Hvilke funn vil være vanlig å finne i blodprøver ved Dengue infeksjon?

4. Husker du hva BAE står for?

5. Hvilke(n) påstander om enteroskopi etter tarmkirurgi er sanne?

a) Tidligere måtte pasienter med Roux-en-y-anastamoser med behov for ERCP henvises til perkutan prosedyre eller kirurgi
b) BAE har bedret tilgangen til tynntarm og tarmanastomoser i forhold til tidligere
c) Metoden er over 20 år gammel
d) Selve enteroskopet er kortere og tynnere

6. Hva er en ballong-overtube?

7. Hvordan kommer man seg nedover i tynntarmen ved hjelp av BAE?

8. Hva skyldes primær skleroserende cholangitt ?

a) Fettlever
b) Fibrose
c) Inflammatorisk tarmsykdom
d) Ukjent årsak

9. Hvilket symptom inngår ikke i Cushing syndrom?

a) Sadelnese deformasjon
b) ”Bøffel-hump”
c) Sentral fedme
d) Månefjes

10. Hva er normalt HbA1c nivå?

a) Under 3 %
b) Mellom 4,0% til 6,0%
c) Under 5 %

Fasit

1. b - e), g) og h- i)
2. Asymptomatisk, som en influensa liknende sykdom med sterke leddsmerter, Dengue hemorrhagisk feber eller Dengue sjokk syndrom
3. Leukopeni, trombocytopeni og lett forhøyet ASAT
4. Ballong assistert enteroskopi (BAE)
5. a), b)
6. Mykt plastrøyse på utsiden av endoskopet med en ballong i enden
7. Ved å føre hylsen frem i tarmen, blåse opp ballongen og så trekkes hylse og endoskop tilbake slik at den tarmen som er passert vil tres inn på skopet og foldes sammen (lik gardin på en gardinstang). Fra denne posisjonen, kan endoskopet føres videre, hylseballongen tømmes, hylsen føres etter, blåses opp på nytt. På den måten kan en mate seg nedover i tarmen.
8. d)
9. a)
10. b)

Myelodysplastiske syndromer

Myelodysplastiske syndromer består av en rekke sykdommer med patologi i benmarg, som alle kjennetegnes med en eller flere cytopenier i blodet. Artikkelen gir en kort beskrivelse av sykdommen og redegjør for moderne diagnostikk og behandling.

Astrid Olsnes Kittang, konst. overlege PhD, Hematologisk seksjon, Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus

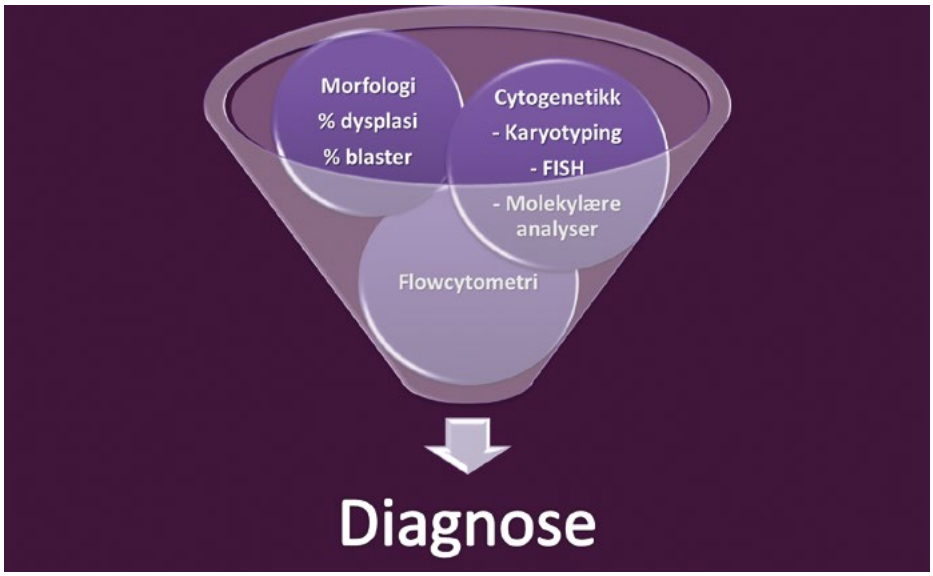
Astrid Olsnes Kittang

Myelodysplastiske syndromer (MDS) er en gruppe klonale stamcellesykdommer med vesentlig morbiditet og mortalitet. Det er store variasjoner i alvorlighetsgrad av sykdommen mellom pasientene, og pasientene kan ha svært ulik prognose. I dag benyttes et internasjonalt scoring-system for MDS som deler pasientene inn i fire risikogrupper på bakgrunn av antall cytopenier, prosent blaster i benmargen og cytogenetikk. Hvilken risikogruppe pasienten befinner seg i er av avgjørende betydning for legens videre behandling og oppfølging av pasienten.

Klonal stamcellesykdom

Myelodysplastiske syndromer (MDS) ble tidligere kalt preleukemi og er en gruppe benmargsneoplasier med øket risiko for å gå over i akutt myelogen leukemi (AML). Sykdommen er klonal og dens utgangspunkt er postulert å være på nivået av hematopoietiske stamceller. Karakteristisk for MDS er cytopeni samt morfologiske forandringer i cellene som defineres som dysplasi i minst 10 % av cellene i en eller flere av de hematopoietiske cellerekkene. Forandringene kan være ledsaget av en økning av umodne myeloide celler i benmargen til 5 % blaster eller mer, men må ikke overskride 20 %.For en detaljert presentasjon av de morfologiske forandringer i blod og benmarg viser man til nettadressen http://imagebank.hematology.org/ som er linken til ASH (American Society of Hematology) Image Bank.

Det er en viss overhyppighet av sykdommen blant menn, og med en median insidensalder på 70 år, må man si at det først og fremst er en sykdom som rammer de eldre. Det er likevel viktig å huske på at MDS kan oppstå i alle aldersgrupper. Den årlige insidensen ligger på omkring 4 per 100 000. Sykdommen oppstår vanligvis uten noen kjent årsak, men den forekommer også i kjølvannet av annen hematologisk sykdom eller som langtidskomplikasjon av standard kjemo- eller radioterapi. Sannsynligvis er MDS i dag en underdiagnostisert lidelse og insidensen er også forventet økende med stadig bedre langtidsoverlevelse etter kreftbehandling.



Figur 1. Diagnostiske hjelpemidler. I tillegg til hematologiske blodprøvesvar, hviler MDS-diagnostikk i dag på morfologi og cytogenetikk. I fremtiden vil trolig flowcytometriske parametre også inngå i diagnostikken.

Lidelse med ulike forløp

MDS kan være en vanskelig diagnose å forholde seg til for pasientene. Som malign benmargsneoplasi må tilstanden meldes til Kreftregisteret. Hos yngre pasienter er allogen benmargstransplantasjon et kurativt behandlingstilbud, men de fleste pasientene er på grunn av alder og/eller komorbiditet ikke kandidater for dette og vil bare tilbys palliativ behandling. Hos mange av lavrisikopasientene med lav hemoglobin vil det være indisert å starte med vekstfaktorbehandling, noe som kan virke ulogisk i en neoplastisk sammenheng. En god del av pasientene vil kun tilbys støttende behandling eller sågar observeres uten noen som helst behandling og kan leve med en lavrisikosykdom i flere tiår. Hyppige blodtransfusjoner er vist å kunne forkorte overlevelsen [1], og hos enkelte vil det være behov for jernchelerende behandling for å redusere ferritinnnivået. Pasientene kan også ha autoimmune manifestasjoner, som vil kunne kreve behandling for eksempel med lokale eller systemiske sterioder. Det er sett økt binding av metylgrupper på arvestoffet hos pasienter med MDS, noe som kan føre til at viktige tumorsuppressorgener ikke blir avlest. Hos høyrisikopasienter vil hypometylerende behandling kunne normalisere perifere blodverdier og forlenge overlevelsen [2]. Alvorlige infeksjoner og blødninger er vanlige komplikasjoner og dødsårsaker for MDS-pasientene, i tillegg til utvikling av akutt leukemi. Således kan myelodysplastisk sydrom være utfordrende også for indremedisineren, men det finnes en del hjelpemidler i litteraturen, i tillegg til nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer, som er på trappene, og retningslinjer fra den nordiske MDS-gruppen, Nordic Care Programme, sist oppdatert i desember 2011.

Risiko for transformasjon til AML og forventet overlevelse kan estimeres ut i fra det internasjonale prognostiske scoringssystemet for MDS, IPSS for MDS [3]. Poengsystemet muliggjør å dele pasientene inn i fire grupper: Lavrisk, intermediær-1, intermediær-2 og høyrisk. Poengene settes på bakgrunn av informasjon som er lett tilgjengelig med standard prøvetaking. Antall cytopenier bestemmes enkelt ut i fra hematologiske blodprøver med differensialtelling. Hb under 10 g/dL, nøytrofile under 1,8 x 10*9/L og platetall under 100 x 10*9/L defineres som cytopenier. Deretter må man telle antall blaster i benmargen og sende benmarg til kromosomundersøkelse (cytogenetikk). For nøyere klassifisering av hver undergruppe av MDS har man WHO-klassifikasjonen av hematopoietiske og lymfoide neoplasier fra 2008.

Diagnostikk og behandling

Som en tommelfingerregel kan man tilnærme seg en pasient der man mistenker MDS ved først og fremst ekskludere andre årsaker til cytopeni og dysplasi, deriblant B-vitaminmangler, virale infeksjoner som HIV og hepatitter, medikamentutløst cytopeni og cytotoxisk benmargssakade, anemi ved kronisk sykdom, autoantistoff, kronisk leversykdom, alkoholmisbruk, eksponering for tungmetaller som kvikksølv og bly, aplastisk anemi, paroxysmal nokturnal hematuri, myelofibrose og akutt myelogen leukemi.

For prøvetaking til benmargsutstryk er det tilstrekkelig å aspirere et par dråper benmarg fra sternum. Benmargen skal farges med May-Grünewald-Giemsa-farging og jernfarging. Ved utvidet prøvetaking til immunfenotyping og cytogenetikk bør man aspirere fra crista iliaca. Man trekker da opp 2-3 ml benmarg til hver undersøkelse i en heparinisert sprøyte. Det er viktig å vende på sprøyten for å forhindre koagulasjon. Prøven til cytogenetikk overføres sterilt til et eget rør med transportmedium og forsendes etter lokale prosedyrer til nærmeste laboratorium som utfører analysen. Det er viktig å unngå at prøven blir liggende over helg. Man bør verifisere den morfologiske diagnosen etter to måneder ved å ta cristabiopsi. Hos voksne gjøres benmargspunksjon i lokalanestesi, men hos barn er det nødvendig med full narkose og er en spesialistoppgave for pediatere.

Behandling av MDS bestemmes på bakgrunn av pasientens alder og risikoprofil. Cytogenetikk er særdeles viktig da denne er vist å være en robust prognostisk variabel uavhengig av terapivalg. Analyser av genuttrykk er foreløpig lite anvendt, da de kjente genetiske markørene er relativt sjeldne, uspesifikke og ikke vist å være prediktivt eller prognostisk signifikante. I tillegg er metodene for genanalyser ved MDS lite standardisert mellom de ulike sentrene. Imidlertid begynner man nå å nærme seg standardisering av metoder for flowcytometriske analyser av benmarg fra pasienter med MDS. Undersøkelsen går ut på at spesifikke fargemerkede antistoff bindes til ulike proteiner eller markører som allerede finnes på cellene. Cellene sendes deretter i en væskestrøm gjennom et apparat som lyser på cellene med lasere og måler størrelse og granularitet, samt registrerer fargesignaler fra de cellene der antistoffene har bundet seg. Man kan her se spesifikke kvalitative forskjeller som gjenspeiler funnene man ser i vanlig lysmikroskopi av benmarg, for eksempel hypogranulering av nøytrofile granulocytter. I tillegg kan man ved hjelp av immunologiske markører tydeliggjøre unormal utmodning av cellene og vise aberrante uttrykk av myeloide overflatemarkører, samt å påvise uttrykk av ikke-myeloide antigen [4-6].

Hos alle pasienter under 60-70 år med MDS som ikke befinner seg i den laveste risikogruppen, må allogen stamcelletransplantasjon vurderes. Det er vist at yngre pasienter med hypoplastisk MDS og en spesiell fenotype kan ha nytte av immunterapi. For behandlingsvalg vises det til de nevnte handlingsprogrammer, hvor man vil finne detaljerte beskrivelser av fremgangsmåte for vekstfaktorbehandling, chelerende eller hypometylerende behandling. Ved svært høyt blastantall vil man også kunne velge å gi cellegiftregimer tilsvarende de som brukes ved AML.

Immunologisk patogenese?

Det finnes flere hypoteser på hvordan en myelodysplastisk klon oppstår. Man tenker seg at sykdommen oppstår på stadiet "committed myeloid precursor" i utviklingen av de hematopoietiske stamcellene. Hos lavrisikopasientene er immunsystemet ofte svært aktivert med et høyt nivå av inflammatoriske cytokiner i benmargen. Disse cytokinene virker myelosupprimerende. I tillegg forekommer det kloner av cytotoksiske T-celler som antas å angripe progenitorcellene. Hematopoiesen blir ineffektiv og det sees en stor andel apoptotiske celler. Etter hvert som sykdommen utvikler seg, forsvinner tendensen til apoptose, og den maligne klonen dominerer benmargen, med en stigende andel umodne myeloide forstadier. Man ser også at den immunologiske responsen forandrer seg til å bli immunsupprimerende i stedet for pro-inflammatorisk. Selv om det finnes flere bevis på et dysregulert immunsystem ved MDS, har vi ingen kunnskap om forandringene oppstår som et svar på den maligne klonen eller om den maligne klonen fremdyrkes av de immunologiske forandringene.

Tabell 1. Differensialdiagnoser

- Vit B12 og folsyremangel
- Virale infeksjoner (HIV, hepatitt)
- Cytotoksisk benmargsskade
- Medikamentutløst cytopeni
- Anemi ved kronisk sykdom
- Autoimmun cytopeni
- Kronisk leversykdom
- Høyt alkoholforbruk
- Tungmetaller
- Aplastisk anemi
- Paroksysmal nokturnal hematuri
- Myelofibrose
- Akutt myelogen leukemi

Konklusjon

MDS er en heterogen gruppe stamcellesykdommer. Moderne diagnostikk er basert på blodprøver, benmargsmorfologi og cytogenetikk og på bakgrunn av disse undersøkelsene kan man dele pasientene inn i ulike risikogrupper. Mengde blaster i benmargen (under 20 prosent) er kritisk for å utelukke AML. Kvalitative undersøkelser med væskestrømcytometri vil trolig snart få diagnostisk betydning. Noen få pasienter vil kunne tilbys potensielt kurativ behandling med allogen stamcelletransplantasjon, men for den resterende pasientmassen vil behandlingen være palliativ og symptomrettet ●

Referanser

1. Malcovati, L., *Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients with myelodysplastic syndromes*. Leuk Res, 2007. **31 Suppl 3**: p. S2-6.
2. Fenaux, P., et al., *Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study*. Lancet Oncol, 2009. **10**(3): p. 223-32.
3. Greenberg, P., et al., *International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes*. Blood, 1997. **89**(6): p. 2079-88.
4. Stetler-Stevenson, M., et al., *Diagnostic utility of flow cytometric immunophenotyping in myelodysplastic syndrome*. Blood, 2001. **98**(4): p. 979-87.
5. Wells, D.A., et al., *Myeloid and monocytic dyspoiesis as determined by flow cytometric scoring in myelodysplastic syndrome correlates with the IPSS and with outcome after hematopoietic stem cell transplantation*. Blood, 2003. **102**(1): p. 394-403.
6. van de Loosdrecht, A.A., et al., *Identification of distinct prognostic subgroups in low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes by flow cytometry*. Blood, 2008. **111**(3): p. 1067-77.

Medisinsk behandling av inflammatorisk tarmsykdom

Behandlingen av pasienter med inflammatorisk tarmsykdom kan være krevende. Det kommer stadig nye medisinske behandlingsalternativer for å redusere den inflammatoriske prosessen, men hovedproblemet er fortsatt at vi ikke kjenner årsaken til disse sykdommene.

Tom Christian Martinsen, Overlege. dr. med. Avdeling for fordøyelses- og leversykdommer, Medisinsk klinikk, St. Olavs Hospital, Universitetssykehuset i Trondheim.

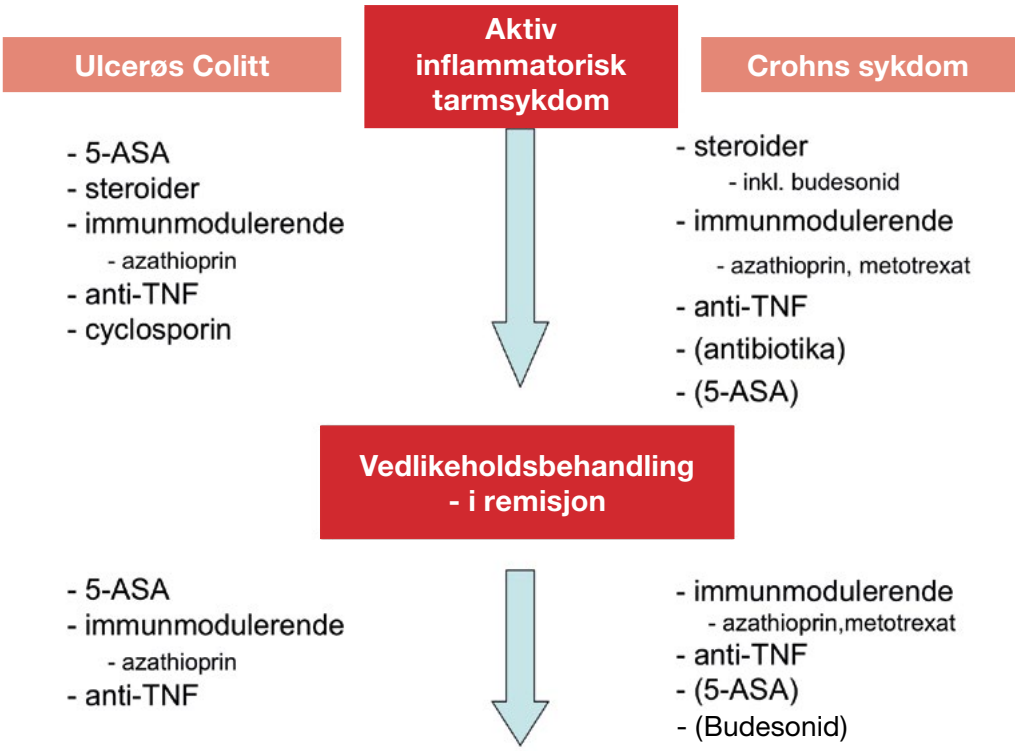
Tom Christian Martinsen

Tabell 1. Prognostiske faktorer for kommende aggressiv sykdom (3)

- debut av sykdom i ung alder
- initialt steroidkrevende sykdom
- tidlig tilbakefall
- strikturende sykdom
- vekttap >5 kg før diagnose
- perianal sykdom
- affeksjon av øvre GI-tractus

Betegnelsen inflammatorisk tarmsykdom (IBD) innbefatter ulcerøs colitt (UC), Crohns sykdom (CD), og uklassifiserbar colitt hvor man ikke med sikkerhet kan skille mellom de førstnevnte. Insidensen av inflammatorisk tarmsykdom i Norge i dag er i overkant av 20/100.000 (1, 2) (dvs. ca. 1.000 nye tilfeller per år), der ulcerøs colitt er omtrent dobbelt så vanlig som Crohns sykdom. Pasientene ser ikke ut til å ha redusert levetid, og prevalensen er relativt høy (ca. 400/100.000, totalt ca. 16.000 pasienter i Norge). Mange har betydelig morbiditet og opptar mye av gastroenterologenes hverdag. Etiologien til IBD er i all hovedsak ukjent, noe som framgår tydelig av rådende hypotese hvor man antar at det enten dreier seg om en adekvat immunreaksjon mot et ikke erkjent patogen og/eller en inadekvat immunreaksjon mot et harmløst stimuli.

