Indremedisineren

Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 4 • 2013

Tema: Gastro

s. 26

Diffus parenkymatøs lungesykdom – årsaker og utredning

s. 14

Fecestransplantasjon - en kur for det meste?

s. 32

Fruktosens bidrag til irritabel tarm syndrom

s. 36

www.indremedisineren.no

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

ISSN 1891-1617

Renvela Genzyme

Middel mot hyperfosfatemi ATC-nr.: V03A E02

TABLETTER, filmdrasjerte *800 mg:* *Hver tablett inneh.:* Sevelamerkarbonat 800 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Sort jernoksid (E 172). **PULVER TIL MIKSTUR, suspensjon *2,4 g:*** *Hver dosepose inneh.:* Sevelamerkarbonat 2,4 g, propylenglykolalginat, natriumklorid, sukralose. Farge-stoff: Jernoksid (E 172). Sitronsmak. **Indikasjoner:** Behandling av hyperfosfatemi hos voksne pasienter som får hemodialyse eller peritoneal dialyse. Behandling av hyperfosfatemi hos voksne pasienter med kronisk nyresykdom som ikke får dialyse med serumfosfor ≥1,78 mmol/liter. Bør brukes som én av flere behandlingsmetoder (som kan omfatte kalsiumtilskudd, 1,25-dihydroksy-vitamin D3 eller en av dets analoger) for å kontrollere utviklingen av bensykdommer.

Dosering: Anbefalt startdose er 2,4 g eller 4,8 g pr. dag basert på kliniske behov og serumfosfornivå.

Serumfosfornivå	Total daglig startdose, tas til måltid
1,78-2,42 mmol/liter (5,5-7,5 mg/dl)	2,4 g[1] (1 tablett 3 ganger daglig eller 1 pose fordelt på 3 doser pr. dag)
>2,42 mmol/liter (>7,5 mg/dl)	4,8 g[1] (2 tabletter 3 ganger daglig eller 2 poser fordelt på 3 doser pr. dag)

[1]Pluss etterfølgende titrering iht. instruksjoner.