Dagens behandling dreier seg derfor i hovedsak om å redusere aktiv betennelse, og ikke om eliminering av de forhold som forårsaker inflammasjonen. Behandlingen er ofte langvarig, og det er risiko for bivirkninger. Det er derfor svært viktig at man, så langt det lar seg gjøre, kartlegger inflammasjon før/parallelt med oppstart av og under behandling da symptomene ofte ikke er tilstrekkelig for å bedømme grad og utbredelse av betennelse. Aktuelle undersøkelser vil først og fremst være endoskopi (gastroskopi, colonoskopi, eventuelt kapselendoskopi, ballongenteroskopi) radiologi (CT, MR, ultralyd), klinisk kjemiske prøver (Hb,



Figur 1: Oversikt over de vanligste medikamentelle alternativene ved inflammatorisk tarmsykdom (IBD) ved aktiv sykdom og ved vedlikeholdsbehandling. Preparat i parantes: usikker indikasjon. UC: ulcerøs colitt; CD: Crohns sykdom; anti-TNF: antistoffer mot tumor nekrose faktor alfa.

CRP, trombocytter, leukocytter, albumin) og fecaltest (calprotectin).

Valg av behandling kan være komplisert og må individualiseres ut i fra sykdomsgrad (mild, moderat og alvorlig) og utbredelse av pågående inflammasjon, tidligere sykdomsforløp, alder og eventuell komorbiditet. Vurdering av prognostiske faktorer (se tabell 1) ved valg av behandling er mest aktuelt ved Crohns sykdom og kan tilsi at man hos noen pasienter bør være spesielt våken og vurdere tidlig og potent behandling (3). Mye av debatten i senere tid har dreid seg om det er mulig å påvirke sykdomsforløpet med tidlig potent behandling ("top-down strategy") og tett monitorering av effekt. Mange mener behandlingsmålet bør være endoskopisk eller histologisk mucosal tilheling, og ikke bare klinisk remisjon.

Vanligvis skiller vi mellom behandling av aktiv inflammasjon, hvor målet er å indusere remisjon ("induction of remission"), og vedlikeholdsbehandling av pasienter i remisjon ("maintainance of remission").

Utprøving av flere medikamenter, både for lokal og systemisk behandling, er ofte aktuelt og kan være krevende. Det krever ofte tid å evaluere effekten, og det er viktig "å holde stø kurs" gjennom utprøvingene, og man må så langt det lar seg gjøre sikre at adekvat dose er forsøkt over tilstrekkelig tid, slik at man "gjør seg skikkelig ferdig med et medikament" før det eventuelt avskrives pga manglende effekt.

Ved affeksjon av venstre colon (både ved UC og CD) er det viktig å utnytte potensialet i lokalbehandling (5-ASA: stikkpiller, skum og klystervæske; steroider: klystervæske) som i perioder med fordel kan administreres flere ganger daglig. Det må understrekes at dette gjelder også ved totalcolitter hvor lokalbehandling nok er undervurdert eller ofte blir glemt.

I en utvikling med økende antall medisinske alternativer med tilhørende potensielle bivirkninger, er det grunn til å minne om at kirurgi fortsatt i en del tilfeller kan være et godt alternativ. Dette gjelder i særdeleshet ulcerøs colitt hvor kirurgi fjerner det syke organet endelig og også ved lokalisert stenoserende Crohns sykdom med fibroseutvikling, som i liten grad er tilgjengelig for antiinflammatorisk behandling.

Figur 1 viser en oversikt over de vanligste medisinske alternativer ved behandling av IBD.

Ulcerøs colitt:
Effekten av systemiske steroider er godt dokumentert for behandling av alle grader av aktiv colitt, og man oppnår klinisk remisjon hos opptil 2/3 av pasientene (4). Det er særlig viktig å starte steroidbehandlingen raskt ved alvorlig colitt, da man allerede på 1950-tallet viste et mortalitetsfall fra 24% til 7% (5). Men steroider har vanligvis ingen plass i vedlikeholdsbehandling av UC.

5-aminosalicylic acid (5-ASA) er godt tolererte medikamenter som anses som basisbehandlingen av ulcerøs colitt. Også ved oral administrering gir 5-ASA lokal effekt på inflammasjonen i tarmslimhinnen. Mekanismen for effekten av 5-ASA er i stor grad ukjent. Det finnes flere typer av 5-ASA, men variasjonen består i ulike frisettingsmekanismer av samme virkestoff (5-ASA), følgelig er det ingen klare forskjeller i effekt av de ulike medikamentene på markedet. Ved behandling av aktiv ulcerøs colitt av mild til moderat grad gir 5-ASA effekt hos over 70% av pasientene og 45% oppnår remisjon (6). I de senere år er det kommet holdepunkter for økt effekt ved høyere doser (opptil 4-5 gram per døgn) (7) enn det som tidligere rutinemessig var anbefalt, og en dose per dag virker å ha minst like god effekt som flere doseringer per dag (8), trolig også på grunn av bedret compliance. 5-ASA har også godt dokumentert vedlikeholdseffekt hvor flertallet av pasientene forblir i remisjon over tid (9). Endelig reduserer denne medikamentgruppen risiko for cancer coli på sikt hos pasienter med totalcolitt.

Ved steroidavhengig sykdom/steroidintoleranse vil behandling med immunmodulerende medikamenter som azathioprin og 6-mercaptopurin kunne være hensiktmessig. Dette er midler som er lite egnet og har relativt svak dokumentasjon ved behandling av aktiv colitt, også da det tar tid (opptil 12 uker) å oppnå effekt. Immunmodulerende medikamenter er vist å ha effekt på vedlikeholdsbehandling ved å forebygge tilbakefall samt å ha steroidsparende effekt (10, 11). Intoleranse for immunmodulerende medikamenter er ikke uvanlig og manifisterer seg gjerne i oppstartsfasen hvor pasientene må følges nøye blant annet med jevnlige blodprøver. Risiko for langtidsbivirkninger gjør at indikasjonen bør revurderes i forløpet. Metotrexat er ikke anbefalt til behandling av ulcerøs colitt.

Tabell 2. Truelove and Witts kriterier for alvorlig colitt (5).

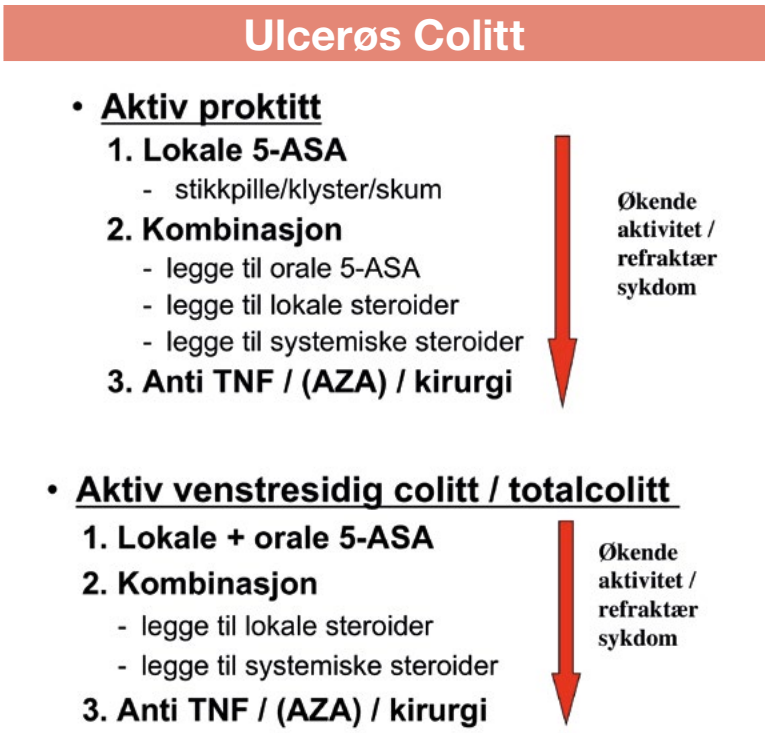
- 6 eller flere blodige defekasjoner per dag i tillegg til:
- anemi (Hb < 75% av normalt
- tachycardi (puls > 90)
- febrilia (> 37,8 °C)
- SR > 30 eller CRP > 30.

Antibiotika har ingen plass i behandlingen av ulcerøs colitt med mindre det er fare for translokasjon av mikrober ved en svært syk tarm.

I en tid med stadig nye medikamenter og behandlingsalternativer er det grunn til å minne om Truelove og Witts klassiske kriterier for identifisering av alvorlig colitt (tabell 2) (5) som stadig har vist seg å være gjeldene. Disse pasientene skal hospitaliseres, og de skal raskt gis høydose steroider parenteralt (man bør ikke vente på mikrobiologi svar), og kirurgi bør vurderes fortløpende og er spesielt aktuelt ved fravær av respons innen få døgn. I enkelte slike tilfeller vil det kunne være indisert med anti-TNF (antistoffer mot tumor nekrose faktor alfa), eventuelt cyclosporin som akuttbehandling, men resultatene på kort sikt og hva gjelder tarmbevarende effekt på lengre sikt har så langt vært usikre.

Figur 2 gir en oversikt over aktuell behandling av *aktiv* ulcerøs colitt ut i fra utbredelse og aktivitet.

Mb. Crohn:
Luminal sykdom:
Systemiske steroider er godt dokumenter ved behandling av aktiv sykdom hvor opptil 80% går i remisjon sammenliknet med cirka 35%



Figur 2: Oversikt over aktuell behandling av *aktiv* ulcerøs colitt etter utbredelse og sykdomsaktivitet. Preparat i parantes: usikker indikasjon. AZA: azathioprin; anti-TNF: antistoffer mot tumor nekrose faktor alfa.

ved placebo (12). Budesonide har vesentlig mindre bivirkninger enn tradisjonelle steroider på grunn av "first pass" metabolisme i leveren, og har vist effekt ved mild grad av ileo-cøkal sykdom (3). Heller ikke ved Crohns sykdom har man kunnet vise effekt av steroider ved vedlikeholdsbehandling, likevel blir budesonide brukt en del ved langtidsbehandling.

Effekten av 5-ASA ved Crohn colitt er fortsatt omstridt, noe som reflekteres av at 5-ASA ikke er anbefalt i European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) guidelines (3) i motsetning til britiske og amerikanske retningslinjer, hvor de fremdeles er anbefalt. Uansett virker effekten å være marginal, men mange velger å forsøke behandling da de har lite/få alvorlige bivirkninger. Effekten av immunmodulerende medikamenter er bedre studert ved Mb Crohn enn ved UC, og hovedtyngden av dokumentasjonen som foreligger gjelder bruk av azathioprin/6-mercaptopurin, og i noe mindre grad metotrexat. Det foreligger relativt godt dokumentert effekt av azathioprin ved aktiv Crohns sykdom, der en metaanalyse av 8 randomiserte kontrollerte studier viste remisjon hos 54% versus 33% i placebogruppen med number needed to treat (NNT) på 5; tilsvarende tall ved vedlikeholdsbehandling var 71% versus 55% og NNT 6 (13). Effekten av metotrexat er generelt noe svakere.

Antibiotika er mye brukt ved Crohns sykdom til tross for svak dokumentasjon. Det synes å være dokumentert noe effekt for metronidazole og ciprofloxacin, men i ECCO guidelines anbefales antibiotika kun brukt ved septiske komplikasjoner (3). Antibiotika kan også være indisert ved bakteriell overvekts. Endelig nevnes at gallesyrebinder kan være indisert hos pasienter som opplever gallesyre indusert diare etter ileo-cøkal resek-sjon på grunn av Crohns sykdom.

Figur 3 gir en oversikt over aktuell behandling av *aktiv* luminal Morbus crohn ut i fra utbredelse og aktivitet.

Fistulerende sykdom:

Medisinsk behandling av fistulerende sykdom er generelt dårlig dokumentert og i stor grad konsensusbasert. Et generelt prinsipp er å redusere inflammasjon i fistlenes tilgrensende slimhinne. Det forligger noe dokumentasjon på effekt av antibiotika som mitronidazol samt ciprofloxacin. Videre viser metaanalyser effekt av azathioprin med respons hos cirka 50% sammenliknet med rundt 25% ved placebobehandling (14).

Anti-TNF

Tumor nekrose faktor-α (TNF-α) er et viktig proinflammatorisk cytokin ved inflammatorisk tarmsykdom (IBD). Ved såkalt biologisk behandling benyttes antistoffer som binder seg til og dermed nøytraliserer TNF-α (anti-TNF), og dette er vist å ha effekt ved en rekke inflammatoriske tilstander. Infliximab (Remicade) og adalimumab (Humira) er foreløpig de to registrerte medikamentene på det norske markedet som er godkjent for behandling av både Mb. Crohn og ulcerøs colitt. Anti-TNF-behandling anses indisert ved moderat eller alvorlig inflammatorisk tarmsykdom der adekvat medisinsk behandling med 5-ASA, steroider og/eller immunmodulerende behandling har gitt utilstrekkelig effekt eller alvorlige bivirkninger, og der kirurgi heller ikke synes hensiktsmessig (15). Effekten av anti-TNF varierer noe i de ulike kontrollerte studiene, men som en tommelfingerregel kan man hevde at initial respons finnes hos i overkant av 2/3 av IBD-pasientene, og at 1/3 går i remisjon (16). Imidlertid taper mange pasienter effekt over tid (16). Dokumentasjonen og effekten synes å være noe bedre ved Mb Crohn enn ved ulcerøs colitt.

I randomiserte kontrollerte studier beskrives det bivirkningsrater som ved placebo, men observasjonsstudier fra vanlig klinisk praksis har etter hvert vist økt risiko for blant annet alvorlige infeksjoner, hudreaksjoner og infusjonsreaksjoner (16).

I tillegg hersker en viss uro hva gjelder risiko for potensielle langtidsbivirkninger, ikke minst hepatosplenisk T-celle lymfom som er observert hos noen titalls yngre menn på verdens-

Crohns sykdom

- **Aktiv ileo-cøkal crohn**
  - **1. Budesonide**
    - ved mild sykdom
    - (5-ASA omstridt)
  - **2. Systemiske steroider**
    - perorale / i.v.
  - **3. Anti-TNF / IM / kirurgi**
    - ved: - hyppige tilbakefall
      - dårlige prognostika
      - multifokal sykdom

Økende aktivitet / refraktær sykdom

- **Aktiv colon crohn**
  - **1. Systemiske steroider**
    - + evt. 5- ASA?
      - lokale/perorale
    - + evt. lokale steroider
  - **2. Anti-TNF / IM / kirurgi**
    - ved hyppige tilbakefall

Økende aktivitet / refraktær sykdom

- **Aktiv utbredt tynntarms crohn**
  - bør behandles tidlig / raskt
    - alvorlige konsekvenser
  - **1. Systemiske steroider**
  - **2. Anti-TNF / IM / kirurgi**
    - isolerte stenoser
      - kirurgi / blokking

Økende aktivitet / refraktær sykdom

- **Aktiv crohn i øvre GI-tract**
  - bør behandles tidlig / raskt
    - alvorlige konsekvenser
  - **1. Systemiske steroider**
    - + evt. proton pumpe hemmer
  - **2. Anti-TNF / IM / kirurgi**

Økende aktivitet / refraktær sykdom

Figur 3: Oversikt over aktuell behandling av *aktiv* luminal Crohns sykdom etter utbredelse og sykdomsaktivitet. IM: immunmodulerende medikamenter (azathioprin / 6-mercaptopurin / metotrexat); anti-TNF: antistoffer mot tumor nekrose faktor alfa.

basis som har brukt kombinasjon av anti-TNF og azathioprin. I en observasjonsstudie fra St. Olavs Hospital hvor man studerte 83 Crohn pasienter som hadde fått minst en dose anti-TNF i løpet av en tiårs periode fant man at ¼ av pasientene seponerte behandlingen på grunn av uteblivelse eller tap av effekt, mens ¼ seponerte på grunn av bivirkninger (17). To av fire dødsfall observert i løpet av studieperioden var vurdert å være relatert til bruk av anti-TNF ●

Referanser

1. Moum B, Vatn MH, Ekbom A et al.. Incidence of ulcerative colitis and indeterminate colitis in four counties of southeastern Norway, 1990-93. A prospective population-based study. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists. Scand J Gastroenterol. 1996;31:362-6.
2. Moum B, Vatn MH, Ekbom A et al.. Incidence of Crohn's disease in four counties in southeastern Norway, 1990-93. A prospective population-based study. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists. Scand J Gastroenterol. 1996;31:355-61.
3. http://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/ecco-guidelines
4. Ho GT, Chiam P, Drummond H et al.. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24:319-30.
5. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J. 1955;2:1041-8.
6. Bebb JR, Scott BB. How effective are the usual treatments for ulcerative colitis? Aliment Pharmacol Ther. 2004;20:143-9.
7. Sandborn WJ, Regula J, Feagan BG et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800-mg tablet) is effective for patients with moderately active ulcerative colitis. Gastroenterology. 2009;137:1934-43.
8. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M et al.. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. Gastroenterology 2007;132:66.
9. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ et al.. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2011;106:601-16.
10. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC et al.. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2011;106:630-42.
11. Adler DJ, Korelitz BI. The therapeutic efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. Am J Gastroenterol. 1990;85:717-22.
12. Malchow H, Ewe K, Brandes JW et al.. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. Gastroenterology 1984;86:249-66.
13. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK et al.. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009.
14. Pearson DC, May GR, Fick GH et al.. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. Ann Intern Med. 1995;123:132-42.
15. Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av TNF-α hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi. IS-1474. Oslo: Sosial- og helsedepartementet, 2008.
16. Martinsen TC, Herter R, Dybdahl JH et al.. Bruk av TNF-α-antistoff ved inflammatorisk tarmsykdom. Tidsskr Nor Laegeforen. 2010;130:273-7.
17. Riis A, Martinsen TC, Waldum HL et al.. Clinical experience with infliximab and adalimumab in a single-center cohort of patients with Crohn's disease. Scand J Gastroenterol. 2012;47:649-57.

Humira «Abbott»

Immunsuppressivt middel.

ATC-nr.: L04A B04

INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning *40 mg/0,8 ml:* *Hver ferdigfylte penn/sprøyte og hvert hetteglass inneh.:* Adalimumab 40 mg, mannitol, sitronsyremonohydrat, natriumsitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 80, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.1 **Indikasjoner:** *Revmatoid artritt:* I kombinasjon med metotreksat: Behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter når responsen på andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler inkl. metotreksat ikke har vært tilstrekkelig. Behandling av alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt hos voksne som ikke tidligere er behandlet med metotreksat. Adalimumab kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller når behandling med metotreksat ikke er egnet. Gitt i kombinasjon med metotreksat har adalimumab vist seg å redusere progresjonshastigheten av den strukturelle leddskaden, målt ved røntgenundersøkelser, og å forbedre den fysiske funksjon. *Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt:* I kombinasjon med metotreksat: Behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos barn og ungdom 4-17 år som har respondert utilstrekkelig på et eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Adalimumab kan gis som monoterapi i tilfelle intoleranse mot metotreksat eller når fortsettelse av behandling med metotreksat ikke er hensiktsmessig. Adalimumab er ikke studert hos barn <4 år. *Psoriasisartritt:* Behandling av aktiv og progredierende psoriasis artritt hos voksne når responsen på tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler ikke har vært tilfredstillende. Adalimumab har vist å redusere progresjonshastighet av perifer leddskade, målt ved røntgen, hos pasienter med polyartikulære, symmetriske undergrupper av sykdommen, og å forbedre fysisk funksjon. *Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt):* Behandling av voksne med alvorlig aktiv Bekhterevs sykdom som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell terapi. *Crohns sykdom:* Behandling av alvorlig aktiv Crohns sykdom hos pasienter som ikke har respondert på en fullstendig og adekvat behandling med et kortikosteroid og/eller et immunsuppressivt legemiddel, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slik behandling. *Ulcerøs kolitt:* Behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos voksne som har hatt utilstrekkelig respons på konvensjonell behandling, inkl.kortikosteroider og 6-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA), eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger. *Psoriasis:* Behandling av moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis hos voksne pasienter som ikke har respondert på eller har kontraindikasjon til, eller er intolerante overfor andre systemiske terapier, inkl. ciklosporin, metotreksat eller PUVA. **Dosering:** Under behandling med adalimumab bør annen samtidig terapi (f.eks. kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler) være optimalisert. Adalimumab administreres som subkutan injeksjon. *Behandlingsopphold:* Gjenopptak av behandling etter et opphold på 70 dager eller lenger vil føre til lik klinisk respons og sikkerhetsprofil som før oppholdet. ***Voksne:*** *Revmatoid artritt:* Anbefalt dose er 40 mg gitt hver 2. uke. Det bør fortsettes med metotreksat under behandling med adalimumab. Under monoterapi, kan noen pasienter som opplever redusert respons på preparatet ha nytte av en doseøkning til 40 mg adalimumab hver uke. *Doseopphold:* Et doseopphold kan være nødvendig, f.eks. før operasjon eller hvis alvorlige infeksjoner oppstår. Tilgjengelige data viser at reintroduksjon med adalimumab etter et opphold på 70 dager eller lenger vil føre til samme klinisk respons og sikkerhetsprofil som før oppholdet. *Psoriasisartritt og Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt):* Anbefalt dose er 40 mg gitt hver 2. uke. *Crohns sykdom:* Anbefalt induksjonsregime er 80 mg initialt (ved uke 0) etterfulgt av 40 mg fra uke 2. Ved behov for rask behandlingsrespons kan følgende doseringsregime brukes: 160 mg i uke 0 (dosen kan gis som 4 injeksjoner i løpet av 1 dag eller 2 injeksjoner pr. dag i 2 påfølgende dager), og 80 mg i uke 2. Risikoen for bivirkninger er høyere ved sistnevnte doseringsregime. Anbefalt dose etter induksjonsbehandling er 40 mg s.c. hver 2. uke. I løpet av vedlikeholdsbehandling kan kortikosteroider gradvis seponeres iht. kliniske retningslinjer. Enkelte pasienter som opplever redusert respons kan ha nytte av en økning i doseringsintervall til adalimumab 40 mg hver uke. *Ulcerøs kolitt:* Anbefalt induksjonsregime er 160 mg ved uke 0 (dosen kan gis som 4 injeksjoner i løpet av 1 dag eller som 2 injeksjoner pr. dag i 2 påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg ved uke 2. Etter induksjon er anbefalt dose 40 mg s.c. hver 2. uke. I løpet av vedlikeholdsbehandling kan kortikosteroider gradvis seponeres iht. kliniske retningslinjer. Enkelte pasienter som opplever en reduksjon i respons, kan ha nytte av en økning i doseringsintervall til adalimumab 40 mg hver uke. Tilgjengelig data tyder på at klinisk respons vanligvis oppnås innen 2-8 ukers behandling. Behandling bør ikke fortsette hos pasienter som ikke responderer i løpet av denne tiden. *Psoriasis:* Anbefalt dose til voksne er initialt 80 mg s.c. etterfulgt av 40 mg s.c. etter 1 uke, og deretter 40 mg hver 2. uke. Behandling over 16 uker bør nøye overveies hos pasienter som ikke responderer innen denne perioden. ***Eldre:*** Det er ikke nødvendig med justering av dosen. ***Barn og ungdom:*** *Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt: 4-12 år:* Anbefalt dose 24 mg/m^2 kroppsoverflate til maks. 40 mg s.c. hver 2. uke. Injeksjonsvolumet velges basert på pasientens høyde og vekt:

Høyde (cm)	Total kroppsvekt (kg) 10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0,2	0,3	0,3	0,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
90	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	-	-	-	-	-	-	-
100	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	-	-	-	-	-
110	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	-	-
120	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
130	-	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7
140	-	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8[1]
150	-	-	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8[1]	0,8[1]
160	-	-	0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8[1]	0,8[1]	0,8[1]	0,8[1]
170	-	-	-	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8[1]	0,8[1]	0,8[1]	0,8[1]	0,8[1]
180	-	-	-	-	0,6	0,7	0,7	0,8[1]	0,8[1]	0,8[1]	0,8[1]	0,8[1]	0,8[1]

[1] Maks. enkeldose er 40 mg (0,8 ml).[2]

13-17 år: 1 dose på 40 mg hver 2. uke, uavhengig av kroppsoverflate. Klinisk respons oppnås vanligvis innen 12 uker. Fortsettelse av behandlingen hos pasienter som ikke responderer innen denne perioden bør skje med forsiktighet. *Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon:* Erfaring mangler. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for et eller flere av innholdsstoffene. Aktiv tuberkulose eller annen kraftig infeksjon som sepsis, samt opportunistiske infeksjoner. Moderat til alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III/IV). **Forsiktighetsregler:** Pasienter som tar TNF-antagonister er mer mottagelige for alvorlige infeksjoner. Nedsatt lungefunksjon kan øke risikoen for infeksjoner. Derfor må pasienter overvåkes nøye med henblikk på mulige infeksjoner, deriblant tuberkulose, før, under og etter behandling med adalimumab. Da eliminasjon av adalimumab kan ta opptil 4 måneder, bør overvåking fortsette ut denne perioden. Behandling bør ikke innledes hos pasienter med aktive infeksjoner, inkl. kroniske eller lokaliserte infeksjoner, før infeksjonene er under kontroll. Hos pasienter som har vært utsatt for tuberkulose eller har reist i områder hvor det er høy risiko for tuberkulose eller endemiske mykoser, som histoplasmose, koksidiomykose eller blastomykose, skal nytte og risiko avveies før start av behandlingen. Pasienter som utvikler en ny infeksjon i løpet av behandlingen bør overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisering. Dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis bør adalimumab seponeres og passende behandling med antimikrobielle eller antimykotiske legemidler startes inntil infeksjonen er under kontroll. Legen bør utvise varsomhet i forbindelse med bruk av adalimumab til pasienter som har hatt gjentatte infeksjoner eller som har underliggende lidelser som predisponerer for infeksjoner, inkl. samtidig bruk av immunsuppressive legemidler. Alvorlige infeksjoner, inkl. sepsis, pga. bakterielle, mykobakterielle, invasive sopp-, parasitt-, virus- og andre opportunistiske infeksjoner, som listeriose, legionellose og pneumocystose er rapportert. Andre alvorlige infeksjoner inkl. pneumoni, pyelonefritt, septisk artritt og septikemi er sett i kliniske studier. Sykehusinnleggelse eller fatale følger assosiert med infeksjoner er rapportert. Tilfeller av tuberkulose er rapportert. De fleste tuberkulosetilfellene er ekstrapulmonale, dvs. disseminerte. Alle pasienter må vurderes med henblikk på både aktiv og latent tuberkuløs infeksjon før behandling med adalimumab innledes. Behandling skal ikke innledes ved diagnostisert aktiv tuberkulose. Hvis latent tuberkulose mistenkes, bør lege, ekspert på tuberkulose, konsulteres. Hvis inaktiv/latent tuberkulose diagnostiseres må nødvendig behandling for latent tuberkulose startes med antituberkuloseprofylakse, før behandling med adalimumab begynner og iht. lokale retningslinjer. Hos pasienter som har flere eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose og har en negativ test for latent tuberkulose, bør antituberkuloseterapi vurderes før start av behandling med adalimumab. Bruk av antituberkuloseterapi bør også vurderes før oppstart med adalimumab, hos pasienter med tidligere latent eller aktiv tuberkulose, dersom tilstrekkelig behandling ikke kan bekreftes. Noen pasienter som tidligere har vært behandlet for latent eller aktiv tuberkulose har utviklet aktiv tuberkulose under behandling med adalimumab. Pasienten bør instrueres om å oppsøke medisinsk hjelp ved tegn/symptomer (f.eks. vedvarende hoste, vekttap, lavgradig feber) på tuberkuløs infeksjon under eller etter behandling med adalimumab. Opportunistiske infeksjoner, inkl. invasive soppinfeksjoner er observert hos pasienter som behandles med adalimumab. Disse infeksjonene er ikke konsekvent blitt gjenkjent hos pasienter som tar TNF-antagonister, noe som har ført til forsinkelser av hensiktsmessig behandling, noen ganger med fatale følger. Hos pasienter som utvikler symptomer som feber, malaise, vekttap, svette, hoste, dyspné og/eller lungeinfiltrat eller andre alvorlige og systemiske sykdommer med eller uten samtidig sjokk, bør en invasiv soppinfeksjon mistenkes og behandling med adalimumab avbrytes omgående. Reaktivering av hepatitt B har forekommet hos pasienter som behandles med TNF-antagonister, og som er kroniske bærere av viruset (dvs. overflateantigen positive). Noen tilfeller var fatale. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før start av behandling med adalimumab. For pasienter som testes positiv for hepatitt B-infeksjon, anbefales det å konsultere en lege med ekspertise på behandling av hepatitt B. HBV-bærere som krever behandling med adalimumab bør overvåkes nøye mht. sykdomstegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandlingen, og flere måneder etter avsluttet behandling. Adalimumab bør seponeres hos pasienter som utvikler HBV-reaktivering og effektiv antiviralterapi med passende støttebehandling bør startes. TNF-antagonister er i sjeldne tilfeller satt i sammenheng med oppblussing eller forverring av kliniske symptomer og/eller radiografisk indikasjon på demyeliniserende sykdom, inkl. multippel sklerose i sentralnervesystemet og perifer demyeliniserende sykdom, inkl. Guillain-Barrés syndrom. Forskrivende lege bør utvise varsomhet ved bruk til pasienter med tidligere eksisterende eller nylig oppståtte demyeliniserende sykdommer i det sentrale/perifere nervesystemet. Beskyttelseshetten over sprøytespissen inneholder naturgummi (lateks). Dette kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner hos pasienter som er sensitive for lateks. Mulig risiko for utvikling av lymfomer, leukemi og andre maligniteter kan ikke utelukkes. Sjeldne tilfeller av hepatosplenisk T-cellelymfom hos pasienter behandlet med adalimumab er identifisert. Denne sjeldne typen av T-cellelymfom har meget aggressivt sykdomsforløp og er vanligvis fatal. Den potensielt økte risikoen ved samtidig bruk av azatioprin eller 6-merkaptopurin og adalimumab bør vurderes varsomt. Alle pasienter, særlig de med en tidligere omfattende immunsuppressiv terapi eller psoriasispasienter med en tidligere PUVA-behandling, bør undersøkes for nærvær av ikke-melanom hudkreft, før eller under behandling med adalimumab. TNF-antagonister skal brukes med forsiktighet til KOLS-pasienter og storrøykere med økt risiko for maligniteter, pga. risiko for maligniteter. Alle pasienter med ulcerøs kolitt som har økt risiko for dysplasi eller kolonkarsinom (f.eks. pasienter med langvarig ulcerøs kolitt eller primær skleroserende kolangitt), eller som har en forhistorie med dysplasi eller kolonkarsinom, bør regelmessig screenes for dysplasi før terapi initieres og gjennom hele sykdomsforløpet. Evalueringen skal omfatte koloskopi og biopsi etter lokale anbefalinger. Sjeldne tilfeller av pancytopeni inkl. aplastisk anemi er rapportert med TNF-antagonister. Alle pasienter bør rådes til øyeblikkelig å søke medisinsk hjelp hvis de utvikler tegn og symptomer på bloddyskrasier (f.eks. vedvarende feber, bloduttredelser, blødninger, blekhet) under behandling med adalimumab. Seponering av behandling med adalimumab bør vurderes hos pasienter med bekreftet signifikante hematologiske abnormaliteter. Samtidig administrering av levende vaksine anbefales ikke, da data mangler. Det anbefales at pasienter med polyartikulær juvenil idiopatisk artritt vaksineres fullstendig i tråd med gjeldende vaksinasjonsveiledninger før behandling startes. Ved samtidig bruk av en TNF-antagonist har det vært observert forverret kongestiv hjertesvikt og økt mortalitet pga. kongestiv hjertesvikt. Det bør utvises varsomhet ved bruk av adalimumab hos pasienter med lett hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Behandlingen skal seponeres hos pasienter som utvikler nye eller forverrede symptomer på kongestiv hjertesvikt. Videre behandling med adalimumab skal stoppes dersom pasienten utvikler symptomer på lupuslignende syndrom og er positiv for antistoffer mot dobbelkjedet DNA. Alvorlige infeksjoner er observert ved samtidig bruk av anakinra og etanercept (TNF-antagonist), uten å gi tilleggseffekt sammenlignet med etanercept alene. Lignende bivirkninger kan også forekomme ved kombinasjonen av anakinra og andre TNF-antagonister. Kombinasjonen av adalimumab og anakinra anbefales derfor ikke. Kombinasjonen av adalimumab og abatacept anbefales ikke pga. økt risiko for infeksjoner, inkl. alvorlige infeksjoner, sammenlignet med TNF-antagonister alene, uten økt klinisk nytte. Begrenset erfaring med kirurgiske inngrep hos pasienter behandlet med adalimumab. Under operasjon skal pasienten følges nøye opp mht. infeksjoner, og nødvendige tiltak må iverksettes. Manglende respons på behandling av Crohns sykdom kan indikere en vedvarende fibrotisk striktur som kan kreve kirurgisk behandling. Alvorlige infeksjoner forekommer oftere hos pasienter >65 år behandlet med adalimumab enn hos pasienter <65 år. Noen av dem fatale. Man skal være særlig oppmerksom på risiko for infeksjoner ved behandling av eldre. **Graviditet/ Amming:** *Overgang i placenta:* Bruk under graviditet anbefales ikke. Kvinner i fruktbar alder anbefales sterkt å benytte hensiktsmessig prevensjon under behandlingen og fortsette å bruke det i minst 5 måneder etter siste behandling. *Overgang i morsmelk:* Ukjent. Amming skal unngås i minst 5 måneder etter siste behandling. **Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10):* Blod/lymfe: Leukopeni (inkl. nøytropeni og agranulocytose), anemi. Gastrointestinale: Abdominal smerte, kvalme, oppkast. Hud: Utslett (inkl. eksfoliativt utslett). Infeksiøse: Luftveisinfeksjon (inkl. nedre og øvre luftveisinfeksjon, lungebetennelse, sinusitt, faryngitt, nasofaryngitt og herpesvirus pneumoni). Lever/galle: Stigning i leverenzymer. Muskelskjelettsystemet: Smerter i skjelett og muskulatur. Nevrologiske: Hodepine. Stoffskifte/ernæring: Lipidøkning. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkl. erytem). *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymfe: Trombocytopeni, leukocytose. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, dyspepsi, refluksøsofagitt (GERD), Sjøgrens syndrom. Hjerte/kar: Takykardi, hypertensjon, flushing, hematomer. Hud: Forverring eller nytt tilfelle av psoriasis (inkl. palmoplantar pustular psoriasis), pruritus, urticaria, blåmerker (inkl. purpura), dermatitt (inkl. eksem), onykolyse, hyperhidrose, alopesi. Immunsystemet: Hypersensitivitet, allergier (inkl. sesongbetinget allergi). Infeksiøse: Systemiske infeksjoner (inkl. blodforgiftning, candidiasis og influensa), intestinale infeksjoner (inkl. viral gastroenteritt), hud- og bløtvevsinfeksjoner (inkl. paronyki, cellulitt, impetigo, nekrotiserende fasciitt og Herpes zoster), øreinfeksjoner, orale infeksjoner (inkl. Herpes simplex, oral herpes, tanninfeksjoner), infeksjoner i reproduksjonsorgan (inkl. vulvovaginal soppinfeksjon), urinveisinfeksjoner (inkl. pyelonefritt), soppinfeksjoner. Luftveier: Hoste, astma, dyspné. Muskel-skjelettsystemet: Muskelspasmer (inkl. forhøyet kreatinfosfokinase i blod). Nevrologiske: Parestesier (inkl. hypoestesi), migrene, isjias. Nyre/urinveier: Hematuri, nedsatt nyrefunksjon. Stoffskifte/ernæring: Hypokalemi, forhøyet urinsyre, unormale natriumverdier i blod, hypokalsemi, hyperglykemi, hyperfosfatemi, dehydrering. Svulster/cyster: Godartet svulst, hudkreft unntatt melanom (inkl. Basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom). Undersøkelser: Koagulasjons- og blødningsforstyrrelser (inkl. forlenget aktivert partiell tromboplastintid), positiv test på autoantistoff (inkl. dobbelkjedet DNA), forhøyet laktatdehydrogenase i blod). Øre: Svimmelhet. Øye: Synsforstyrrelser, konjunktivitt. Øvrige: Brystsmerter, ødem, svekket tilhelning. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymfe: Idiopatisk trombocytopenisk purpura. Gastrointestinale: Pankreatitt, dysfagi, ansiktsødem. Hjerte/kar: Arytmi, kongestiv hjertesvikt, hjerteinfarkt, vaskulær arteriell okklusjon, tromboflebitt, aortaaneurisme. Hud: Nattesvette, arrdannelse. Immunsystemet: Sarkoidose. Infeksiøse: Opportunistiske infeksjoner og tuberkulose (inkl. koksidioidomykose, histoplamose og mycobactrium avium kompleks-infeksjon), nevrologiske infeksjoner (inkl. viral meningitt), øyeinfeksjoner, bakterieinfeksjoner, leddinfeksjoner, divertikulitt. Kjønnsorganer/bryst: Erektil dysfunksjon. Lever/galle: Kolecystitt og kolelitiasis, hepatisk steatose, forhøyet bilirubin i blod. Luftveier: Kronisk obstruktiv lungesykdom, interstitiell lungesykdom, pneumonitt, lungeemboli, pleuravæske. Muskel-skjelettsystemet: Rabdomyolyse, systemisk lupus erythematosus. Nevrologiske: Tremor, cerebrovaskulær sykdom, nevropati. Nyre/urinveier: Nokturi. Psykiske: Humørforandringer (inkl. depresjon), angst, søvnløshet. Stoffskifte/ernæring: Dehydrering. Svulster/cyster: Lymfom, solid organneoplasme (inkl. brystkreft, svulst i lunge, svulst i skjoldkjertel), melanom. Øre: Døvhet, øresus. Øye: Blefaritt, hevelse i øye, diplopi. Øvrige: Inflammasjon. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Blod/lymfe: Pancytopeni. Gastrointestinale: Intestinal perforasjon. Hjerte/kar: Hjertestans,. Hud: Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, angioødem, kutan vaskulitt. Immunsystemet: Anafylaksi. Lever/galle: Reaktivering av hepatitt B. Luftveier: Lungefibrose. Nevrologiske: Multippel sklerose, demyeliniseringsforstyrrelser (f.eks. optisk nevritt, Guillain-Barrés syndrom). Muskel-skjelettsystemet: Lupuslignende syndrom. Svulster/cyster: Leukemi. *Etter markedsføring:* Svulster/cyster: Hepatosplenisk T-cellelymfom (HSTCL). *Oppsummering av sikkerhetsprofil:* De mest vanlig rapporterte bivirkninger er infeksjoner (som nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon og sinusitt), reaksjoner på injeksjonsstedet (erytem, kløe, blødning, smerte eller hevelse), hodepine og smerter i skjelett og muskulatur. Alvorlige bivirkninger er rapportert. TNF-antagonister påvirker immunsystemet og kan påvirke kroppens forsvar mot infeksjon og kreft. Fatale og livstruende bivirkninger (inkl. sepsis, opportunistiske infeksjoner og TB), HBV-reaktivering og forskjellige maligniteter (inkl. leukemi, lymfom og HSTCL) er rapportert. Alvorlige hematologiske, nevrologiske og autoimmune reaksjoner er rapportert (inkl. sjeldne tilfeller av pancytopeni, aplastisk anemi, sentrale og perifere demyeliniseringsforstyrrelser og tilfeller av lupus, lupusrelaterte tilstander og Stevens-Johnsons syndrom). **Overdosering/Forgiftning:** Dosebegrensende toksisitet er ikke observert. Høyeste doseringsnivå som har vært undersøkt er multiple intravenøse doser på 10 mg/kg. Se Giftinformasjonens anbefalinger L04A B04 side d. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Selektivt immunsuppressivt middel. Adalimumab er et rekombinant humant monoklonalt antistoff. *Virkningsmekanisme:* Binder seg spesifikt til TNF og nøytraliserer TNFs biologiske funksjon ved å blokkere interaksjonen med TNF-reseptorene p55 og p75 på celleoverflaten. Modulerer også biologiske responser som induseres eller reguleres av TNF, deriblant endringer i mengden av adhesjonsmolekyler som er ansvarlig for leukocyttmigrasjonen (ELAM, VCAM-1 og ICAM-1). *Fordeling:* Distribusjonsvolum: 5-6 liter. *Halveringstid:* Ca. 2 uker. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap ved 2-8°C. Oppbevar sprøyten i ytterembalasjen. Må ikke fryses. **Andre opplysninger:** Leveres både i ferdigfylte penner og ferdigfylte sprøyter klare for bruk samt i hetteglass. Inneholder ikke konserveringsmidler. **Pakninger og priser:** 2 × 0,8 ml (ferdigfylt penn + injeksjonstørk i blister) kr 9554,80. 2 × 0,8 ml (ferdigfylt sprøyte + injeksjonstørk i blister) kr 9554,80. 2 × 0,8 ml (hetteglass) + 1 steril injeksjonssprøyte, 1 nål, 1 hetteglassadapter og 2 injeksjonstørk kr 9554,80. **Sist endret:** 03.04.2012