Ved tidligere bruk av fosfatbindemidler (sevelamerhydroklorid eller kalsiumbasert), bør like dose gis (gram for gram) under overvåking av serumfosfornivåer for å sikre optimale daglige doser. Serumfosfornivået må overvåkes og dosen titreres hver 2.-4. uke til akseptabelt serumfosfornivå er nådd, deretter regelmessig overvåking. Pasienten skal holde sin forskrevne diett. Behandlingen vil være kontinuerlig basert på behovet for å kontrollere serumfosfornivået, og daglig dose forventes å være gjennomsnittlig ca. 6 g/dag. ***Barn:*** Anbefales ikke til barn <18 år pga. manglende sikkerhets- og effektdata. ***Administrering:*** Tas 3 ganger daglig til måltid. Tablettene skal svelges hele og ikke knuses, tygges eller deles i mindre biter. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Hypofosfatemi. Tarmobstruksjon. **Forsiktighetsregler:** Anbefales ikke ved kronisk nyresykdom uten dialyse med serumfosfor <1,78 mmol/liter, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. Brukes med forsiktighet ved dysfagi, svelgeproblemer, alvorlige motilitetsforstyrrelser i mage/tarm, inkl. ubehandlet eller alvorlig gastroparese, retensjon av mageinnhold og unormal eller uregelmessig tarmaktivitet, aktiv inflammatorisk tarmsykdom eller omfattende mage-/tarmkirurgi, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. I svært sjeldne tilfeller er tarmobstruksjon og ileus/subileus observert under behandling med sevelamerhydroklorid. Forstoppelse kan være et foregående symptom. Pasienter med alvorlig forstoppelse bør følges nøye under behandling. Behandlingen bør revurderes ved utvikling av alvorlig forstoppelse eller andre alvorlige mage-tarmsymptomer. Pasienter med kronisk nyresykdom kan utvikle lave nivåer av de fettløselige vitaminene A, D, E og K, avhengig av inntak via kosten og sykdommens alvorlighetsgrad. Preparatet kan muligens binde fettløselige vitaminer i fordøyd mat. Ved behandling uten tilskudd av vitaminer, bør serumstatus for vitamin A, D, E og K evalueres med jevne mellomrom. Vitamintilskudd bør gis om nødvendig. Pasienter med kronisk nyresykdom som ikke får dialyse, bør få vitamin D-tilskudd (ca. 400 IE naturlig vitamin D/dag), som kan inngå i et multivitaminpreparat som tas i tillegg til (men ikke samtidig med) sevelamerdosen. Hos peritoneal dialysepasienter anbefales dessuten overvåking av fettløselige vitaminer og folinsyre, da nivåene av vitamin A, D, E og K ikke ble målt i en klinisk studie med disse pasientene. Mulighet for folatmangel kan ikke utelukkes ved langtidsbehandling. Pasienter med kronisk nyresykdom kan utvikle hypokalsemi eller hyperkalsemi. Preparatet inneholder ikke kalsium. Serumnivå av kalsium skal derfor overvåkes regelmessig, og kalsium bør gis som kosttilskudd om nødvendig. Pasienter med kronisk nyresykdom er predisponert for å utvikle metabolsk acidose og serumnivået av bikarbonat bør overvåkes. Dialysepasienter er utsatt for spesifikke infeksjoner. Peritonitt er en kjent komplikasjon ved peritoneal dialyse, og flere tilfeller er rapportert i sevelamergruppen enn i kontrollgruppen. Nøye overvåking skal sikre riktig bruk av egnet aseptisk teknikk og umiddelbar gjenkjennelse og behandling av alle tegn og symptomer på peritonitt. Problemer med å svelge tabletter er mindre vanlig rapportert. Mange tilfeller omfattet komorbide tilstander med svelgeproblemer eller unormale forhold i øsofagus. Forsiktighet bør utvises ved svelgeproblemer, mikstur bør vurderes. Tett overvåking av nivået av thyreoideastimulerende hormon anbefales ved samtidig bruk av sevelamerkarbonat og levotyroksin. Akkumulering av sevelamer er ikke sett etter 1 års bruk. Mulig absorpsjon og akkumulering ved langtidsbehandling (>1 år) kan ikke utelukkes. Preparatet er ikke indisert for behandling av hyperparatyreoidisme. Ved sekundær hyperparatyreoidisme bør preparatet brukes som én av flere behandlingsmetoder, som kan omfatte kalsiumtilskudd, 1,25-dihydroksy-vitamin D_3 eller en av dets analoger, for å senke nivået av intakt parathyreoideahormon. **Interaksjoner:** Interaksjonsstudier er ikke utført med dialysepasienter. Det er sett ca. 50% reduksjon i biotilgjengeligheten av ciprofloksacin ved samtidig administrering av sevelamerhydroklorid, og Renvela skal derfor ikke tas samtidig med ciprofloksacin. Reduserte nivåer av ciklosporin, mykofenolatmofetil og takrolimus er rapportert hos transplantasjonspasienter ved samtidig bruk av sevelamerhydro-klorid, men ga ingen kliniske konsekvenser. Muligheten for interaksjon kan ikke utelukkes, og tett oppfølging av blodkonsentrasjoner av ciklosporin, mykofenolatmofetil og takrolimus bør vurderes under og etter seponering av kombinasjonsbehandling. Svært sjeldne tilfeller av hypotyreoidisme er sett ved samtidig bruk av sevelamerhydroklorid og levotyroksin. Forsiktighet skal utvises ved samtidig bruk av legemidler mot arytmi og krampeanfall. Ved administrering av legemiddel hvor redusert biotilgjengelighet kan ha klinisk signifikant betydning for sikkerhet og effekt, bør legemidlet administreres minst 1 time før eller 3 timer etter sevelamerkarbonat, eller legen bør vurdere å overvåke blodnivåer. **Graviditet/Amming:** *Overgang i placenta:* Ingen data foreligger. Reproduksjonstoksisitet er vist ved høye doser til rotter. Reduserer absorpsjonen av flere vitaminer, inkl. folinsyre. Risikoen for mennesker er ukjent. Skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig, og bare etter en grundig nytte-/risikovurdering for mor og foster. *Overgang i morsmelk:* Ukjent, men usannsynlig pga. manglende absorpsjon. Ved vurdering hvorvidt amming/behandling skal fortsette/avbrytes, bør barnets nytte av amming og morens nytte av behandling tas i betraktning. **Bivirkninger:** Vanligst (≥5%) er bivirkninger i mage/tarm. De fleste av disse er svake til moderate. *Svært vanlige (≥1/10):* Gastrointestinale: Kvalme, oppkast, smerte øverst i magen, forstoppelse. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Gastrointestinale: Diaré, dyspepsi, flatulens, magesmerter. Pruritus, utslett, tarmobstruksjon, ileus/subileus og tarmperforering kan forekomme. **Overdosering/Forgiftning:** Ingen rapporterte tilfeller. Ingen bivirkninger ved doser opptil 14 g sevelamerhydroklorid/dag i 8 dager. Til pasienter med kronisk nyresykdom var maks. gjennomsnittlig daglig dose 14,4 g i én enkeltdose. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Ikke-absorbert fosfatbindende tverrbundet polymer uten metall og kalsium. *Virkningsmekanisme:* Inneholder flere aminer adskilt med 1 karbon fra polymerskjelettet. Aminene blir protonert i magen og binder negativt ladede ioner, som fosfat, i tarmen. Ved å binde fosfat i mage-tarmkanalen og senke absorpsjonen, reduseres fosfatkonsentrasjonen i serum. Sevelamer binder også gallesyrer. *Absorpsjon:* Absorberes ikke. **Andre opplysninger:** Mikstur: Pulveret oppløses i 60 ml vann pr. pose før bruk. Suspensjonen må brukes innen 30 minutter etter rekonstituering. **Pakninger og priser:** TABLETTER, filmdrasjerte: 800 mg 180 stk. (flaske) 1707,10. PULVER TIL MIKSTUR, suspensjon: 2,4 g 90 stk. (dosepose) kr 2543,60.

FK-tekst: 30.04.2012

Ref.: **1.** Renvela felleskatalogtekst (30.04.2012), **2.** J. Delmez et al. Clinical Nephrology 2007;68(6):386-391

GENZYME, A SANOFI COMPANY
Strandveien 15b, Pb. 133, 1325 Lysaker
Tlf: 67 10 71 00 • Faks: 67 10 71 01
www.sanofi.no

Genzyme er MT-innehaver for Renvela, som markedsføres av Sanofi

SANOFI RENAL

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
Statens Helsetilsyn
Avdeling for
spesialisthelsetjenester

Rune Isene
OUS Ullevål
Høstmøtekomitéen

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

Ole Kristian H. Furulund
Statens Helsetilsyn
Avdeling for
spesialisthelsetjenester

Unni Ånstad
Slemdalsvingen 87, 0374 Oslo
u-aans@online.no

Erik Olsen
Haukeland universitetssykehus
erolsen4@online.no

Svein Ødegaard
Søndre Skogveien 89 C
5055 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.

Reproduksjon av materiale fra Indremedisineren må skje etter tillatelse fra redaksjon og forfatter.

Tekniske data
Opplag 2 600 eks
Utfallende trykk 210 x 297 + 5 mm
Bladformat 210 x 297 mm = A4

Utgivelsesplan

	Bestillingsfrist/ Materiellfrist	Levering Posten
Nr. 1 2013	17.2	17.3
Nr. 2 2013	19.5	15.6
Nr. 3 2013	15.9	13.10
Nr. 4 2013	15.12	15.12

Forsidebilde: Redaksjonen.

Annonsepriser

4-Farger 1/1 side	12.900
Bakside	15.900
1/2 side	7.000

Årsavtale
Med fire innrykk oppnås 20% rabatt.

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

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

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

Faste spalter

Redaktøren 4
Leder 5

Fagartikler

Omtale av artiklene ved Ole Kristian H. Furulund 7
Nyere farmakologisk behandling av osteoporose 9
Diffus parenkymatøs lungesykdom – årsaker og utredning 14
Utvikling av en ny generasjon retningslinjer med eksempel fra arbeidet med antitrombotisk behandling og profylakse 20

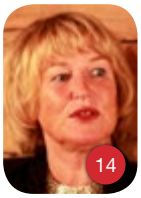
Tema - Gastro

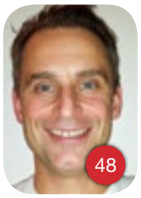
Omtale av temaartiklene ved Jon Florholmen 26
Cøliaki er mye vanligere enn du tror 28
Fecestransplantasjon - en kur for det meste? 32
Fruktosens bidrag til irritabel tarm syndrom 36
Immunologi ved uforklart, selvrapportert matoverfølsomhet 40

Foreningsnytt

Rapport fra Indremedisinsk høstmøte 44
Det norske medicinske Selskab 46
Harvards "Intensive Review of Internal Medicine" 47
Et liv i forskningens tjeneste – portrettintervju med professor Jon Florholmen 48
Hederspriser 50

Vi retter en stor takk til alle bidragsytere i Indremedisineren nr. 4!





Kvalitet og tilgjengelighet

Året 2013 går mot slutten og redaksjonen presenterer her årets siste utgave av *Indremedisineren*. Temaartiklene handler i denne utgaven om maten vi spiser og hva den kan bety for helse og velvære, kanskje et passende tema med tanke på den tilstundende julehøytid. Dog har vi unnlatt å fokusere på eksessive inntak av kalorier i denne omgang. Derimot vil man finne mye annet stoff av så vel faglig som informativ art, som vi antar kan være av interesse for indremedisinere.

Unni Ånstad
Redaktør

I Redaktørens spalte kaster vi denne gang et streiflys på kvalitetsarbeidet i helsetjenesten. Vi minner om den nasjonale kvalitetsstrategien som har som mål å gi tjenester som *"er virkningsfulle, er trygge og sikre, involverer brukere, er samordnet og preget av kontinuitet og utnytter ressursene på en god måte*". Nedenfor peker vi på noen av virkemidlene.

Nasjonale faglige retningslinjer har som formål å fremme god kvalitet og likeverdig tilgjengelighet i norsk helsevesen. Det er Helsedirektoratet som skal utvikle, formidle og vedlikeholde nasjonale retningslinjer i Norge. Det er fastslått i Lov om kommunale helse- og omsorgstjenester m.m. § 12-5 og i spesialisthelsetjenesteloven § 7-3. Nasjonale faglige retningslinjer utarbeides etter internasjonalt anerkjente metoder og gir uttrykk for hva som er god praksis på utgivelsestidspunktet. Retningslinjer skal bidra til å sikre at helse- og omsorgstjenestene har god kvalitet, gjør riktige prioriteringer, ikke har uønsket variasjon i tjenestetilbudet, løser samhandlingsutfordringer og tilbyr helhetlige pasientforløp. Helhetlige pasientforløp er et sentralt mål i samhandlingsreformen og i tillegg til sentrale fagmiljøer og tjenestemottakere, bør også førstelinjetjenesten delta i utarbeidelsen av retningslinjene. Anbefalinger gitt i nasjonale faglige retningslinjer er ikke rettslig bindende, men faglig normerende for valg som skal fremme god kvalitet, praksis og likeverdighet i tjenesten. Individuell vurdering skal gjøres ved hvert behandlingsvalg, men hvis man velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra gitte anbefalinger bør dette dokumenteres og begrunnes.

På områder der det ikke utarbeides nasjonale faglige retningslinjer, kan fagmiljøene gå sammen om å utarbeide kunnskapsbaserte faglige retningslinjer. Helsedirektoratet har laget en veileder for dette som bygger på de samme prinsipper som de nasjonale retningslinjene. Det handler om kunnskapsinnhenting, gradering av kvaliteten på kunnskapsgrunnlaget (GRADE) og styrke på anbefalingene. Et eksempel på kunnskapsbaserte retningslinjer utarbeidet i fagmiljøet er retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse omtalt av Vandvik & al i denne utgaven av Indremedisineren.

Det nasjonale kvalitetsindikatorsystemet skal støtte opp under kravene til god kvalitet i helsetjenesten. Det hører med til retningslinjearbeidet å utarbeide kvalitetskriterier for å kunne følge opp hvordan retningslinjene fungerer, hvis det nasjonale kvalitetsindikatorsystem ikke har egnede kriterier for dette. Innenfor mange fagområder har det vært arbeidet med opprettelse av medisinske kvalitetsregistre basert på registrering av ulike kvalitetsindikatorer. Med statlig støtte har det vært arbeidet systematisk med dette siden 2009, og det er nå 45 godkjente kvalitetsregistre. Det er etablert et nasjonalt servicemiljø for kvalitetsregistre i Tromsø med Senter for klinisk dokumentasjon og evaluering (SKDE) som den sentrale aktør. Nytt nå er at resultater fra kvalitetsregistrene blir offentlig tilgjengelig på nettstedet www.kvalitetsregistre.no

Registrene kan bidra til å avdekke variasjoner både i struktur, prosess og behandlingsresultat. Evaluering av resultater og årsaksforhold legger grunnlaget for kvalitetsutvikling og tiltak for å utjevne variasjoner i tilgjengelighet.

Nytt er også at det for budsjettåret 2014 foreslås at deler av helseregionenes inntekt skal baseres på kvalitet, det vil si resultater vurdert etter bestemte kvalitetsindikatorer, blant annet overlevelse ved visse kreftformer. 500 mill skal i 2014 fordeles etter disse kriterier. Det gjenstår å se på hvilken måte dette vil bidra til kvalitetsutvikling i sykehusene. Som kjent: *Not everything that is counted counts, and not everything that counts can be counted (Albert Einstein)*.