©2012 Abbott Norge as • Postboks 1 • 1330 Fornebu • Tlf: 815 59 920 • April 2012

Abbott
A Promise for Life

HUMIRA

adalimumab

Remisjon som varer[1,2]

Ved Crohns sykdom[1]

Ved ulcerøs kolitt[1,2] **NYHET!**

– så livet kan gå videre

078-HUM-APR-12. THAU

Referanser: 1. SPC HUMIRA **2.** Sandborn WJ et al. Gastroenterology 2012;142:257–65

HUMIRA er nå godkjent til behandling av moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos pasienter som ikke har tilfredsstillende effekt av, eller som ikke tolererer konvensjonell terapi. HUMIRA har lenge vært godkjent til behandling av aktiv alvorlig Crohns sykdom hos pasienter som ikke har tilfredsstillende effekt av, eller som ikke tolererer annen ikke-biologisk terapi.

©2012 Abbott Norge as • Postboks 1 • 1330 Fornebu • Tlf: 815 59 920 • April 2012

Abbott
A Promise for Life

Stamcellebehandling ved hjertesykdom - hvor står vi?

Siden den første benmargstransplantasjonen for over 50 år siden, har teknologi og kunnskap om stamceller gjort kvantesprang. Regenerativ behandling ved hjelp av celleterapi er de siste par tiår forsøkt i flere organsystemer med til dels lovende resultater. Det har derfor vært knyttet spenning til dette også i hjertet. I denne artikkelen presenteres aktuelle behandlingsindikasjoner og –applikasjoner innen kardiologien.

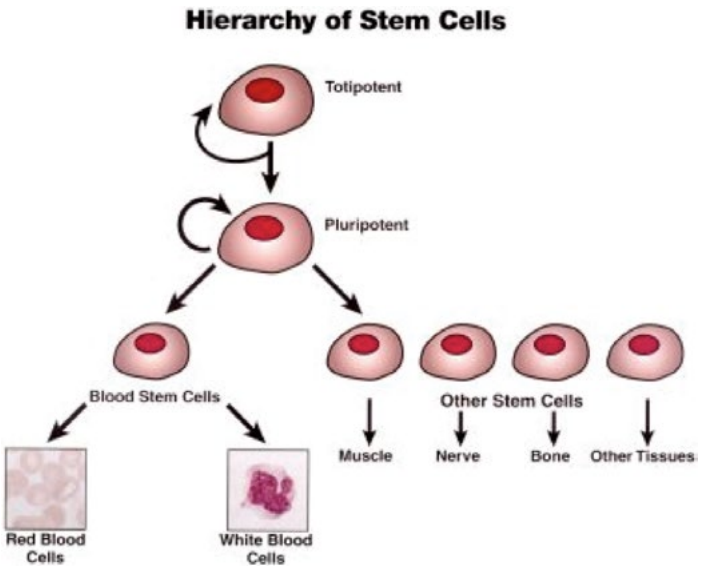
Jan Otto Beitnes. lege i fordypning, PhD. Hjerteultralydseksjonen, Kardiologisk avdeling, OUS Rikshospitalet

Jan Otto Beitnes

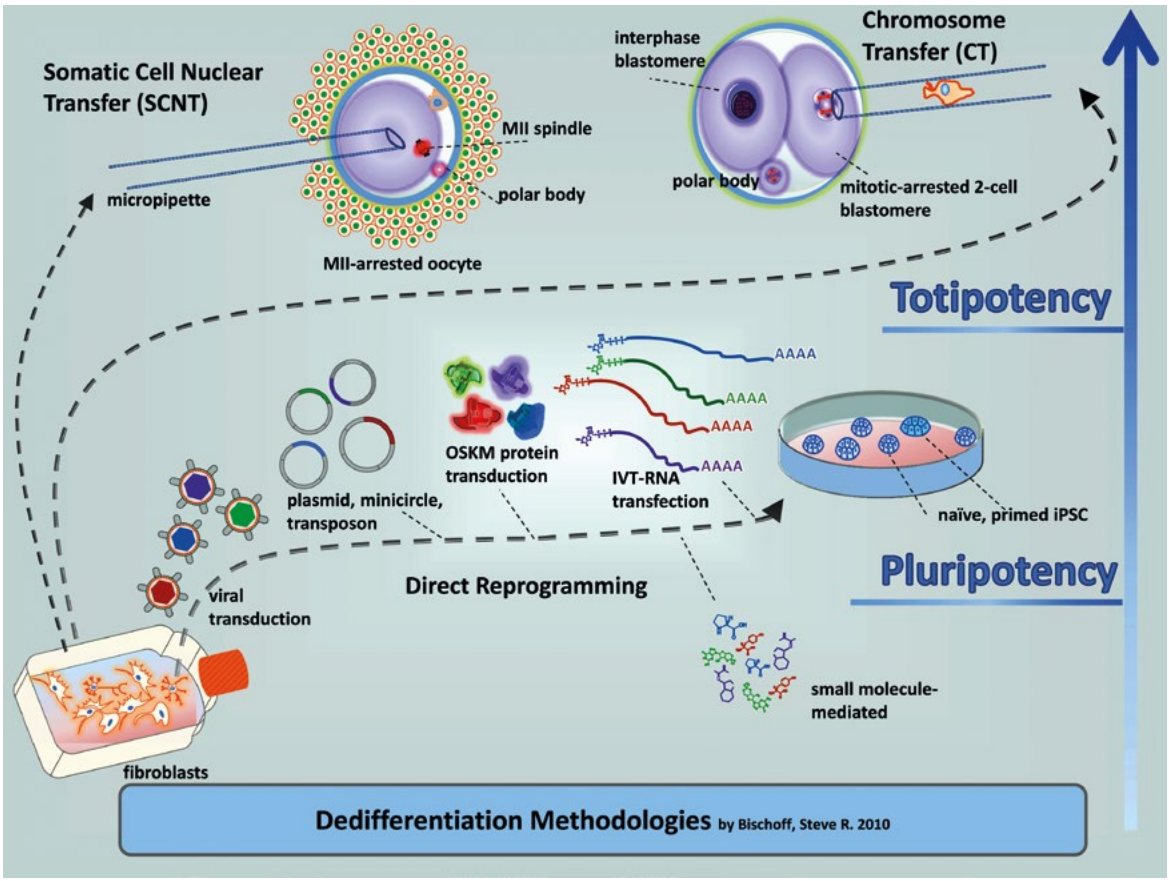
Celletyper

Stamceller kan inndeles hierarkisk basert på differensieringspotensiale (Figur 1), fra den *totipotente* stamcellen i embryonalt morulastadium, via den *pluripotente* stamcellen i embryos indre cellemasse - gjerne kalt embryonal stamcelle (ESC) - til de mer diffensierte stamcellene som også kan høstes fra voksne individer (*adulte stamceller*), så som hematopoietiske stamceller, skjelettmyoblaster, mesenchymale stamceller (MSC), endotel progenitorceller C) og kardiale stamceller. Majoriteten av klinisk kardiologisk stamcelleforskning har vært basert på bruk av mononukleære benmargceller (mBMC). mBMC fremstilles ved benmargsaspirasjon og påfølgende gradientsentrifugering av aspiratet for å isolere den mononukleære cellefraksjonen. Disse cellene er en heterogen blanding av blant annet hematopoietiske stamceller, MSC og mer differensierte benmargceller, slik at kun 1-2 % av mBMC uttrykker overflatemarkører forenlig med stamcelleegenskaper. Noen mellomstore studier er gjennomført med skjelettmyoblaster og ulike varianter av MSC, mens klinisk erfaring med andre celletyper er sparsom. Flere faktorer medvirker til dette, så som vanskelighet med å fremskaffe tilstrekkelig antall celler av god kvalitet, utilstrekkelig dokumentasjon fra prekliniske studier og dermed for svak dokumentasjon av sikkerhet til klinisk bruk.

De adulte stamcellene har et differensieringspotensiale som i stor grad er linjespesifikt, slik at blodceller dennes fra hematopoientske stamceller, og kun kardiale stamceller kan forventes å danne kardiomyocytter. Siden kardiale stamceller er vanskelige å påvise, høste og isolere, og enda vanskeligere å dyrke, ligger det en betydelig utfordring i å generere nytt myokard. Utgangspunktet for den betydelige interesseøkningen rundt kardial stamcelleforskning rundt 2001 var rapporter om at adulte stamceller kunne transdifferensiere. Dette innebar at stamceller fra en cellelinje, i alle fall med de riktige stimuli i det riktige miljø, kunne gi opphav til celler i andre cellelinjer. De tidlige, lovende rapportene hadde sett mBMC danne kardiomyocytter i rikt monn.[1] I ettertid er det bred enighet om at transdifferensiering fra benmargcelle til kardiomyocytt - dersom det forekommer - er meget sjelden og med en frekvens som ikke kan forklare bedring i hjertefunksjon. Det har vært intenst debattert hva disse tidlige observasjonene egentlig



Figur 1: Stamcellehierarkiet. Figuren illustrerer den hierarkiske klassifiseringen av stamcelller. *Bildet er hentet fra: www.chxa.com/what-are-stem-cells/*



Figur 2: Induserte pluripotente stamceller (iPS celler). Med iPS teknikk omprogrammers modne celler fra pasienten til umodne celler med fenotype lik embryonale stamceller. Figuren viser ulike metoder for slik dedifferensiering av celler. *Bildet er hentet fra: Wikipedia/Steve R. Bischoff*

beskrev - så som autofluorescens eller fusjon av celler.[2] Det bør også poengteres at å påvise et hjerte-spesifikt protein som troponin I i cytoplasma *ikke* er synonymt med at cellen har blitt en moden, funksjonell og integrert kardiomyocytt.

De mest udifferensierte stamcellene, som ESC eller induserte pluripotente stamceller, iPS-celler (Figur 2), kan dele seg raskt og differensiere til alle ønskelige celletyper, inklusive kardiomyocytter. Således har disse cellene et mer troverdig potensiale hva angår å regenerere myokard, og dette er overbevisende dokumentert i flere uavhengige prekliniske studier.[3] Disse celletypene har imidlertid flere grunnleggende utfordringer som må løses før de kan benyttes i humane studier. Bruk av embryonale celler er etisk meget kontroversielt, og cellene er allogene - slik at risikoen for rejeksjon er til stede. Videre har både ESC og iPS cellene risiko for at celleveksten kan komme ut av kontroll og danne teratomer. Ved å differensiere cellene in vitro kan man redusere risikoen for neoplasi, men samtidig ofres noe av potensialet for videre proliferasjon.

Administrasjonsmåter

Cellesuspensjonen kan injiseres direkte inn i myokard eller infarktområdet, og ved åpen hjertekirurgi kan dette gjennomføres ved hjelp av en vanlig sprøyte med kanyle. For flertallet av pasienter aktuelle for celleterapi, er det imidlertid ikke indikasjon for samtidig hjertekirurgi. Det er utviklet spesialkatetre for perkutan transendokardiell celleinjeksjon. Injeksjonene kan gjennomføres guidet i et tredimensjonalt posisjoneringssystem etter elektromekanisk mapping av ventrikkelen (NOGA, Myostar system). Ved injeksjon av små volumer (< 0,2 ml) er injeksjonstraumet minimalt, og man oppnår retensjon av en stor andel av de injiserte cellene.[4]

I humane (post-)infarktstudier, har man i stor grad benyttet intracoronar injeksjon av celler. Metoden er teknisk enkel å gjennomføre, siden cellene kan injiseres gjennom et vanlig PCI-kateter. Pasientene kan oppleve angina siden man inflaterer en ballong og stopper coronarflow mens cellene injiseres, men troponinutslipp er sjelden. På tross av "stop-flow" situasjonen vil mange av de injiserte cellene vaskes gjennom coronarsirkulasjonen uten å entre infarktområdet.[5] Intracoronar injeksjon er heller ikke egnet for store og/eller adherende celler, siden man da risikerer vaskulær plugging og no-reflow med alvorlig ischemi.

Celler har også vært injisert retrograd via sinus coronarius, men dette frem-

> Selv om endel studier har vist lovende resultater, foreligger det ikke data som rettferdiggjør bruk av stamceller i klinisk kardiovaskulær rutinebehandling.

står som teknisk avansert uten åpenbare ledsagende fortrinn. Intravenøs infusjon av celler har også vært benyttet, men majoriteten av cellene fanges opp i lungekapillærene, slik at dette ikke er noen effektiv metode for å levere celler til selve hjertet.[6, 7]

Indikasjoner

Man har primært fokusert på erstatning av tapt myokard ved hjerteinfarkt eller hjertesvikt. Ettersom celleterapi synes å stimulere angiogenese, har man også søkt å finne indikasjoner som utnytter dette potensialet. De tre hovedkategoriene av pasienter som kan tenkes å ha størst nytte av stamcellebehandling, er således pasienter med akutt stort hjerteinfarkt eller kronisk hjertesvikt på bakgrunn av svekket systolisk venstre ventrikkelfunksjon, samt pasienter med angina pectoris uten mulighet for ytterligere revaskularisering med PCI eller CABG. Videre kan stamceller tenkes anvendt til en rekke mer tekniske applikasjoner innen hjerte-kar behandling, så som coating av protesematerialer, graft og stenter, samt mer kompliserte vevskonstruksjoner som patcher, klaffer eller biologiske pacemakere.

Hvor langt er man kommet?

Ved akutt hjerteinfarkt har over 1000 pasienter blitt behandlet med intracoronar injeksjon av mBMC. En metaanalyse av mange små og mellomstore studier viser en behandlingseffekt på ca 3 % på venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon, og trend i favør celleterapi på kliniske endepunkter.[8] Kliniske studier med design og styrke til å avklare effekt på harde kliniske endepunkter er så langt ikke gjennomført, men det foreligger konkrete planer og finansiering av en europeisk multisenterstudie med 2000 pasienter. Intravenøs infusjon av allogene MSC ved akutt infarkt har også vist lovende effekter på VV-funksjon og arytmitendens i en studie på 53 pasienter[7], men dette må bekreftes i større, uavhengige studier.

Ved (kronisk ischemisk) hjertesvikt synes det mer fruktbart å injisere cellene direkte i myocard. Skjelettmyoblaster er lagt på hyllen etter at en klinisk studie på 97 pasienter viste økt arytmirisiko uten gevinst på VV-funksjon.[9] mBMC synes å ha begrenset effekt, mens kateterbasert injeksjon av MSC kan gi bedring i både arbeidskapasitet og ejeksjonsfraksjon.[10] Dette må imidlertid også bekreftes i større studier.

Ved no-option angina har en dansk studie vist god effekt på gangdistanse, symptomer og nitroglycerinforbruk etter direkte myocardiell injeksjon av angiogent modifiserte MSC.[11] Studien inkluderte kun 31 pasienter og var ikke placebokontrollert. Den første kliniske studien på autologe stamceller dyrket frem fra hjertebiopsier er nylig publisert, og viser at celleterapi kan redusere infarktstørrelse.[12] Preklinisk forskning på biologiske pacemakere og cellecoatede klaffeproteser pågår, men er så langt ikke introdusert i kliniske forsøk.