Faglige retningslinjer og medisinske kvalitetsregistre er to viktige bærebjelker i kvalitetsarbeidet. Men en tredje ikke mindre viktig bærebjelke, er kompetanseutvikling. I denne spalte er det nærliggende å peke på *Indremedisineren* som en viktig kilde til ny og oppdatert kunnskap, formidlet av fagfolk med stor kompetanse på sitt område. Fag- og temaartikler i denne utgaven er eksempler på dette. Men som indremedisinere, vil mange også være motivert for å utvide sin horisont til andre fag- og samfunnsområder.
I den sammenheng kan vi henvise til omtalen av *Det norske medicinske Selskab* i del 2 av denne utgaven.

Med dette ønskes leserne en riktig god jul og god lesning!

For redaksjonen
Unni Ånstad

Hilsen fra Hanne Thürmer

Det er julestemning med hvit snø, julepyntete gater, planlegging av julemat og gaver. I år er det min tur til å være på jobb julaften, og over hele Norge er indremedisinere på vakt gjennom hele høytiden. For pasienter som blir akutt syke i høytiden er dyktige kolleger på plass landet rundt. En ekstra julehilsen og takk til dere alle!

Stor takk også til Høstmøtekomitéen ved Rune Isene, Trond Vartdal og Maya Bass! Takk til alle deltakere for gode diskusjoner og stort frammøte. Høstmøtet 2013 føyet seg inn i rekken av vellykkete møter! NIF inviterer alle medlemmer uten påmelding, og det er gratis å komme. Det er en spennende måte å arrangere møter på! Har vi nok stoler, har vi bestilt passe mye mat? Kommer det noen nye ansikter, ser vi igjen gamle kjente? Feber av ukjent årsak var et vellykket tema, og viste bredden i de indremedisinske fagene på en glitrende måte! Flere av foredragsholderne signaliserte behovet for den generelle indremedisiner i utredningen av slike sammensatte tilstander, de fikk ekstra applaus! Faglige innlegg fra grenforeningene fredag viste både historien og spennvidden i faget. Vi fikk høre om gastrinblokkerende behandling, "magicapper" for å finne retningslinjer innen antikoagulasjon, antibiotikavalg, testing av flytoleranse hos KOLS-pasienter m.m. Jeg vil takke alle inviterte foredragsholdere for meget godt forberedte og fremførte foredrag med interesse for den generelle indremedisiner. Jeg gleder meg allerede til neste års Høstmøte!

Takk til det nye styret – både de som tok gjenvalg og de som er nye. Vi stiller opp og "fører stafetten videre" til 2015. Tusen takk til årsmøtet for tillit og gjenvalg, jeg går nå inn i min siste 2-års periode som leder for denne flotte foreningen. Årsmøtet i år hadde også viktige meningsytringer om fremtidig spesialitetsstruktur, med en meget klar anbefaling om å videreføre dagens ordning. Dersom det ikke går, var årsmøtet positiv til å utrede en ny hovedspesialitet innen generell indremedisin og mottaksmedisin. Jeg er glad for at NYI (norske yngre indremedisinere) er godt etablert, de vil få store oppgaver i de nærmeste årene.

Årets høstmøte tok opp igjen en tidligere programpost og fikk til en god helsepolitisk debatt om styring av sykehusene. Panelet inneholdt både en tidligere sykehusdirektør, en profilert helseaksjonsleder, en stortingsrepresentant fra Ap og en helsetjenesteforsker som hadde byttet arbeidsplass til sykehusstab. Det var ulike meninger både om problemforståelsen og løsningsforslagene, og evne til å formulere dette svært tydelig. Forslag til tema for neste års debatt mottas med takk – årets debatt var definitivt meget engasjerende. De fagmedisinske foreningene skal ikke være partipolitiske eller gå i veien for tillitsvalgte. Men vi forsøker å legge til rette for debatter og engasjement til beste for pasienter med indremedisinske sykdommer. I dette inngår også diskusjoner om ledelse, utdanning, spesialitetstruktur og oppgavedeling som naturlige temaer. Jeg tar gjerne tilbakemelding på om debatt passer inn i høstmøtet – eller om vi skal tenke mer i retning av postersesjoner, flere/kortere presentasjoner eller bare debatter om rendyrkete faglige uenigheter?? Forslag mottas!

Spesialitetsstrukturen vil prege arbeidet i NIF også i neste periode. Hvis Helsedirektoratet får gjennom sitt forslag vil indremedisin og mottaksmedisin bli en ny hovedspesialitet. Da må krav, målbeskrivelse og stillinger til denne spesialiteten utformes. Vi må avklare hvor mye kardiologi, endokrinologi, lungemedisin, nyremedisin etc etc som en generell indremedisiner må beherske. Hvor skal grensen gå mellom generell indremedisin og de nye hovespesialitetene i nyre, lunge, hjerte, infeksjon? Dette er et omfattende arbeid som jeg håper alle medlemmer i NIF engasjerer seg i og mener noe om!

God jul og godt nytt år!

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

Omtale av fagartiklene

I dette nummeret av Indremedisineren, har vi temaartikler fra gastroenterologien, og det vises til innledningen til temaredaktør Jon Florholmens. I tillegg har vi fått tre spennende fagartikler, som her omtales kort:

I Indremedisineren 2/13 gikk Anne Naalsund gjennom *idiopatiske interstitielle pneumonier (IPP)*. I dette nummeret gjennomgår hun *diffus parenkymatøs lungesykdom (DPLS)*, der hun legger vekt på sykehistorie, mulige årsaker, funn, videre undersøkelser og oppfølging. Som det fremgår, er det viktig med samarbeid mellom både lungeleger, røntgenleger og patologer i utredningen av DPLS.

Osteoporose rammer mange (særlig eldre kvinner), og sykdommen har stor betydning for sykelighet og dødelighet. De siste tiårene har det kommet en rekke nye behandlingsformer mot osteoporose. Professor Erik Fink Eriksen hjelper oss her med å holde oss oppdatert om hva som foregår på området. I sin artikkel går han på en fin og oversiktlig måte gjennom de nyeste behandlingsmodalitetene, og det som er under utvikling.

I Indremedisineren 3/12 publiserte vi en serie fagartikler om antitrombotisk behandling. Det kom nylig ut nye nasjonale retningslinjer for dette i november 2013. Per Olav Vandvik med medforfattere gjennomgår i sin artikkel hvordan disse nye retningslinjene representerer en ny generasjon verktøy for kunnskapsstøtte til bruk i klinisk praksis. I lys av at flere og flere retningslinjer baseres på GRADE-systemet, er det viktig at man som kliniker kjenner til metoden og hva som ligger i anbefalingene. Artikkelen gir et fin oversikt over dette.

Ole Kristian H. Furulund

Med 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

FORSTEO® (TERIPARATID)

BYGGER BEN HOS PASIENTER MED OSTEOPOROSE[1]

- **Anabol behandling som bygger nytt ben.[1]**
- **Forsteo® reduserer relativ risiko for 1 nytt vertebral brudd med 65%, og moderate/alvorlige vertebrale brudd med 90 % sammenlignet med placebo[2]**
- **Forsteo® har en relativ risikoreduksjon for nye non-vertebrale lavenergibrudd på 53% sammenlignet med placebo.[2]**
- **Forsteo® gir en signifikant økning av BMD* i ryggrad og hofte sammenlignet med alendronat.[3]**
- **24 måneder behandlingstid.[4]**
- **De mest vanlig rapporterte bivirkningene hos pasienter behandlet med Forsteo® er kvalme, smerte i ekstremiteter og svimmelhet.[4]**

*BMD= Bone Mineral Density

FORSTEO® (TERIPARATID)