Stamcellebehandling i klinisk praksis

Selv om en del studier på relevante indikasjoner har vist lovende resultater, foreligger det ikke data som rettferdiggjør implementering av verken autologe eller allogene stamceller i klinisk kardiovaskulær rutinebehandling. For det store flertallet av pasienter med akutt hjerteinfarkt er prognosen god dersom behandling gjennomføres i henhold til eksisterende guidelines. De nødvendige store, kliniske studiene på harde endepunkter som kreves for å endre guidelines, er så langt ikke gjennomført for noen stamcelleapplikasjon ●

Referanser

1. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. Nature 2001;410:701-705.
2. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H et al. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. Nature 2004;428:664-668.
3. Behfar A, Perez-Terzic C, Faustino RS et al. Cardiopoietic programming of embryonic stem cells for tumor-free heart repair. J Exp Med 2007;204:405-420.
4. Baldazzi F, Jorgensen E, Ripa RS et al. Release of biomarkers of myocardial damage after direct intramyocardial injection of genes and stem cells via the percutaneous transluminal route. Eur Heart J 2008;29:1819-1826.
5. Schachinger V, Aicher A, Dobert N et al. Pilot trial on determinants of progenitor cell recruitment to the infarcted human myocardium. Circulation 2008;118:1425-1432.
6. Lee RH, Pulin AA, Seo MJ et al. Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6. Cell Stem Cell 2009;5:54-63.
7. Hare JM, Traverse JH, Henry TD et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2009;54:2277-2286.
8. Martin-Rendon E, Brunskill S, Doree C et al. Stem cell treatment for acute myocardial infarction. Cochrane Database Syst Rev 2008;CD006536.
9. Menasche P, Alfieri O, Janssens S et al. The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. Circulation 2008;117:1189-1200.
10. Bartunek J, Wijns W, Dolatabadi D et al. C-CURE multicenter trial: lineage specified bone marrow derived cardiopoietic mesenchymal stem cells for treatment of ischemic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2011;57:E200.
11. Friis T, Haack-Sorensen M, Mathiasen AB et al. Mesenchymal stromal cell derived endothelial progenitor treatment in patients with refractory angina. Scand Cardiovasc J 2011;45:161-168.
12. Makkar RR, Smith RR, Cheng K et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. Lancet 2012;379:895-904.

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

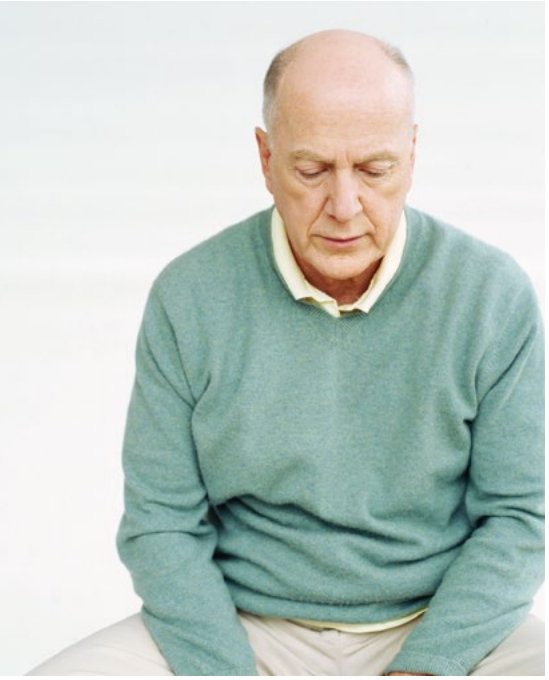


Foto: Raymond Patrick/Getty Images

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

Hvordan opplever yngre leger sin arbeidssituasjon?

Richard Heitmann, LIS, Gastromedisinsk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø; Erik Olsen, Monica Bivol, Stephen Hewitt

Richard Heitmann

Sammendrag

Bakgrunn. Tidligere studier har vist at leger i indremedisinske fag og yngre leger generelt har noe lavere jobbtilfredshet enn andre leger. Vi ville undersøke hvordan leger i spesialisering (LIS) i indremedisin opplevde sin arbeidssituasjon.

Materiale og metode. Et spørreskjema ble i januar 2012 sendt ut til landets LIS i indremedisin. Skjemaet inneholdt spørsmål om hvordan legene opplevde ulike sider ved sin arbeidssituasjon, deres syn på det indremedisinske utdanningsløpet og et spørsmål om generell jobbtilfredshet. 366 av omlag 600 LIS (58%) svarte. 55% var kvinner.

Resultater. 66% svarte at de var tilfredse eller svært tilfredse med jobbsituasjonen som helhet. Jobbtilfredsheten var høyere for menn (73%) enn for kvinner (59%). 10% hadde fast stilling, 19% oppga adekvat støtte i akuttmottak, 18% hadde veiledning minst en gang hver 5. uke, 44% oppga mangler ved prosedyreopplæring. Fast stilling, støtte i akuttmottak, grad av veiledning og opplæring i prosedyrer var også assosiert med jobbtilfredshet.

Fortolkning. LIS i indremedisin uttrykte en jobbtilfredshet som svarer til andre undersøkelser i Norge. Undersøkelsen bekrefter kjønnsforskjeller i arbeidssituasjonen også for LIS i indremedisin, og jobbtilfredsheten var knyttet til flere jobbrelaterte faktorer vi antok var viktige for LIS. Bedre organisering av opplæringen og flere faste stillinger kan gi mer tilfredse leger.

Bakgrunn

Det er tidligere hevdet at jobbtilfredsheten blant leger er synkende (1). Flere undersøkelser i Norge har vist en høy og stabil jobbtilfredshet som synes å være på linje med den øvrige befolkningen (2-4). Nylenna og Aasland viste imidlertid i sin studie av forskjellige typer yrkesaktive leger i Norge at leger i indremedisinske fag var blant de legene med lavest jobbtilfredshet, og yngre leger og kvinner var minst tilfredse (2). En studie publisert i 2009 viste at yngre norske leger hadde en noe lavere generell livstilfredshet enn tilsvarende grupper ikke-leger i befolkningen (5).

”Norske Yngre Indremedisinere” (NYI) ble opprettet høsten 2011 og er en fagmedisinsk forening for leger i spesialisering (LIS) i indremedisin. Et tidlig definert mål var å kartlegge hvordan legene opplevde sin arbeidssituasjon. Det ble derfor besluttet å utføre en egen spørreundersøkelse. Så vidt vi vet er dette den første undersøkelsen som publiseres om hvordan LIS i indremedisin opplever sin arbeidssituasjon.

Materiale og metode

I januar 2012 ble det sendt ut et spørreskjema (vedlegg 1) som tok for seg utdanningskandidatenes bakgrunn, arbeidsforhold, læringsmiljø, holdninger til dagens utdanningsregler og generell jobbtilfredshet. Spørsmålene hadde kategoriserte svaralternativer av ”muliple choice”- typen. Det var også et åpent felt med mulighet til å komme med kommentarer. Generell jobbtilfredshet ble rapportert med svaralternativene: 1: svært lite tilfreds, 2: lite tilfreds, 3: nøytral, 4: tilfreds og 5: svært tilfreds.

Vi brukte Questback som elektronisk plattform for utsendelse av den anonymiserte spørreundersøkelsen. Det ble informert om at resultatene ville bli publisert. 366 LIS svarte på spørreundersøkelsen. Etter medlemslisten til Yngre legers forening finnes det omkring 600 LIS i indremedisin, noe som gir en svarprosent på 58%. Vi tviler imidlertid på at vi nådde alle LIS med spørreundersøkelsen, og den reelle prosenten som svarte på undersøkelsen kan slik godt være høyere. 18 ble ekskludert da de oppga at de ikke lenger var ansatt som LIS ved en indremedisinsk avdeling. Av de 348 inkluderte legene var 192 kvinner (55%). 29% av disse oppga at de jobbet ved et lokalsykehus, 19% ved et sentral- eller regionsykehus og 52% ved et universitetssykehus.

Svarene ble registrert og analysert ved hjelp av statistikkprogrammet SPSS (versjon 20). Resultatene presenteres generelt med prosentandeler, men også med skalerte verdier for generell jobbtilfredshet. Vi tillot oss å bruke khikvadrattest for å vurdere om observerte forskjeller kan representere reelle forskjeller mellom grupper. For jobbtilfredshet ble svarene tilfreds og svært tilfreds kategorisert sammen i en gruppe og sammenlignet med en sammenslått gruppe av de tre andre svaralternativene. Forskjellene ble vurdert signifikante ved p-verdier $< 0,05$. Forskjeller i jobbtilfredshet ble også vurdert etter konfidensintervaller.

Resultater

Svarprosenter etter type sykehus

Tabell 1 viser prosentvis svarfordeling for ulike spørsmål og type sykehus. 66% svarte at de var tilfreds eller svært tilfreds i sin jobbsituasjon. På universitetssykehusene fikk færre leger regelmessig veiledning og betaling for tilfeldig overtid. LIS på lokalsykehus var i større grad ansatt i faste stillinger, men legene her fikk i mindre grad tatt ut tid til faglig fordypning og færre ville fjerne dagens krav om indremedisinsk hovedspesialitet for grenspesialister. Ved sentral- og regionsykehus hadde legene i større grad fri før vakant nattevakt

uten trekk i lønn. Det var ganske like forhold sykehusene imellom når det gjaldt prosedyreopplæring.

Jobbtilfredshet

Tabell 2 viser gjennomsnittsverdier for jobbtilfredshet etter kjønn, sykehustype og ulike spørsmål om arbeidsforhold. Menn var mer tilfredse med jobben enn kvinner, og LIS med faste stillinger var mer tilfredse enn de med vikariater av ulike lengder. Grad av støtte i travle akuttmottak, grad av veiledning og mulighet til å drøfte vanskelige problemstillinger var også assosiert med jobbtilfredshet. Jobbtilfredshet syntes også assosiert med prosedyreopplæring, og noe mindre sikkert i forhold til tid til fordypning.

Kjønn og arbeidsforhold

Figur 1 illustrerer svarfordeling for ulike jobbrelaterte spørsmål hos menn og kvinner. Flere menn enn kvinner var tilfreds med jobbsituasjonen, og menn hadde oftere fast stilling. Flere kvinner rapporterte at de måtte ta initiativ for å få opplæring i prosedyrer, og de oppga i mindre grad å få adekvat støtte i akuttmottak. Blant kvinner fant vi også en sammenheng mellom jobbtilfredshet og det å få veiledning, støtte i akuttmottaket og opplæring i prosedyrer man ikke behersket. Blant menn fant vi tilsvarende, bortsett fra at veiledning ikke var assosiert med jobbtilfredshet, mens betaling for tilfeldig overtid var forbundet med jobbtilfredshet.

Indremedisin som hovedspesialitet

88% av legene oppga at de ønsket å bevare krav om indremedisin som hovedspesialitet for grenspesialister. Tabell 3 kan tale for at et slikt synspunkt var assosiert med større grad av jobbtilfredshet.

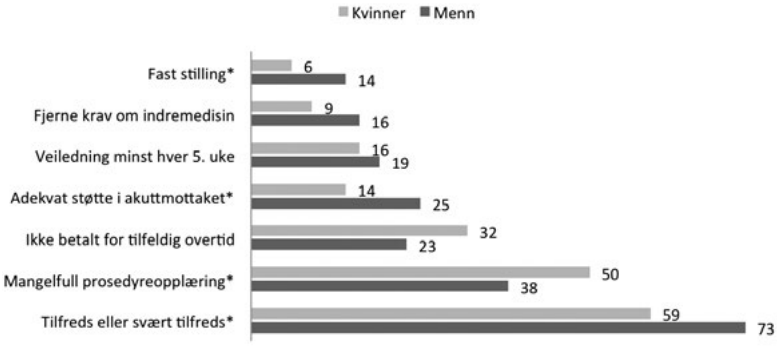
Tilbakemeldinger

Den kvalitative delen av spørreundersøkelsen ble besvart av 79 leger (23%). Mange fortalte om høyt arbeidspress med hyppige, lange vakter, ubetalt overtid og bekymring rundt det å ikke ha fast jobb. Flere uttrykte at arbeidsgiver burde ta mer ansvar for utdanningsløpet med å legge bedre til rette for tid til formell veiledning, strukturert opplæring i prosedyrer og tid til faglig fordypning. ”Opplæringen er alltid tilfeldig og på eget initiativ”, ”mesteparten av tiden går med til produksjon”, ”alt for lite supervisjon og evaluering” var tilbakemeldinger som gikk igjen. Hverdagen opplevdes av enkelte som ”kaotisk og hektisk” grunnet stadige omstillinger. Flere mente også at forskning burde få en mer sentral plass i utdanningen.

Tabell 1. Fordeling av svarprosent (%) etter type sykehus.

Spørsmål	Universitets-sykehus (n=180)	Sentral- og regionsykehus (n=66)	Lokalsykehus (n=102)	Alle (n=348)
Tilfreds med jobben	61	68	73	66
Fast stilling[1]	2	9	24	10
Må selv ta initiativ for opplæring i prosedyrer	45	41	45	44
Gode rutiner for støtte i akuttmottaket	23	14	14	19
Får alltid tid til faglig fordypning[1]	29	27	12	24
Veiledning minst hver 5. uke[1]	10	32	22	18
Utreder kun primærårsaken til innleggelsen	36	32	20	30
Fjerne krav om indremedisin[1]	17	12	4	12
Får ikke betalt for tilfeldig overtid[1]	52	20	22	37
Fri på dagtid før vakant nattevakt uten trekk i lønn[1,2]	69	83	60	70
Regelmessige plenumsmøter for faglig diskusjon	68	58	55	62

[1]P < 0,05. [2]Leger som oppga hjemmevakt/passiv nattevakt ble ekskludert.



Figur 1. Prosentmessig svarfordeling (%) etter kjønn.

Diskusjon

LIS i indremedisin uttrykte i denne spørreundersøkelsen at det fortsatt gjenstår en del for å få fullt gjennomslag for anbefalt veiledning og støtte i spesialiseringen. Undersøkelsen viste også at slike forhold samt ansettelsesforhold var assosiert med jobbtilfredshet. Vi fant også viktige kjønnsforskjeller.

Tabell 2. Gjennomsnittlig score for jobbtilfredshet hos 348 yngre leger i indremedisin etter kjønn, sykehus og ulike arbeidsforhold

	n=	Jobbtilfredshet[1] Gjennomsnitt (95% KI)
Totalt	348	3,75 (3,66-3,84)
Kjønn		
Kvinner	192	3,63 (3,51-3,74)
Menn	156	3,91 (3,77-4,05)
Arbeidssted		
Universitetssykehus	180	3,64 (3,52-3,77)
Regionsykehus	66	3,88 (3,66-4,10)
Lokalsykehus	102	3,86 (3,70-4,02)
Type stilling		
Fast stilling	34	4,15 (3,90-4,39)
Tidsbegrenset fast stilling	156	3,76 (3,64-3,87)
Vikariat av ulik varighet	158	3,67 (3,51-3,82)
Støtte i travelt akuttmottak		
Gode rutiner	65	4,26 (4,08-4,44)
Gode rutiner, men følges ikke opp	125	3,82 (3,69-3,96)
Nei, liten forståelse for denne type utfordring oppover i systemet	158	3,49 (3,35-3,62)
Grad av veiledning		
Minst hver 5. uke	61	4,03 (3,85-4,21)
En gang hver 6.-12. uke	86	3,70 (3,53-3,87)
Sjeldnere enn hver 12. uke	201	3,69 (3,57-3,82)
Prosedyreopplæring av uerfaren lege		
Ja, grundig etter sjekkliste	9	4,11 (3,51-4,71)
Ja, men noe ad-hoc	185	4,01 (3,89-4,12)
Nei, må selv ta initiativ	154	3,43 (3,29-3,56)
Tatt ut tid til fordypning		
Alltid	83	4,06 (3,89-4,23)
Noen ganger	241	3,67 (3,56-3,77)
Aldri	24	3,54 (3,09-3,99)
Bevare dagens spesialiststruktur		
Ja	218	3,81(3,69-3,92)
Ja, men korte ned utdanningen	87	3,72(3,55-3,90)
Nei, fjerne krav om indremedisin	43	3,54(3,25-3,82)
Regelmessige plenumsmøter		
Ja	216	3,88 (3,77-4,00)
Nei, men får hjelp hvis jeg spør	121	3,60 (3,46-3,73)
Nei, føler meg ofte alene	10	2,91 (2,21-3,61)

[1] skala fra 1 (svært lite tilfreds) til 5 (svært tilfreds)

Kommentarer til resultatene

Resultatene fra spørreundersøkelsen viste en generell jobbtilfredshet for LIS i indremedisin på nivå med studien til Nylenna og Aasland publisert i 2010, og som omfattet 319 leger i indremedisinske fag (2). I denne studien hadde man et utkomme fra svært lite tilfreds til svært tilfreds fordelt på totalt syv mulige kategorier. For leger innen indremedisin fant de en gjennomsnittlig score på 5,13, mens gjennomsnittlig score var 5,30 blant leger i sin alminnelighet. Gjennomsnittlig score i vår undersøkelse på 3,75 baserer seg på ett spørsmål om generelt opplevd arbeidstilfredshet med fem svaralternativer. Når vi justerer for ulikhetene i de to skalaene, finner vi et svært godt sammenfall i svar for jobbtilfredshet.

En kvinneandel på 55% er på nivå med andelen leger i denne alderen generelt. Vi ble noe overrasket over at kun 10% av legene hadde fast ansettelsesforhold, sett i lys av at dette nå er blitt et satsingsområde for Legeforeningen. Å være kvinne og å ha et usikkert ansettelsesforhold slo også begge negativt ut i forhold til jobbtilfredshet. Spørsmål rundt utdanningsmessige forhold som veiledning generelt, oppfølging i forbindelse med prosedyrer og gode rutiner i akuttmottak viste mindre tilfredsstillende svar enn forventet. Slike faktorer slo også signifikant ut når vi sammenlignet med grad av jobbtilfredshet. Vi kjenner ikke til andre studier som har kartlagt jobbtilfredsheten i forhold til innholdet i arbeidshverdagen innen indremedinske fag i Norge.

Betraktninger og mulige forklaringer rundt jobbtilfredshet

Flere forhold syntes assosiert med jobbtilfredsheten til yngre leger innen indremedisin. Våre funn peker på at utdanningsmessige forhold, som går på støtte og oppfølging i læringssituasjonen, og ved håndtering av vanskelige situasjoner, synes å ha betydning i en slik sammenheng. Mangelfull opplæring i prosedyrer er tidligere rapportert for leger i utdanning (6,7), og det er vist at grundig introduksjon og systematisk opplæring gjør legene bedre forberedt til å mestre medisinske utfordringer (8). Et systematisk introduksjonsprogram blant nyansatte LIS ved barneavdelinger viste også å gi høyere jobbtilfredshet (9). Veiledning som pedagogisk verktøy får stadig større betydning i medisinsk utdanning på alle nivåer, og for LIS i indremedisin anbefales veiledning 1-2 ganger per måned (10). I en amerikansk studie fra 2010 laget man et nytt utdanningsopplegg for leger under utdanning i indremedisin med tettere oppfølging fra spesialister, noe som

Tabell 3. Syn på indremedisinsk hovedutdanning og rapportert jobbtilfredshet (%) hos 348 leger i spesialisering i indremedisin.

Bevare indremedisinsk hovedspesialitet?[1]	Tilfreds		Nøytral eller lite tilfreds		Totalt
	n	%	n	%	n
Bevare dagens ordning	149	68	69	32	218
Bevare hovedspesialitet, redusere lengdekrav	58	67	29	33	87
Fjerne krav om hovedspesialitet	21	49	22	51	43

[1] P<0,05

resulterte i mer tilfredse leger og økt tid til generelle utdanningsaktiviteter (11).

Det indremedisinske faget ser ut til å ha god oppslutning blant våre kommende grenspesialister. Våre funn kan tyde på at leger med et positivt syn på hovedspesialiteten har større grad av jobbtilfredshet. En tolkning kan være at en helhetsbetraktning påvirker jobbopplevelsen under pasientoppfølgingen i en positive retning.

Styrke og begrensninger

Denne spørreundersøkelsen omfatter en relativt stor andel av norske LIS i indremedisin og inneholder spørsmål som ble vurdert å være av betydning spesielt for leger i denne rollen. Derfor bør resultatene være av interesse. En mulig svakhet ved undersøkelsen er bruken av et ikke-validert spørreskjema. Et viktig spørsmål er også hvorvidt de som svarer avviker fra de som ikke svarer. En svarprosent på 58% er på nivå med en rekke andre større undersøkelser. De som ikke svarer har hyppigere ugunstige faktorer som dårligere sosioøkonomi. Kan hende at de legene som føler seg mest "overarbeidet" følte mindre overskudd til å besvare skjemaet, men det kan også hende at leger med dårligere trivsel med dette endelig fikk anledning til å uttrykke sin misnøye. Vi valgte å skille mellom tre forskjellige kategorier sykehus, men spesielt skillet mellom "større sentral- eller regionsykehus" og "universitetssykehus" er problematisk. Endringer i sykehusstrukturen har endret tradisjonelle og etablerte skillelinjer, tidligere sentralsykehus har fått status som universitetssykehus og funksjonsnivået på enkelte sykehus er endret som en konsekvens av funksjonsfordeling. Det ble altså opp til den enkelte å definere sitt eget sykehus.

Konklusjon

Norske LIS i indremedisin har en jobbtilfredshet som svarer til andre undersøkelser. Flere forhold var av betydning for jobbtilfredsheten, blant annet kjønn og stillingstype. Legene rapporterte om svakheter ved veiledning og opplæring i prosedyrer, og om mangelfull støtte i travle akuttmottak – i en slik grad at vi mistenker at dette primært representerer systemsvikt. Studien viser at flere undersøkelser trengs for å kartlegge arbeidssituasjonen til LIS. Ut i fra våre resultater vil vi tro at flere faste stillinger og bedre organisering av opplæringen har potensial til å gi mer tilfredse leger ●

Litteratur

1. Zuger A. Dissatisfaction with medical practice. N Engl. J Med 2004; 350:69-75
2. Nylenna M, Aasland O.G. Jobbtilfredshet blant norske leger. Tidsskr Nor Legeforen 2010; 130:1028-31
3. Nylenna M, Guldbrandsen P, Førde R et al. Unhappy doctors? A longitudinal study of life and job satisfaction among Norwegian doctors 1994-2002. BMC Health Serv Res 2005; 5:44.
4. Nylenna M, Guldbrandsen P, Førde R et al. Job satisfaction among Norwegian general practitioners. Scand J Prim Health care 2005; 23:198-202.
5. Tyssen R, Hem E, Gude T et al. Lower life satisfaction in physicians compared with a general population sample, Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2009; 44:47-54.
6. Rosendahl K, Aasland OG. Aslaksen A et al. Hvordan er det å være utdanningskandidat i radiologi?. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120:2289-92.
7. Bjerkeset O, Romild U, Haugdahl H et al. Evaluering av turnustjenesten i sykehus. Tidsskr Nor Legeforen 2011; 131: 824-7.
8. Levy R, Anwar RA. Orientation program for emergency medicine residents. JACEP 1979; 8: 77 – 80.
9. Klingenberg C, Skadberg B. Hvordan blir nyansatte leger tatt i mot på barneavdelingene? Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 2105-8.
10. http://legeforeningen.no/Emner/Andre-emner/Spesialistutdanning/Spesialisering/veiledning-av-leger-i-spesialisering/
11. McMahon G.T, Katz J.T, Thorndike M.E et al. Evaluation of a Redesign Initiative in an Internal-Medicine Residency. N Engl J Med 2010; 362: 1304-1311.

Vedlegg 1

Spørreskjemaet

1. Er du for tiden ansatt som lege i spesialisering ved en indremedisinsk avdeling?
a) Ja b) Nei

2. Kjønn
a) Mann b) Kvinne

3. Hvor jobber du?
a) Lokalsykehus b) Større sentral- eller regionsykehus c) Universitetssykehus

4. Din nåværende stilling – fast stilling eller vikariat?
a) Fast tidsubegrenset stilling b)Fast, tidsbegrenset stilling c) Vikariat < 3 mnd d) Vikariat 3-6 mnd e) Vikariat 6-12 mnd f) Vikariat > 12 mnd

5. I dag må man være spesialist i generell indremedisin for å bli godkjent grenspesialist. Er dette en fornuftig organisering?
a) Ja, det er viktig med bred faglig bakgrunn, også for grenspesialister b) Ja, men utdanningsløpet i indremedisin kunne vært kortet ned 1-2 år c) Nei, dagens utdanningsløp tar for lang tid, burde vært erstattet med 4-5 årig "gren- spesialisering" med innslag av relevant indremedisinsk praksis/kurs i forhold til aktuelle gren.

6. Leger i spesialisering har krav på tid til faglig fordypning. Får du tatt ut den fordypningen som du har krav på?
a) Alltid b) Noen ganger c) Aldri

7. Hvor ofte har du satt av tid til formell veiledning?
a) En gang hver 1-2 uke b) En gang hver 3.-5. uke c) En gang hver 6.-12. uke d) Sjeldnere

8. Ved indremedisinske avdelinger legges det ofte inn pasienter med flere problemstillinger. Hvordan håndteres dette ved din avdeling?
a) Vi utreder kun den primære årsaken til innleggelsen og overlater resten til fastlegen b) Vi utreder ofte nye sykdomsmomenter c) Vi utreder kun den primære årsaken til innleggelsen, og henviser selv til eventuell videre utredning

9. Når legen er uerfaren – gis det opplæring i prosedyrer?
a) Ja, grundig opplæring, teoretisk og praktisk etter sjekkliste b) Ja, men med noe ad-hoc preg c) Nei, man må selv ta initiativ

10. Hvis det er veldig mye å gjøre i akuttmottaket, finnes det rutiner for å håndtere dette mtp. midlertidig styrking av bemanningen?
a) Ja, skriftlige rutiner, bemanningen styrkes raskt og effektivt b) Ja, men følges ikke opp, blir ofte stående alene c) Nei, oppover i systemet er det liten forståelse for denne type utfordring

11. Ved min avdeling har vi regelmessige plenumsmøter hvor vi kan legge frem interessante pasienter eller utfordrende problemstillinger ("problempasienten")
a) Ja, det stemmer, dette er nyttig hvis man f.eks. "står fast" i utredningen av en pasient b) Nei, men får hjelp hvis jeg spør c) Nei, føler meg ofte alene om vanskelige problemstillinger

12. Jeg får alltid betalt for tilfeldig overtid
a) Ja, selvfølgelig b) Ja, men bare etter avtale med nærmeste leder i hvert enkelt tilfelle c) Nei, ikke betalt overtid, men vi kan avspasere likt antall timer d) Ho,ho,ho - dere er festlige!

13. I Arbeidsmiljøloven står det at det i utgangspunktet ikke kan avtales kortere arbeidsfri periode enn 8 timer i løpet av 24 timer. Ved vakant nattevakt – trekkes du i lønn ved fri før vakt?
a) Ja, hvis vi ikke jobber på dagen trekkes vi i lønn b) Nei, men må jobbe inntil 8 timer før vakt c) Nei, vi har fri på dagtid før vakant nattevakt, uten trekk i lønn d) Gjelder ikke meg, har passiv vakt/hjemmevakt

14. Totalt sett, hvordan trives du som ansatt lege i spesialisering ved en indremedisinsk avdeling?
1: Svært lite tilfreds 2: Lite tilfreds 3: Nøytral 4: Tilfreds 5: Svært tilfreds

Norsk Cardiologisk Selskap - sprek ungdom på 43 år med faglige og organisatoriske ambisjoner

Legeforeningen opprettet spesialiteten hjertesykdommer i 1965. Fire år senere ble Norsk Cardiologisk Selskap (NCS) stiftet. Fra 1975 ble hjertesykdommer en grenspesialitet i indremedisin. I mars 2012 hadde NCS vel 600 medlemmer, hvorav 385 var spesialister i hjertesykdommer.

Stein Samstad, leder, Norsk Cardiologisk Selskap

Stein Samstad

Organisering

Norsk Cardiologisk Selskap har hatt en jevn og god utvikling der et sterkt faglig engasjement er motoren i utviklingen. Et geografisk bredt sammensatt styre har god støtte i arbeidsgruppene innen hjertesvikt, ekkokardiografi, invasiv kardiologi, hjerterytmefeil og voksne med medfødte hjertefeil. Kvalitetsutvalget legger ned et grundig arbeid med gjennomgang av nye retningslinjer fra vår europeiske paraplyorganisasjon, European Society of Cardiology (ESC). Samarbeidet med ESC er godt og flere norske kardiologer har sentrale posisjoner i så vel ledelse som flere undergrupper av ESC. NCS deltar også i et nettverk mellom de Nordisk-Baltiske søsterorganisasjonene.

Tilrettelegging av faglig og vitenskapelig aktivitet

I de første årene var vitenskapelige kveldsmøter i Oslo kjernen i vitenskapsformidling i miljøet. Etter hvert er møteaktiviteten organisert i landsomfattende møter, fra i år som et vårmøte og et høstmøte. Vårmøtet har sitt utspring i miljøet i Vestnorsk Cardiologisk Forening. De siste 15 årene har møtet alternert mellom våre universitetsbyer. De lokale organisasjonskomiteene er ansvarlige for det faglige programmet, mens "ESC-NCS-joint session", helsepolitisk sesjon og årsmøtet i NCS er faste innslag. Høstmøtet er en nyskapning der det tidligere vintermøtet og ekkokardiografimøtet er slått sammen. Høstmøtet har ambisjoner om å være et bredt anlagt oppdateringsmøte i forhold til fagutvikling. Arbeidsgruppene i NCS deltar som ansvarlige for det faglige programmet. I tillegg vil tradisjonen med samling av våre stipendiater og unge forskere dagen før hovedmøtet, forskningsdagen, bli brakt videre fra vintermøtene. NCS deltar årlig med to foredrag på Norsk indremedisinsk forenings høstmøte.

Publikasjoner

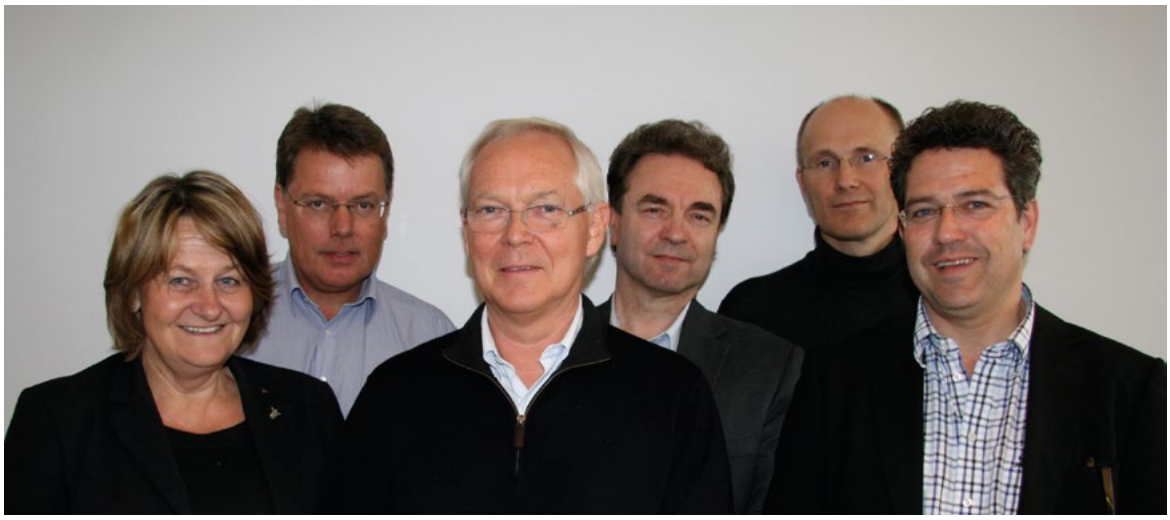
Tidsskriftet Hjerteforum, - "et organ for Norsk Cardiologisk Selskap" - , har i år 25-års jubileum og er mer vitalt enn noen gang. Hjerteforum fikk status som godkjent publiseringskanal for vitenskapelige publiseringer i 2010. Kvaliteten og den faglige bredden i Hjerteforums artikler var avgjørende for denne anerkjennelsen. Dette innebærer at publiserte artikler gir økonomisk uttelling og meritt for forfatterne tilsvarende publikasjoner i Tidskrift for Den norske legeforening. Hjerteforum har 4 årlige utgaver på 150 -200 sider i et opplag på ca 1000 eksemplarer. Hjerteforum utgir i tillegg supplementer med spesialtemaer om Kardiologiske metoder, Hjerteinfarktbehandling, Førerkortforskriftene m.m. Hjerteforum er også mye benyttet som kanal for distribusjon av medisinske doktorgradsavhandlinger innen kardiologi. Fra 1999 har Hjerteforum vært tilgjengelig på vårt nettsted, *www.hjerte.no*.

Norsk hjertemedisins historie, - Det norske hjerte - , ble utgitt på Universitetsforlaget i 2007. Boken gir en samlet fremstilling av diagnostikk, behandling og fagets utvikling fra en sped begynnelse tidlig i forrige århundre fram til utgivelsen. Boken gir en bred fremstilling av hjertemedisinens fremvekst i et nasjonalt og globalt perspektiv. Det norske hjerte foreligger i pdf-format på *www.hjerte.no*.

Nettstedet har i løpet av det siste året blitt en del av legeforeningens nettverksportal, og nettstedet har ambisjoner om å bli et naturlig oppslagssted for faglige temaer med utgangspunkt i arbeidsgruppenes aktivitet og med lenker til anerkjente faglige nettverk. Opplysninger om møteaktivitet, referater fra styremøter med mer vil også finnes her.

Utviklingen av faget som grunnlag for endret praksis

Milepælene i kardiologi er mange og tydelige. Fagets utvikling har i stor grad påvirket behandlingen av våre pasienter. Utviklingen av undersøkelsesmetodene har bidratt til økt forståelse av hjertesykdommer og deres forløp. Diagnostikk basert på invasive målinger ga god innsikt i patofysiologiske forhold. Dette dannet kunnskapsbasen som muliggjorde utviklingen av ikke-invasive metoder slik de nå anvendes i daglig klinisk arbeid. Bedre billeddiagnostikk og muligheten til blodstrømsmålinger i sirkulasjonsapparatet ble et viktig



Styret i NCS. Fra venstre: Cecilie Risøe (sist avgåtte leder), Alf Inge Larsen (nestleder), Stein Samstad (leder), Kjell Vikenes (styremedlem), Henrik Schirmer (vararepresentant) og Dan Atar (kasserer).

fundament i seleksjonen av pasienter til behandlingsforsøkene i de store randomiserte, dobbelblinde multisenterstudiene. Disse studiene ga kunnskap om effekt av nye medikamenter og behandlingsprinsipper og danner nå grunnlaget for den kunnskapsbaserte behandlingen av hjertesvikt. Om ikke lenge vil et ultralydapparat i lommeformat være like naturlig å benytte som et stetoskop ved den kliniske undersøkelsen både i akuttmottaket og på sengepostene. I den andre enden av det billeddiagnostiske utstyrsspektret finnes utviklingen av forbedrede ultralydmetoder som en del av forskningsfronten. Internasjonalt kan vi nå se en tilnærming mellom forskjellige billeddiagnostiske metoder i kardiologi, en utvikling som nokså sikkert vil gi økt diagnostisk presisjon ved uavklarte tilstander.

Den faglige utviklingen med invasiv behandling av kransåresykdommer, i særlig grad akutt PCI-behandling av hjerteinfarkt med ST-elevasjon, har bidratt til betydelig bedret resultat for den enkelte pasient i form av mindre omfattende infarktskade. Retningslinjer for behandling av disse pasientene har ført til bedret pasientbehandling og endret pasientlogistikk. Lokalsykehusene som var førstelinje i spesialistbehandlingen av disse pasientene er nå i hovedsak en formidler av funn i prehospitale EKG-opptak fra ambulansen. Ved mistanke om eller påvist ST-elevasjonsinfarkt bringes pasienten direkte til PCI-senter for akuttbehandling. Invasive elektrofysiologiske undersøkelser og ablasjonsbehandling av arytmier i tillegg til avansert pacemaker- og ICD-behandling bidrar til også symptomlindring og bedret overlevelse i et betydelig større omfang enn tidligere. Spranget i tilnærming til pasientens sykdomstilstand kan være enormt. Det kan strekke seg fra genetisk kartlegging til mekanisk støtte av hjertets pumpefunksjon i påvente av transplantasjon. Om dette ikke er hverdagen i behandlingen av våre pasienter, er det like fullt en del av det diagnostiske og terapeutiske register vi i dag kan spille på og som bidrar til å strekke grensen for det muliges kunst.

Medisinske registre

Norsk Cardiologisk Selskap har i en årrekke argumentert for opprettelsen av personidentifiserbare helseregistre. Gleden er stor over at Hjerte-Karregisteret nå er opprettet og satt i drift. Slike kvalitetsregistre er uten tvil et offentlig ansvar og NCS har med entusiasme overdratt sine assosierte registre til helseforetakene. Vi ser fram til å se nytteverdien av registrene i forhold til forskning og behandling.

Trender og veien videre

Den omfattende teknologiske utviklingen og volumet av pasienter som tilbys behandling, stiller store krav til videre- og etterutdanning av kardiologer. Dette er en utvikling som har akselerert de siste årene og som ventes ytterligere å forsterke seg de nærmeste årene. NCS har gjennom en årrekke forsøkt å påvirke kravet til spesialistutdanningen med sterkere fokus på tidsbruk og nytteverdi i senere praksis. Vi ønsker at talentfulle kolleger kan få sin utdanning i forhold til krevende laboratorieferdigheter eller avansert billeddiagnostikk tidligere enn nå. Heller ikke i vårt fag bedres evnen til å tilegne seg fingerferdighet med alderen. I Europa skjerpes kravene til de ferdigheter som skal beherskes, og utdanningstiden som skal til for å bli hjertespesialist på europeisk nivå antas å øke. Nasjonalt er behovet for hjertespesialister økende og NCS vil fortsette arbeidet for at hjertemedisin blir en hovedspesialitet der akutt indremedisin inngår som en del av utdanningsløpet for å opprettholde generell medisinsk vaktkompetanse. ”Grenutdanningen” for fremtidige kardiologer vil naturlig være innenfor elektrofysiologi, invasiv kardiologi eller avansert billeddiagnostikk ●

Styret i Norsk Cardiologisk Selskap for perioden 2011-2013:

Stein Samstad, leder
Alf Inge Larsen, nestleder
Kristina Haugaa, sekretær
(permitert fra styret i 2012)
Dan Atar, kasserer
Kjell Vikenes, styremedlem
Terje Steigen, styremedlem
(permitert høst 2011 og vår 2012)
Cecilie Risøe, sist avgåtte leder
Henrik Schirmer, vararepresentant

FaMe konferanse 27. mars 2012

Konferanse for fagmedisinske foreninger ble holdt 27 mars, og det var et godt oppmøte med fullsatt sal. Konferansen ble åpnet av presidenten i Den norske legeforening, Hege Gjessing og temaene for dagen var kvalitet og etterutdanning. Landstyret til FaMe hadde møte etter konferansen.