Forsteo Lilly
Parathyreoideahormon. ATC-nr.: H05A A02

INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn 20 µg/80 µliter: 1 ml inneh.: Teriparatide 250 µg, iseddik, natriumacetat, mannitol, metakresol 3 mg/ml, saltsyre/natriumhydroksid (til pH-justering), vann til injeksjonsvæsker. **Indikasjoner:** Til bruk hos voksne. Behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner og hos menn med økt risiko for frakturer. Hos postmenopausale kvinner er det vist en signifikant reduksjon i forekomsten av vertebrale- og ikke-vertebrale frakturer, men ikke i hoftefrakturer. Behandling av osteoporose assosiert med vedvarende systemisk glukokortikoidbehandling hos kvinner og menn med økt risiko for frakturer. **Dosering:** Voksne: Anbefalt dose er 20 µg gitt 1 gang daglig. Maks. total behandlingstid bør være 24 måneder. 24-måneders behandling bør ikke gjentas i løpet av pasientens levetid. Pasienter bør få tilskudd av kalsium og vitamin D, dersom inntak av dette i kosten er utilstrekkelig. Annen osteoporosebehandling kan fortsettes etter avsluttet behandling med teriparatide. Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon: Bør brukes med forsiktighet. Data mangler. Nedsatt nyrefunksjon: Skal ikke brukes ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør utvises ved moderat nedsatt nyrefunksjon. Barn: Erfaring foreligger ikke. Skal ikke benyttes hos barn eller ungdom med åpne epifyser. Eldre: Dosejustering basert på alder er ikke nødvendig. Administrering: Gis som subkutan injeksjon i låret eller mageregionen. Pasienten skal gis opplæring i riktig injeksjonsteknikk. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Graviditet og amming. Eksisterende hyperkalsemi. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Annen metabolsk benlidelse (inkl. hyperparatyreoidisme og Pagets sykdom) enn primær osteoporose eller glukokortikoidindusert osteoporose. Uavklart forhøyet alkalisk fosfatase. Tidligere strålebehandling av skjelettet. Maligniteter i skjelettet eller benmetastaser. **Forsiktighetsregler:** Hos pasienter med normalt kalsiumnivå har forbigående, svakt forhøyede kalsiumkonsentrasjoner i serum vært observert etter injeksjon av teriparatide. Som følge av dette skal blodprøver tas minst 16 timer etter siste injeksjon. Det anses ikke nødvendig å monitorere kalsiumkonsentrasjonen rutinemessig under behandlingen. Behandling med teriparatide er ikke undersøkt hos pasienter med aktiv urolitiasis. Pga. faren for forverring av denne tilstanden, bør teriparatide brukes med forsiktighet hos pasienter med aktiv eller nylig gjennomgått urolitiasis. Enkelte episoder av forbigående ortostatisk hypotensjon er observert ved administrering av en av de første dosene. Dette ble avhjulpet ved at pasienten ble plassert i hvilestilling og var ikke til hinder for videre behandling. Det er sett osteosarkom hos rotter ved nær livslang behandling med teriparatide. Som følge av forskjell i behandlingslengde, dosering og ulik benfysiologi hos rotte og menneske, vurderes den kliniske betydning av disse funnene til å være liten. Osteosarkom er ikke sett hos mennesker. Inntil ytterligere kliniske data foreligger bør den anbefalte behandlingstid på 24 måneder ikke overskrides. **Interaksjoner:** Teriparatide er brukt sammen med hydroklortiazid, raloksifen eller hormonsubstitusjonsbehandling (HRT) uten interaksjoner av klinisk betydning. Hyperkalsemi kan øke faren for digitalisintoksikasjon. Teriparatide øker forbigående serumkalsium og bør brukes med forsiktighet til pasienter som tar digitalis. **Graviditet/Amming:** Forsøk på kaniner har vist reproduksjonstoksisitet. Mulig risiko hos mennesker er ikke kjent. Skal ikke brukes under graviditet eller amming. Kvinner i fertil alder skal bruke sikker prevensjon. Dersom graviditet oppstår, skal behandlingen avsluttes. **Bivirkninger:** Bivirkningene nedenfor er rapportert uten at årsakssammenheng er fastslått. Svært vanlige (≥1/10): Muskel-skjelettsystemet: Smerte i ekstremiteter. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymfe: Anemi. Endokrine: Hyperkolesterolemi. Gastrointestinale: Kvalme, oppkast, hiatushernie, gastroøsofageal refluks. Hjerte/kar: Palpitasjoner, hypotensjon. Hud: Økt svetting. Luftveier: Dyspné. Muskel-skjelettsystemet: Muskelkramper. Nevrologiske: Hodepine, isjias, svimmelhet, synkope, vertigo. Psykiske: Depresjon. Øvrige: Utmattelse, brystsmerter, asteni. Milde og forbigående reaksjoner på injeksjonsstedet inkl. smerte, hevelse, rødhet, blåmerker, kløe og mindre blødninger. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Gastrointestinale: Hemoroider. Hjerte/kar: Takykardi. Luftveier: Emfysem. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, myalgi, ryggkrampe/ryggsmerte (alvorlige tilfeller i løpet av minutter etter injeksjon er rapportert). Nyre/urinveier: Inkontinens, nyresten, polyuri. Stoffskifte/ernæring: Hyperkalsemi >2,76 mmol/liter. Øvrige: Vektøkning, hjertebilyd, forhøyet alkalisk fosfatase. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), ukjent: Hjerte/kar: Ødem (hovedsakelig perifere). Nyrer/urinveier: Nyresvikt/nedsatt nyrefunksjon. Stoffskifte/ernæring: Hyperkalsemi >3,25 mmol/liter. Øvrige: Allergisk reaksjon straks etter injeksjon (akutt dyspné, ødem i munn/svelg, generalisert urticaria, brystsmerte). Teriparatide øker urinsyrekonsentrasjonen i serum. Hyperurikemien førte ikke til økning av urinsyregikt, artralgi eller urolitiasis. Antistoffer ble først påvist etter 12 måneders behandling (hos 2,8% av kvinnene behandlet med teriparatide) og forsvant etter avsluttet behandling. **Overdosering/Forgiftning:** Symptomer: Enkeltdoser opp til 100 µg i gjentatte doser opp til 60 µg/dag i 6 uker er blitt administrert. Effekter som kan ventes ved overdosering er forsinket hyperkalsemi, risiko for ortostatisk hypotensjon, kvalme, oppkast, svimmelhet og hodepine. Ved feilmedisinering har inntil 800 µg blitt administrert i en dose. Rapporterte reaksjoner er kvalme, svakhet/letargi. Behandling: Intet spesifikt antidot. Ved mistenkt overdosering bør behandling omfatte midlertidig seponering av teriparatide, monitorering av serumkalsium og adekvat støttebehandling som f.eks. væskebehandling. **Egenskaper:** Klassifisering: Den aktive del av endogent humant parathyreoideahormon (rhPTH(1-34)). Fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi. Virkningsmekanisme: Primær regulator av kalsium- og fosfatmetabolismen i benvev og nyrer. Stimulerer bendannelse ved direkte påvirkning av bendannende celler (osteoblaster) som indirekte øker tarmabsorpsjonen av kalsium og øker den tubulære reabsorpsjonen av kalsium og utskillelsen av fosfat i nyrene. Virkningen på benvevet er avhengig av doseringsmønster. Administrering 1 gang om dagen øker avsetning av nytt benvev på trabekulære og kortikale benoverflater ved stimulering av osteoblastisk aktivitet fremfor osteoklastisk aktivitet. Kvinner: Signifikant reduksjon av vertebral bruddfrekvens er vist. Relativ risiko for 1, resp. 2 nye vertebralfrakturer ble redusert med 65%, resp. 77%. For å forhindre 1 eller flere vertebralfrakturer ville 11 kvinner trenge behandling i 19 måneder (NNT («number needed to treat»)). 18 måneder etter seponering var relativ risikoreduksjon for 1 vertebralfraktur 41%. Relativ risiko for ikke-vertebrale skjørhetsfrakturer, resp. store ikke-vertebrale frakturer ble redusert med 52%, resp. 62%. Etter 19 måneders behandling økte lumbal og hofte BMD med 9%, resp. 4%. 24 måneders behandling har vist økt lumbal, hofte og lårhals BMD med hhv. 10,5%, 2,6%, 3,9%. Gjennomsnittlig økning i BMD fra 18-24 måneder var hhv. 1,4%, 1,2% og 1,6% for lumbalområdet, hofte og lårhals. Menn: Signifikant økning i lumbal og hofte BMD er vist. Glukokortikoidindusert osteoporose: 18 måneders behandling har vist økt lumbal, hofte og lårhals BMD med hhv. 7,2%, 3,6%, 3,7%. Ytterligere økning i BMD fra 18-24 måneder var hhv. 1,7%, 0,9% og 0,4% for lumbalområdet, hofte og lårhals. Ved 36 måneders behandling hadde 1,7% en ny vertebral fraktur og 7,5% ikke-vertebrale frakturer. Fordeling: Distribusjonsvolum: Ca. 1,7 liter/kg. Halveringstid: Ca. 1 time ved subkutan administrering. Dette reflekterer nødvendig tid for absorpsjon fra administreringsstedet. Metabolisme: Antas å foregå hovedsakelig i lever og nyre. Utskillelse: Elimineres ved hepatisk og ekstrahepatisk clearance (ca. 62 liter/time hos kvinner og 94 liter/time hos menn). **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares alltid ved 2-8°C (i kjøleskap). Må ikke fryses. Holdbar i 28 dager etter anbrudd. **Andre opplysninger:** Pennen inneholder 28 doser og skal kastes etter bruk. Bruk ikke uklar oppløsning. Kanyler følger ikke med pakningen. Pennen kan brukes med kanyler for injeksjonspenn (Becton Dickinson). Se pakningsvedlegg med bruksanvisning. **Sist endret: 06.03.2013**

Forsteo, INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn:

Styrke	Pakning	Varenr	Pris
20 µg/80 µliter	28 doser (ferdigfylt penn)	014094	kr 3566,50

Generelle retningslinjer for individuell refusjon av Forsteo etter Blåreseptforskriftens § 3a:
Ikke responderer på antiresorptiv behandling (bisfosfonater eller raloxifen) Det kreves gjentatte (minimum 1) lavenergibrudd under behandling med antiresorptive legemidler (bisfosfonater eller raloxifen) før det er sannsynliggjort at pasienten ikke responderer på behandlingen. Med lavenergibrudd menes kliniske hoftebrudd, virvelbrudd, håndledds og overarmsbrudd. Eller som ikke tolererer antiresorptiv behandling. Dette omfatter både uakseptable bivirkninger og kontraindikasjoner.