Erik Olsen, styremedlem, Norsk Indremedisinsk Forening

Erik Olsen

Kvalitet

Ole Tjomsland fra Nasjonalt senter for kunnskapssenter for helsetjenester snakket om reinnleggelser som kvalitetsindikator. Han diskuterte hvorvidt reinnleggelser var et godt eller dårlig målepunkt, og viste til de mest suksessfulle sykehusene i USA, hvor dette brukes som indikator og prosentandelen reinnleggelser var blitt redusert betraktelig. Sykehus som ikke klarte å oppnå forventede mål for kvalitet fikk økonomiske sanksjoner mot seg.

Hvordan utarbeide gode retningslinjer var et tema som ble presentert av Per Olav Vandvik, Kunnskapssenteret/ Sykehuset Innlandet. Hans hovedbudskap var at gode retningslinjer som lar seg bruke lokalt er avgjørende, men at de helst bør utarbeides sentralt. Å utarbeide retningslinjer er svært ressurskrevende. Retningslinjer må bygge på de beste artiklene. Utfordringen er hvem som skal velge ut hvilke artikler som er de beste innenfor hvert enkelt fagområde, som jo er viktig for å få god oppslutning om de aktuelle retningslinjene.

Elektronisk pasientjournal ble også omtalt av Tomas Nordheim Alme fra DIPS. DIPS har avtale med 3 av fire helseregioner. Opprinnelig ble systemet utviklet for andre typer organisasjoner enn sykehus, men idag er hele 75 norske sykehus kunder hos DIPS.

Han kunne introdusere neste generasjon DIPS, DIPS Arena. Ett problem med DIPS hittil, har vært at de har en endringstid på 2 år. Han mente at leger var lite flinke til å gi tilbakemelding om nødvendige endringer, og at de i liten grad bidrar i de prosessene som styrer endringene. Noen helseregioner har derfor workshops for leger i regi av DIPS for å bli bedre.

DIPS genererer også mye dobbelt, trippel og kvadruppelføring av dokumentasjon, f.eks medisinlister. Dagens versjon inneholder mye fritekst, og det er vanskelig å få ut relevante data. Fremtidens DIPS tar derfor sikte på å inneholde mindre fritekst. Det kan da lettere bli mulig å hente ut informasjon direkte, for eksempel ved arbeid med kvalitetsregistrering.

Etterutdanning og resertifisering

Morten Selle leder arbeidsgruppen som skal utrede alle sider og aspekter ved legespesialistenes etterutdanning og resertifisering. Gruppen jobber også med å få en oversikt over internasjonal utvikling. De er opptatt av å kartlegge mulighetene, og gjør dette ved hjelp av fagmedisinske foreninger. Arbeidsgruppen skal redegjøre for resultatet i mai 2013.

Etterutdanningen av leger i Europa er uoversiktlig. Rundt halvparten av europeiske land har obligatorisk etterutdanning. I noen land er det et myndighetskrav, mens det i andre land er et profesjonskrav eller arbeidsgiverkrav. I gjennomsnitt har etterutdanningen en syklus på 4 år. Sanksjonene for mangelfull etterutdanning er varierende mellom landene, og kan være i form av økonomisk karakter eller lisenstap. Hvilket myndighetsorgan som overvåker resertifisering og sanksjoner varierer også.

Norge bruker Nederland som eksempel, hvor de har hatt en resertifisering fra 1932. Manglende resertifisering fører til at legen mister spesialistgodkjenningen og må arbeide under supervisjon fra en kollega. I arbeidskontraktene er dette spesifisert, og man mister derfor jobben som godkjent spesialist.

I Skandinavia er det motstand mot obligatorisk telling av poeng i videreutdanningen. Man ønsker heller en faglig istedenfor en nasjonalt forankret resertifisering. Danmark er et land hvor det har vært godt tilrettelagt for videreutdanning med økonomisk kompensasjon. I følge Selle har England et mer omfattende system, hvor leger blant annet blir revalidert av pasienter og kolleger. Her er kravet om etterutdanning forankret både i jus og etikk, et krav som også finnes for flere yrkesgrupper.

Tilretteleggingen for etterutdanning har et lite definert rammeverk fra helseforetakene sin side. Det er en stor variasjon angående rettigheter, for eksempel om en lege skal eller kan få fri, hvor mange dager, og om man må bytte vakter selv.

Bortfallet av støtte fra legemiddelindustrien merkes allerede. Det er vanskelig å spesifisere hvilken sum dette dreier seg om, men man ser for seg noe i størrelsesorden 50-100 millioner kroner. Slikt er ikke tatt inn i budsjettene. Dessuten er utdanningsfondene presset, med økende utgifter og mindre inntekter. Det er derfor planlagt en undersøkelse for å få bedre oversikt over etterutdanningsaktiviteter, hvordan disse gjennomføres og holdningener til resertifisering.

Det synes å være enighet om at deltakelse på internasjonale kurs og kongresser er viktig. Økonomi er kommet frem som en hovedårsak til å mange ikke deltar på både nasjonal og internasjonal etterutdanning. Tid er den viktigste begrensningen for lesing og fordypning, forskning eller praktisk ferdighetstrening.

Dersom helseforetakene skal være økonomisk ansvarlige, vil det bli spørsmål om hvilke kongresser og kurs hver enkelt lege skal delta på. Skal målet være å opprettholde individuell kompetanse, eller utvikle kompetanse etter helseforetakene sine ønsker? ●

Indremedisinsk Høstmøte

1 - 2. november 2012

Radisson Blu Scandinavia Hotell. Holbergs plass, Oslo

Første helg i november finner årets viktigste møte i norsk indremedisin sted. Hold av dagene nå!

Årets tema: Akutt indremedisin

To hele dager med foredrag av noen av landets fremste indremedisinere
Foredragene spenner over hele indremedisinens bredde. Første dag er temaet "Akutt indremedisin", andre dag bringer vi nyheter og aktualiteter fra grenspesialitetene.

Tellende kurstimer
For deg som er under spesialisering er det verdt å merke seg at møtet er godkjent som valgfritt kurs til spesialistutdanningen i indremedisin, og som klinisk emnekurs til videre- og etterutdanningen i allmennmedisin. Det er ingen forhåndspåmelding. Registrer deg på møtet og betal kursavgift a kr 500, så får du kursbevis.

Møt kolleger og kjente
Indremedisinsk høstmøte er en møteplass. Du treffer gamle kjente eller nye ansikter, og kan utveksle erfaringer, synspunkter eller fagkunnskaper. Vi serverer lunsj begge dager.

For indremedisinere, LIS i indremedisin, allmennmedisinere, og alle indremedisinsk interesserte
Vi mener foredragene våre er nyttige for kolleger både i og utenfor indremedisinen.

Kasuistikkonkurranse – vinn heder og berømmelse (og pengepremie)!
På møtet går også vår årlige kasuistikkonkurranse av stabelen. Beste kasuistikk premieres med kr 10.000,-, annenpremien er kr 5000,-. Kasuistikkene som vurderes skal spenne over minst to av grenspesialitetene eller belyse generelle indremedisinske problemstillinger. Send inn ditt bidrag i form av abstrakt på ikke mer enn 400 ord, pdf eller Wordfil, til *hostmotet@gmail.com* innen 1.10.12. De fem beste innsendte abstraktene blir invitert til å presenteres på møtet.

Smakebiter fra tidligere møter, se:
http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-indremedisinsk-forening/indremedisinsk-hostmote/

Her ligger foredragene fra tidligere Høstmøter ute som pdf-filer.

Vel møtt til Høstmøtet!

Rune Isene
Leder, Høstmøtekomitéen

FaMe landsstyremøte

Erik Olsen, styremedlem, Norsk Indremedisinsk Forening

Turnustjeneste

Johan Torgersen, leder YLF, var invitert for å holde en oppdatering om turnustjenesten sin fremtid. Torgersen kunne fortelle at i følge departementet, vil muligens begrepet turnustjeneste bli videreført, og fortsatt fungere som en utdanningsinstitusjon. Det blir fortsatt opprettholdt 950 plasser med oppgaver og ansvar, som gjør at vi også i fremtiden vil bli tilført kvalifiserte nyutdannede leger. Fortsatt skal det være 12 måneders tjeneste på sykehus og 6 måneder i primærhelsetjenesten, men innholdet vil fordeles over flere fagområder.

Johan Torgersen

Den nye formen for turnustjeneste skal innføres i februar 2013. Nytt er at leger i fremtiden vil få autorisasjon etter å ha fullført studiet, men at ingen kan begynne på en spesialistutdanning før turnustjenesten er gjennomført. Nyautoriserte leger må søke sentralt om turnustjeneste, og søknadene vil deretter bli distribuert videre. Rammene for fremtidens turnustjeneste er fastsatt i stor grad, men mye av innholdet står fortsatt på dagsordenen.

YLF ønsker forandringer om reglene for vaktdeltakelse, så det blir mulig å gå ut av vakturnusen for LIS. Johan Torgersen presiserte at dette ikke var ment som en ordning for unngå hverken plikten til vakt, eller retten til å gå vakt. Målet er at LIS i perioder i større grad skal kunne fokusere sin utdanning på oppgaver og faglig utvikling som i hovedsak foregår på dagtid. Det må da gjøres en individuell vurdering for den enkelte LIS, i samråd med veileder og overordnet, for en periode på inntil 12 måneder.

Finansiering av videre- og etterutdanning

Sannsynligvis eksisterer det forskjellige oppfatninger mellom myndigheter, fagforeninger og arbeidstakere om hva som er den reelle status. Hovedproblemene for å sikre en kvalitativ god etterutdanning er mangelen på penger og tid. FaMe mener derfor at det må være et ufravikelige krav til myndighetene om å klargjøre hvor mye penger og tid en lege har til disposisjon, før en eventuell start av et resertifiseringsarbeid. Det ble diskutert hvorvidt det i dag er et for stort gap mellom krav om etterutdanning og ressurser som penger og tid.

Støtte i regi av fagmedisinsk forening

FaMe-aksen etterlyste også mer støtte fra Legeforeningen sentralt. Flere fagmedisinske foreninger arrangerer kurs, tellende for etterutdanning. Koordinator-kontoret kan ikke lenger støtte den administrative gjennomføringen som FaMe ønsker. FaMe-aksen består av ulike avdelinger, og lover hindrer koordinator-kontoret å gjøre det økonomiske arbeidet. Kravet om revisjonsplikt for de forksjellige foreningene skal også undersøkes, fordi kostnadene til revisjon utgjør et betydelig beløp ●

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

T KAPSLER, harde 75 mg, 110 mg og 150 mg: Hver kapsel inneh.: Dabigatraneteksilat (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: Dabigatraneteksilat 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 dabigatraneteksilat. CICR ≥30-<50 ml/minutt, VKA startes 2 dager før seponering av dabigatraneteksilat. Overgang fra VKA: VKA bør seponeres og dabigatraneteksilat kan tas når INR er <2. Konvertering av atrieflimmer: Pasienten kan behandles med dabigatraneteksilat 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 dabigatraneteksilat 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 dabigatraneteksilat til parenteralt antikoagulantium. Overgang fra parenteralt antikoagulantium: Dabigatraneteksilat 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. Bruk av fibrinolytiske preparater til behandling av akutt iskemisk slag kan overveies hvis dTT, ECT eller aPTT ikke overstiger øvre referansenivå iht. lokale referanseverdier. Plasmakonsentrasjonene av dabigatraneteksilat 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 dabigatraneteksilat: Ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin og heparinderivater, (fondaparinuks, desirudin), trombolytiske legemidler, GPIIb/IIIa-reseptorantagonister, tiklopidin, prasugrel, ticagrelor, 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 dabigatraneteksilat 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. Blødningsrisikoen kan være økt ved samtidig bruk av dabigatraneteksilat og SSRIs eller SNRIs. Dabigatraneteksilat 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 systemisk 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, dyspepsi, kvalme. Lever/galle: Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester. 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, økte leverenzymer, hyperbilirubinemi. Luftveier: Hemoptyse. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. Nyre/urinveier: Hematuri. Øvrige: Blødning ved innsnittstedet, blødning ved sår, postoperativt hematom, postoperativ blødning, anemi postoperativt, postoperativ væsking, sårsekresjon. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Immunsystemet: Urticaria. Øvrige: Blødning ved injeksjonsstedet, blødning ved innstikk av kateter, blodig væsking, sårdrenering, 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. Lever/galle: Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester. 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. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. Nyre/urinveier: Hematuri, urogenital blødning (110 mg 2 ganger daglig). Øvrige: Blødning ved innsnittstedet. 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. 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: Dabigatraneteksilat 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 dabigatran 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 biotilgjengeligheten 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 acylglukuronider. 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 tromboemb.olisk 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:** 07.05.2012

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

NYHET
VED BEHANDLING AV ATRIEFLIMMER

Bedre beskyttelse av hjernen

Pradaxa®
dabigatran etexilate

Simply superior stroke prevention[1,15]

Eneste

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

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 %

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009; 361:1139–1151. **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

”Mange mennesker har fått nytt håp” - vi intervjuer Svein Ødegaard

Svein Ødegaard har et aktivt faglig liv bak seg med hovedbase på Haukeland universitetssykehus. Han har gode kontakter med tyske, amerikanske og andre internasjonale miljøer. Ødegaard var også redaktør i Indremedisineren fra oppstarten for 3 år siden. Han går nå av med pensjon, men har fortsatt mange jern i ilden.

Stephen Hewitt, redaksjonen

Stephen Hewitt

Fortell om din bakgrunn for å studere i Tyskland, og gi noen glimt fra studietiden.

– Det var flere medisinske studenter i utlandet enn i Norge på den tiden. Litt tilfeldig reiste jeg til Bonn høsten 1964 med et ungdommelig mot. Jeg fikk til et personlig møte med dekanus, og med vitnemål og min begrunnelse for å studere medisin, fikk jeg en studieplass, en dag jeg aldri glemmer.

Vi var flere norske i Bonn, og vi var en godt sammensveiset gjeng med egen stamkneipe, hvor vi delte gleder og sorger. Særlig var det utfordringer med det tyske studiesystemet og opptaksprøver. Stryk betydde ventetider på måneder og år. Den største stressfaktoren var 1. Avdeling, Physicum.

Du jobbet i Tyskland også etter studietiden ...

– Jeg reiste tilbake etter å ha jobbet 7 år i Norge, for å få mengdetrening i endoskopi og opplæring i abdominal ultralyd. Jeg var tre år ved Medisinsk avdeling, Academisches Lehrkrankenhaus der Universität Heidelberg, Bietigheim, med cirka 200 senger. Jeg var knapt ute av sykehuset disse årene. Arbeidstiden varte gjerne 12 timer. Jeg var eneste vakthavende på syv sengeposter og hadde personlig ansvar for pasientene på egen post til alle døgnets tider. Underordnede gikk heller ikke hjem før sjefen, og han gikk aldri hjem. Etter to år ble jeg utnevnt til Oberarzt, leder av virksomheten for gastroenterologisk diagnostikk, inklusiv røntgen av magetarmsystemet. I denne tiden ble jeg god til å utføre røntgen dobbelkontrast før dette ble vanlig i Norge.

Fortell også litt om karrieren i Norge og på Haukeland!

– Jeg hadde vikariater på Ullevål, Drammen og Lærdal, og var distriktslege i Luster. I 1976 startet jeg som assistentlege på Medisin A, Haukeland, og møtte blant annet Jarle Ofstad, Bjarne M. Iversen, Henning Schjønsby og Ole Martin Pedersen. Jeg vil også nevne at jeg som ass. legevikar i Drammen møtte overlege Øystein Blørstad som var ekspert på tekniske ting. Han lærte meg å håndtere pacemakere og dialysemaskiner, noe jeg fikk stor nytte av senere, både på Haukeland og i Tyskland.

Hvorfor ble du interessert i og satset på abdominal ultralyd?

– Mange medisinske miljøer engasjerer seg i ultralyd, men ultralyd av abdomen har ”sittet langt inne”. I Tyskland forsto jeg at ultralyd hadde et potensiale for gastroenterologer. Billedmetodikken var skånsom, og teknologien gjorde det mulig å vise sanntidsbilder. Apparatene ble også mindre, bildene bedre, og mulighetene til stor presisjon med biopsinåler verdifullt. Hvorfor ultralyd abdomen ikke fikk innpass i klinikken i Skandinavia, England og USA var vanskelig å forstå.

Hva med å overlate ultralyd av abdomen til radiologene?

– Dette spørsmålet dukker ofte opp. Abdominal ultralyd brukes nå på områder som radiologer ikke utfører, for eksempel innen funksjonsdiagnostikk. Jeg vil også poengtere at man fortsatt kan praktisere som en ”menneskelig” lege når man arbeider mye med teknologi. Ultralyd er pasientnær teknologi, og som klinikere kan vi raskt vurdere ulike sykdomstilstander.

Det har etter hvert utviklet seg et stort gastroenterologisk ultralydmiljø på Haukeland. Fortell litt om dette!

– Jeg ble ikke tatt alvorlig da jeg i 1979 skrev et innlegg i ”Tidsskriftet” under tittelen ”Ultralyd for alle”. Dette forandret seg etter hvert som flere kolleger selv fikk erfare nytten av ultralyd. På Haukeland etablerte vi et stort tverrfaglig nettverk, og vi fikk nasjonal og internasjonal oppmerksomhet med våre store samarbeidsprosjekter i mange land.

Avdelingen på Haukeland var først i Norden til å ta i bruk endoskopisk ultralyd (EUS), og blant de første globalt. Dette skyldtes mye vår kompetanse innen både endoskopi og ultralyd. EUS er relativt lite utbredt i Norge, men vi har praktisert det i 25 år. Tromsø var også tidlig innen EUS, og noen andre sykehus har fått metoden tilgjengelig. Å få dette godt forankret avhenger nok nå mest av mangel på ultralydkompetanse hos gode endoskopører. Gastroenterologisk seksjon på Haukeland har nå et avansert ultralydmiljø med en betydelig kursvirksomhet og publiseringsaktivitet med doktorgrader og bokutgivelser. Ett av våre viktige områder i dag er arbeidet med vevskarakterisering med ultralyd der vi blant annet bruker elastografi og kontrastforsterket ultralyd.

Hvordan har gastroenterologien og indremedisinen utviklet seg i løpet av din karriere?