Bidrag etter Folketrygdlovens § 5-22:
Dersom det ikke foreligger patologiske brudd dekkes ikke behandlingen av blåreseptordningen, men det kan ytes refusjon etter § 5-22.

NOFRT00138

REFERANSER: 1. Jiang Y et al. JBMR 2003;18(11): 1932-1941.
2. Neer RM et al. NEJM 2001; 344 (19): 1434-1441.
3. Saag KG et al. NEJM 2007; 357: 2028-39
4. Godkjent preparatomtale. *Legemiddelverket.no*

Lilly
Answers That Matter.

Nyere farmakologisk behandling av osteoporose

Vi har sett en stor utvikling i osteoporosebehandlingen de siste 30 år, og det har nå kommet et stort antall behandlingsalternativer. Mens østrogen nå kanskje får en renessanse, er calcitonin trukket fra markedet som osteoporosebehandling. De nye spesifikke terapiene for osteoporose viser størst relativ og absolutt risikoreduksjon.

Erik Fink Eriksen, overlege, professor dr.med. Avd. for Endokrinologi, Sykelig Overvekt og Forebyggende Medisin, Oslo Universitetssykehus

Introduksjon

Formålet med denne korte oversikt er å beskrive de nyeste behandlinger av osteoporose, som er kommet på markedet de siste 3 år eller fortsatt er i fase 3 testing (Tabell 1), men også å gi en oppdatering på nye data i relasjon til etablert behandling av osteoporose.

For 30 år siden hadde man kun tilgang til hormonbehandling med østrogen og calcitonin for behandling av osteoporose. Siden har utviklingen gitt oss mange nye behandlingsmuligheter (Tabell 1). Dette omfatter forskjellige perorale og parenterale bisfosfonater, som primært hemmer osteoklastaktiviteten, så vel som et monoklonalt antistoff (Denosumab (Prolia)), som nesten totalt hemmer differensiering av osteoklaster (Figur 1). Utviklingen har også gitt oss anabole terapier i form av parathyreoidea hormon, som ved intermitterende subkutan administrasjon bygger opp til 60% mer ben i skjelettet etter 2 års behandling (Figur 1). Enda et nytt konsept basert på et annet monoklonalt antistoff ser ut til å kunne gjøre samme jobb på skjelettet som PTH på bare 6 måneder.

Antiresorptiva (anti-katabole farmaka)

Til denne gruppen hører: østrogener, testosteron, selektive østrogen reseptor modulatorer (SERMs), bisfosfonater og anti-RANK ligand monoklonalt antistoff (Denosumab). Deres primære effekt på ben er å redusere remodelleringsaktiviteten, som medfører et mer stabilt skjelett, uten å bygge inn mer ben. Behandlingen reduserer risiko for brudd i ryggen med opp til 70 %, hoftebrudd med 40-50 % og andre brudd i det perifere skjelettet med 20-25 %. Størst relativ risikoreduksjon er sett etter behandling med Zoledronsyre (1) og Denosumab (2), men direkte sammenliknende studier av antiresorptive farmaka med frakturer som endepunkt er ikke publisert.

Mens DXA (Dual-energy x-ray absorptiometry)-måling fortsatt er førstevalg ved kontroll av behandlingseffekt, kan effekten av disse stoffene også monitoreres ved måling av benmarkører i serum. Benmassen forventes å øke de første 2-3 år, for deretter å forbli rimelig stabil. Hvis man bruker benmarkører, vil optimal behandlingseffekt gjerne karakteriseres av nivåer omkring nedre referansegrense hos premenopausale kvinner. Økninger i benmarkørene på mer enn 30 % kan karakteriseres som signifikante, idet den klinisk meningsfulle endring ("least significant change") ligger i nivået 21-28 % (3).

Erik Fink Eriksen

Nyere former for hormonbehandling

Østrogen kombinert med gestagen

Etter publikasjonen av resultatene av Womens Health Initiative (WHI) studien i 2002 (4) ble bruken av hormonbehandling kraftig redusert. Siden har subgruppeanalyser av studien og data fra andre studier differensiert oppfatningen av nytte-/kostnadsforholdet for hormonbehandling.

Den første WHI-studien testet effektene av kombinert behandling med hormonpreparatet Premarin, som

Hemning av benresorpsjon (antiresorptiv (anti-katabol) terapi)

- Hormonbehandling (østrogen/progestagen)
- ***Hormonbehandling (østrogen/SERM (Bazedoxifene)***
- SERMs (Raloxifene (Evista*) , Bazedoxifene)
- Bisfosfonater (Alendronat (Fosamax*), Risedronat (Optinate*), Ibandonat ( ) Zoledronsyre (Aclasta*)
- ***Anti-Rank-ligand MAb (Denosumab (Amgen))***

Økning av benformasjon (anabol terapi)