– Vi har opplevd store fremskritt

innen gastroenterologien disse årene. Syrehemmere og antibiotika har revolusjonert ulcusbehandlingen. Inflammatorisk tarmsykdom kan nå bremses medikamentelt. Kirurgiske inngrep, transplantasjoner inkludert, har også vært avgjørende for å gi pasienter nytt liv og nytt håp.

Endoskopiene var i sin begynnelse da jeg startet, og jeg tenker ofte på pasienter som holdt ut inngrep i flere timer, ofte med sterke smerter. Røntgen var lenge eneste undersøkelse tilgjengelig, og nå har vi jo et utvalg av undersøkelser for dette organet.

Jeg bestemte meg for indremedisin allerede i studietiden, mye påvirket av "klinikkene" til professor Walter Siegenthaler, som begynte klokken 07.00 på lørdagene. Noe av det beste jeg har opplevd. Jeg ble betenkt da man planla bare å satse på grenspesialister i Norge og avvikle moderspesialiteten indremedisin. Den klassiske indremedisinen kunne neppe bestå, men tapet av innsikten på de andre områdene måtte svekke helheten. Jeg er glad for at hovedspesialiteten nå ser ut til å komme inn i et riktigere spor igjen.

Hvilke nyvinninger og utfordringer ser du for deg innen gastroenterologien og indremedisinen i tiden fremover?
– For ultralyd er kontrastforsterket ultralyd en lovende teknikk der kontrastbobler, ladet med diagnostiske og terapeutiske partikler, injiseres og frigjøres på riktig sted. Jeg er usikker med tanke på nye gjennombrudd innen inflammatoriske tarmsykdommer, men jeg mistenker at svaret kan ligge nærmere enn vi tror. Mange hadde sett Helicobacter Pylori i mikroskopet uten å se sammenhengen med ulcussykdommen. I min doktorgrad tok jeg for meg vevskarakterisering av sykdommer i magesekken ved bruk av histologi, enzymologi og flowcytometri like før Hp-æraen begynte.

Vi står også overfor utfordringer med den voldsomme informasjons- og kunnskapsmengden. Her gjelder å forstå som hva er viktig og mindre viktig. Pasientene er ofte opplyste og vi må akseptere at de kan utfordre oss.

Du har holdt kontakten med miljøet i Tyskland, og jeg forstår at du har kontakt med flere miljøer?
– I arbeidstiden møtte jeg flere tyske kolleger, som senere har kommet inn som sjefer for ulike gastrosentre og som har invitert meg til sine seminarer og kurs. Noen av dem har også vært assistenter hos professor Demling i Erlangen, en av tungvekterne internasjonalt innen gastroenterologi (grunnlegger av "Endoscopy"). Hos professor Rettenmaier i Bøblingen (grunnlegger av "Ultraschall in der Medizin" – "European Journal of Ultrasound") tok jeg to eksamener i abdominal ultralyd på slutten av 70-tallet. I tiden som leder for Norsk forening for ultralyd-diagnostikk, styremedlem i den europeiske ultralydforeningen og senior member/rådgiver for den amerikanske ultralydforeningen, har også kontakten med det tyske - og mange andre - ultralydmiljøer blitt oppretthold. Da vi begynte med EUS i Bergen forsterket dette seg. Jeg har også hatt flere lengre opphold i Seattle, da man skulle starte med EUS i USA.

Svein Ødegaard har utgitt flere bøker. Her samler han bilder til ny bok.

Har du noen spesielle tanker etter din kontakttid i utlandet som du synes bør være av interesse for oss i norsk medisin?
– I Norge har legearbeidsmarkedet forandret seg mye de siste årene. I Tyskland, USA og enkelte andre land er nok fortsatt arbeidsdagen og vaktbelastningen annerledes enn i Norge. Jeg har som tillitsvalgt både i Norge og Tyskland sett hvordan forholdene er blitt bedre for legene i Norge, med kortere arbeidstid, mindre vaktbelastning og bedre lønn. Slikt påvirker også kontinuiteten i arbeidet og oversikten over pasientene. Yngre leger i dag "stresses" nok mer av manglende kontinuitet, uforutsigbarhet, rapporteringsplikt og endringslyst hos andre yrkesgrupper, som har dette som hovedaktivitet.

Vi er videre avhengige av et godt samarbeid og kontakt over landegrensene. Det norske miljøet er relativt lite, og den noe avventende holdningen til nye behandlingsmetoder er ofte lang.

Beskriv hvordan du har opplevd arbeidet og redaktørrollen i Indremedisineren.
– Jeg har alltid likt å skrive, og det er noe eget med et egenprodusert produkt. Gjennom dette har jeg lært mye innen de andre indremedisinske fagområdene, og jeg har forsøkt å redigere med utgangspunkt i min forståelse av innholdet. Jeg har likt arbeidet godt, og har fått kontakt med mange bidragsytere fra hele landet.

Og fremover?
– Fortsatt blir jeg med i redaksjonen så lenge det er bruk for meg. Jeg har noen stipendiatprosjekter som må fullføres. Og jeg kommer til å være en del i Tyskland hvor jeg også veileder en phd-kandidat i intensivmedisin. Forhåpentligvis blir det dog mer tid til familie med barn og barnebarn.

Vi ønsker deg lykke til videre!

EFIM vårmøte 2012 i Tel Aviv

Representanter fra medlemslandene i European Federation of Internal Medicine (EFIM) var samlet på vårmøtet i Tel Aviv 28-30 mars 2012. Det ble avholdt møte i det administrative rådet hvor lederne for de nasjonale foreningene deltok, samt møter i de forskjellige arbeidsgruppene til EFIM. Young Intenists hadde også sitt møte samtidig.

Erik Olsen, Norske yngre indremedisinere/NIF

Erik Olsen

EFIM`s arbeidsgruppe for sjeldne sykdommer

Norsk indremedisinsk forening deltar i arbeidsgruppen for sjeldne sykdommer - en gruppe som har som mål å spre informasjon blant leger i europeiske land om sjeldne sykdommer. Det eksisterer flere definisjoner på hva som er en sjelden sykdom. EFIM definerer det som sykdommer med en prevalens på mindre enn 5 per 10 000 innbygger. I følge EFIM er det estimert mellom 5000 og 8000 sjeldne sykdomer, som påvirker opp til 8% av befolkningen, omtrent 36 millioner pasienter i de 27 medlemslandene i EU. Pasienter med sykdommer i denne kategorien, har ofte historier om flere år med utredning hos leger som de ofte selv måtte søke opp, med bagasjen full av prøvesvar, før de møtte kompetanse på området.

Bakgrunnen for gruppen er en økende bevisthet i EU om sjeldne sykdommer og EFIM fikk forespørsel om å etablere en arbeidsgruppe for å skape et nettverk for utvikling av kompetanse, forskning og deling av kunnskap. I Frankrike, Italia og Portugal finnes det sterke grupper med kompetanse på sjeldne sykdommer. I Norge har vi Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS) på Haukeland Universitetssykehus og Senter for sjeldne sykdommer på Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet. Begge sentrene har også gode nettsider med mye informasjon.

EFIM gruppen ledes av Professor Domenica Cappelini og Professor Lorenzo Dagna, begge fra Italia. Professor Cappelini oppfordrer leger fra de norske miljøene til å bli en del av gruppen.

Arbeidsgruppen har nettopp lansert en nettbasert undersøkelse for å kartlegge kunnskapen om sjeldne sykdommer blant indremedisinere i hele Europa. Formålet er ikke å teste kunnskapen hos den enkelte lege, men å få en generell oversikt over hvor god kunnskap indremedisinere har om disse sykdommene. Undersøkelsen er mulig å besvare frem til 30. juni i år. Link til undersøkelen finnes på nettsiden til Norsk Indremedisinsk Forening.

Målet til EFIM-gruppen er at kunnskapen om sjeldne sykdommer skal bli god nok til at symptomene gjennkjennes og at diagosene er med i vurderingene når pasienter utredes. Det forventes ikke at indremedisinere skal kunne behandle disse sykdommene, men å vite hvor pasientene skal henvises ved mistanke om sjeldne sykdommer.

Etableringen av et register som skal være et redskap for leger i arbeidet med sjeldne sykdommer er under diskusjon. Allerede finnes det slike register i regi av Eurordis og Orphanet. Eurordis er en pasientdrevet allianse, bestående av mer enn 500 pasientorganiasjoner for sjeldne sykdommer. Orphanet er en nettportal for sjeldne sykdommer og medisiner for disse sykdommene.

Peres Center for Peace

Den offisielle åpningen av vårmøtet fant sted på Peres center for peace, hvor vi ble ønsket velkommen av Dror Dicker, leder for israels indremedisinske forening. Israel sin forening har store utfordringer med et svært tøft press i den kliniske hverdagen, og har offisielt bedt EFIM om assistanse. President for EFIM, Ramon Pujol, overrakte den israelske foreningen et brev med uttalelser som er ment å være til støtte i møter med myndighetene.

Fremtidige EFIM kongresser

Madrid 2012
Praha 2013
Wien 2014
Moskva 2015

En representant fra senteret informerte om prosjekter i regi av Peres center for peace. Senteret organiserer slik at palestinske barn blir behandlet både medisinsk og kirurgisk av leger i fra Israel. De er opptatt av prosessen hvor palestinske foreldre blir møtt av israelske ambulanser, møtet med sykehuset og tilliten de viser med å overlate sine barn for behandling av israelske leger. Samtidig utdanner de palestinske leger på sykehus i Israel, og jobber med interaksjonen mellom jødiske pasienter og palestinske leger.
Et annet prosjekt er et fotball lag som de har etablert, bestående av jødiske og muslimske jenter

EFIM-KONGRESSEN

En delegasjon fra Spania presenterte årets EFIM-kongress, som arrangeres 24 – 27. oktober i Madrid. Presentasjonen tilsier et variert og spennede program. Kongressen har også en solid økonomi. Programmet tar også hensyn til LIS i indremedisin, der flere sesjoner er satt av til praktisk læring for leger i spesialisering i forskjellige prosedyrer, som for eksempel pleuratapping. I programmet er det også i år "Young Internists day". Organisasjonskomiteen forventer opp mot 3000 besøkende. American College of Physicians vil også sende deltakere. EFIM ønsker også å bli mer tilstedeværende på de nasjonale kongressene, og tilbyr fra 2012 faglige bidrag og forelesere til medlemslandene.

MADRID
October, 24-27
2012

SEMI
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA
LA VISIÓN GLOBAL DE LA PERSONA ENFERMA

European Federation of Internal Medicine

11th Congress of the European Federation of Internal Medicine (EFIM)

XXXIII National Congress of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI)

Palacio Municipal de Congresos
Campo de las Naciones
(IFEMA Convention Centre)

Web Page

www.efim2012.org

You will find information related to:

Scientific Program - Abstract Submission
Registration - Hotel Accomodation

Valentin Fürst (1870-1961)

Valentin Fürst kan med rette kalles en indremedisinsk pioner. Han bidro ved oppstarten av Indremedisinsk forening i Kristiania. Hans mangeårige undersøkelser av C-vitaminet og skjørbuk har gjort hans navn kjent over hele verden.

Stephen Hewitt, Redaksjonen

Maleriet tilhører Det norske medisinske selskap. Foto: Øivind Larsen

Fürst var født og oppvokst i Kristiania. Han tok examen artium i 1888 og medisinsk embetseksamen ved universitetet i Kristiania 1897. Etter et par kortvarige kandidatvikariater startet han som praktiserende lege i hovedstaden fra 1899. Han ble fra denne tiden ansatt som sykekasselege for Freia Chokoladefabrik, Kristiania Elektricitetsverk og Kristiania Damskipsekspeditørs forening. I disse årene begynte han å interessere seg for ernæringsfysiologi, og 1904–06 var han assistent ved Universitetets fysiologiske institutt. I 1908 var han et halvt år bestyrer av Freias forsøkslaboratorium, og i årene 1910–14 var han ansatt som reservelege ved Rikshospitalets medisinske avdeling, de to siste årene som bestyrer av poliklinikken. Fra 1914 til 1940 var han overlege, og fra 1929 sjeflege, ved Diakonissehusets sykehus i Oslo (nå Lovisenberg Diakonale Sykehus), og han kom der til å bli den drivende kraften i planleggingen av sykehusets utvidelse og modernisering. For bedre å sette seg inn i dette, reiste han på egen regning til blant annet London, Paris, Berlin, Wien, København og Lund i årene 1919–22 for å studere sykehusdrift.

Fürst var spesialist i gastriske sykdommer. Hans interesse for ernæringsfysiologi brakte ham i nær kontakt med kollegene Theodor Frølich og Axel Holst. Et 15-årig forskningssamarbeid, som opprinnelig gikk ut på å undersøke eksperimentell beriberi (sykdom som skyldes mangel på vitamin B1) hos marsvin, brakte dem til oppdagelsen av vitamin C. Dette var forsåvidt et lykketreff, da marsvin er de eneste forsøksdyr utenom aper som selv ikke syntetiserer vitaminet, og som derfor er i stand til å utvikle skjørbuk. Dette var tidligere en fryktet sykdom, som man ikke hadde noen sikker forklaring på. Allerede i 1909 presenterte Fürst arbeidet *Untersuchungen über die Ursachen des Skorbut; ein Mittel gegen diese Krankheit?* Dette arbeidet førte videre til hans doktoravhandling, *Experimentelle undersøkelser over existensen av egne "antiskorbutiske" stoffer*, som han forsvarte i 1912. Både dette arbeidet og Fürsts oppdagelse av C-vitaminsyntesen i planter har dannet grunnlag for den senere vitaminforskningen.

Også forsikringsmedisin fanget Fürsts interesse, enda dette var en lite påaktet spesialitet på hans tid. Det var især forsikringen av de såkalte "mindre gode liv" – slik man den gang formulerte det – han ønsket å studere ved reiser til blant annet København og Stockholm. En forsikringsform hvor dette var ivaretatt, fikk han – som den første i landet – gjennomført mens han var hovedlege for forsikringsselskapet Norske Folk i årene 1917–40.

Den privatpraksis som Fürst etablerte i 1899, drev han i hele 57 år. Hans arbeidskraft var stor, og han hadde mange arbeidsoppgaver. Sammen med Olaf Scheel og Nils B. Koppang var han for eksempel med i forberedelseskomiteen som stiftet Indremedisinsk forening i Kristiana høsten 1915, og han var i årene 1918-20 formann for foreningen. Han var også medlem av Legeforeningens spesialkomite for indre medisin.

Han hadde atskillige andre styreverv, som i Det norske medicinske Selskab i Oslo (1926–28). Han var her en ledende kraft i å skaffe selskapet nytt hus som sto ferdig i 1935. Han ble æresmedlem av selskapet i 1954. I 1929 ble han utnevnt til ridder av 1. klasse av St. Olavs Orden for planleggingen av Diakonissehusets sykehus i Oslo, og i 1935 fikk han Det Kongelige Norske Videnskabers Selskabs Gunnerus-medalje for sine oppdagelser omkring C-vitaminet.

Valentin Fürst var en ivrig kunstsamler. Han var nær venn og lege til Gustav Vigeland, og Fürst var med i komiteen som førte tilsyn med Vigelands arbeider videre. Også Henrik Sørensen var en av hans venner og pasienter. En av Fürst sine fire sønner, dr. Valentin Fürst, Jr. (1907–1988) etablerte Fürst Medisinsk Laboratorium (1950) og mottok St. Olavs Orden, ridder av 1. klasse (1983).

Basisteksten er hentet fra Norsk biografisk leksikon. (se www.snl.no/.nbl_biografi/Valentin_Fürst/utdypning_–_1 per 3. Juni 2012)

Supplerende kildelitteratur:
- E. Onsum. Valentin Fürst. Tidsskr Nor Legeforen 1962; nr 3.
- Biografi i Norges Leger 1996; bind 2: s224-25.
- Kaltenborn A-C (red) 2009. Snorre Forlag. Pionérer for pasienten. Side 28-29.

Bokanmeldelse:
Geriatri – En medisinsk lærebok

Ole Kristian H. Furulund, Fylkesmannen i Oslo og Akershus

Torgeir Bruun Wyller
Geriatri
En medisinsk lærebok, 459 s, Oslo
Gyldendal Norsk Forlag A/S 2011
Første utgave, 1. Opplag 2011
ISBN 978-82-05-41222-4

Geriatri er et fagfelt der det stadig kommer nye forskningsresultater både nasjonalt og internasjonalt samtidig som norsk geriatri har sitt særpreg. Det har vært behov for en lærebok i geriatri, som tar for seg faget med utgangspunkt i norske forhold basert på forskningsmessige resultater og belyser faget og sykdommene ut fra et slikt perspektiv. Professor Torgeir Bruun Wyller har skrevet en svært god lærebok i geriatri, som fokuserer på geriatri som et medisinsk fag og som en tverrfaglig samarbeidsarena.

Boken er velskrevet i et enkelt språk og inneholder mange flotte illustrasjoner. I tillegg er boken krydret med kasustikker som på en glimrende måte får frem sentrale kliniske poenger.

Boken er delt inn i 5 deler:
1) geriatriens grunnlag,
2) symptomer hos gamle,
3) undersøkelse av den geriatriske pasienten,
4) geriatrisk behandling og
5) det geriatriske sykdomspanorama. Det er totalt 57 kapitler som dekker det geriatriske fagfeltet på en kortfattet, oversiktlig og utmerket måte. Eksempler på kapitler er biologisk aldring, tjenestemodeller og kunnskapsgrunnlaget i geriatrien (del 1), kognitiv svikt, fall og falltendens (del 2), kognitiv vurdering og vurdering av gangfunksjon, falltendens og synkope (del 3), samt den tverrfaglige geriatriske behandlingsmetode, ernæring og rehabilitering (del 4). I tillegg tar boken for seg 21 vanlige sykdommer hos eldre pasienter slik som demenssykdommer, delirium, hjerneslagsykdommer, infeksjoner, hjertesykdommer, diabetes mellitus, kreftsykdommer, osteoporose, nyresykdom og nyresvikt med mange flere (del 5). Bruun Wyller har fått bistand fra dyktige kollegaer som Tore Julsrud Berg, Knut Engedal, Brynjar Fure, Anne Kristine Gulsvik, Vibeke Juliebø, Siri Rostoft Kristjanson, Marte Mellingsæter og Renate Pettersen til å gjennomgå en del av kapitlene.

Geriatri er selvsagt et fagfelt som er for omfattende til å dekkes i sin fulle dybde og detalj i én bok. De ulike kapitlene gir imidlertid en fin og oppdatert oversikt over de sentrale temaene i faget. Hvert kapittel avsluttes også med flere gode henvisninger til artikler, for de som ønsker å fordype seg mer innen temaene. Det er også en rekke gode kasuistikker som gir et godt innblikk i de sammensatte problemstillingene man møter i geriatrien.

Boken egner seg utmerket for medisinstudenter, leger og mange andre av våre sentrale samarbeidspartnere, som sykepleiere, fysioterapeuter og ergoterapeuter. Boken egner seg også godt for leger i spesialisering og spesialister i geriatri som vil skaffe seg en oppdatert og god oversikt eller repetisjon i faget. Til leger i spesialisering i geriatri, vil jeg imidlertid også anbefale å supplere med en bok i tillegg, slik som for eksempel Brocklehurts textbook of geriatric medicine and gerontology eller Hazzards geriatric medicine and gerontology

Ole Kristian H. Furulund

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