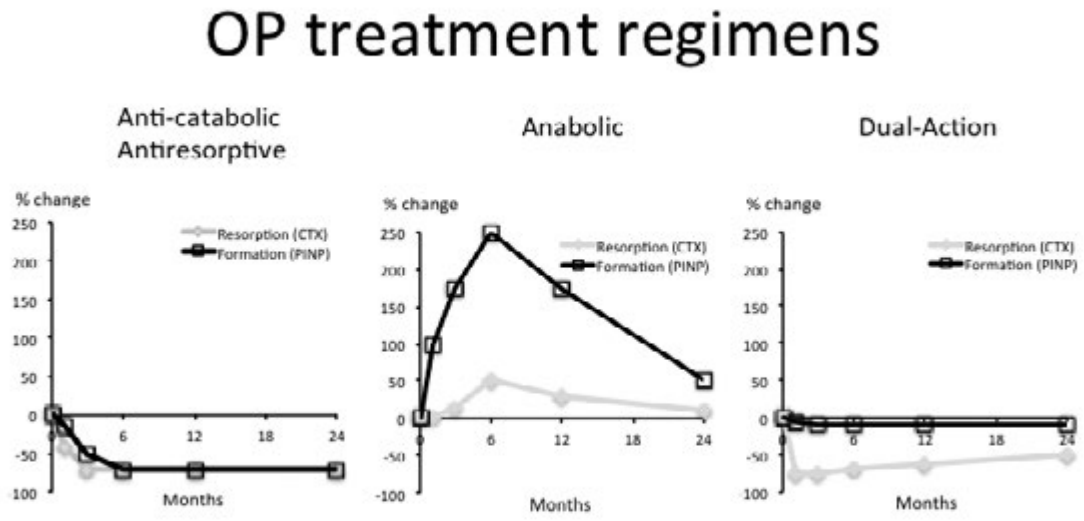
- rhPTH(1-34) (Forsteo*)
- rhPTH (1-84) (Preotact*)
- ***Anti-Sclerostin MAb (Romomozumab (*); Blozozumab ($))***

Hemning av benresorpsjon med samtidig økning av benformasjon (Dual-action terapi)

- ***Cathepsin K antagonist (Odanacatib) (*)***
- ***Klorid kanal hemmer ($)***

** I fase 3 utvikling, men ikke godkjent ennå; $ pre fase 3 testing; Mab: monoklonalt antistoff; rh:rekombinant hormon*

Tabell 1. Etablerte og nye behandlingskonsepter for osteoporose. De nyere modaliteter er fremhevet.



Figur 1. De 3 forskjellige behandlingsprinsipper for osteoporose, vist ved endringer i 2 spesifikke benmarkører: C-terminal Cross Linked Telopeptide of Collagen Type I (CTX), som er et mål for benresorption (osteoclastaktivitet), og N-terminal Propeptide of Collagen Type I (PINP), som er et mål for bendannelse (osteoblastaktivitet). Ved antiresorptive (anti-katabole) regimer (østrogen, bisfosfonater, denosumab) minker både den resorptive og den bendannende aktiviteten, slik at skjelettet blir mer stabilt. Ved anabole regimer (PTH, anti-RANKL) skjer en stimulering primært av bendannelse og i mindre grad av benresorption, hvilket skaper en positiv balance (anabolic window) og økning av benmassen. Dual-action prinsippet sikter mot selektiv hemning av benresorpsjon med uendret bendannelse, som er basis for virkningen av Kathepsin-K hemmeren Odanacatib.

er ekstrahert fra urinen fra gravide hopper og består av 13 forskjellige østrogenkomponenter, og gestagenet medroxyprogesteron (MPA). Etter 7 års behandling fant man signifikant reduksjon av osteoporotiske brudd, men økt forekomst av brystkreft, dyp venetrombose (DVT), hjerteinfarkt og slag (7-8/10,000 kvinneår).

En senere studie, hvor hysterektomerte kvinner ble behandlet med østrogen alene, viste en helt annen risikoprofil med grensesignifikant reduksjon av brystkreftrisiko og ingen økning i risiko for hjerteinfarkt (5). Risiko for slag og DVT var fortsatt økt (5). Senere analyser av de to studiene viste at langt størstedelen av de kardiovaskulære bivirkningene ble sett i aldersgruppen 70-79 år, mens kvinner som startet før 60 års alder viste en nøytral risikoprofil (6). Disse analysene taler derfor for at det primært var gestagen-komponenten, som økte risiko for brystkreft i WHI-studien, og at hormonbehandling startet før 60 års alder vil ha et positivt nytte-/kostnadsforhold.

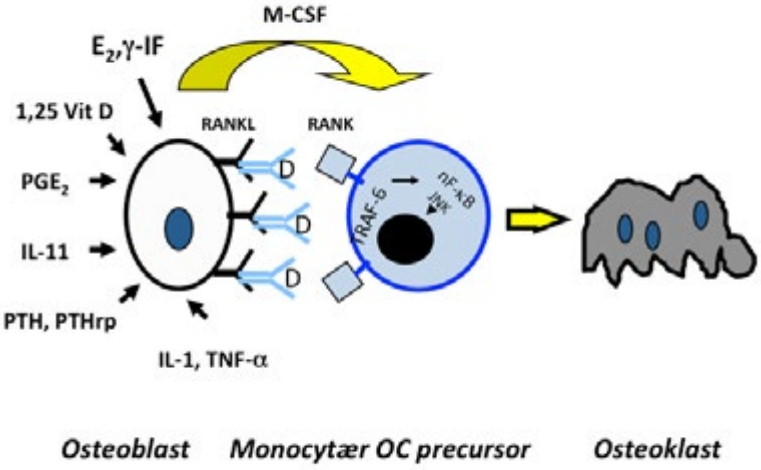


Fig. 2. Denosumab (D) er et monoklonalt antistoff, som blokkerer interaksjonen mellom Receptor Activated Nuklear Factor Kappa B (RANK) på monocytære forstadier til osteoklaster og dennes reseptor RANK-ligand (RANKL) som er membranbunden på osteoblaster. Interaksjonen moduleres av et stort antall hormoner og cytokiner, som vist på figuren.

En dansk langtidsstudie (Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS)) publiserte i 2012 data fra en langtidsoppfølging av kvinner som var behandlet med 17β- østradiol kombinert med norethisterone acetate (7). I denne randomiserte studien, som varte 10 år, fant man 52% redusert risiko for hjertesykdom hos hormonbrukere uten økt risiko for brystkreft eller slag. DVT viste en tallmessig, men ikke-signifikant, økning. Etter publikasjonen av WHI-studien ble DOPS stoppet, og kvinnene kunne velge om de ville fortsette på hormon eller slutte. Oppfølging av kvinnene som fortsatte på hormon vs. ubehand-

lede kvinner, viste stort sett samme risikoprofil også etter 16 år (7).

Resultatene av de nyere subanalyser av WHI og DOPS studien har medført en utvikling mot mindre restriktive internasjonale retningslinjer de senere år (8, 9).

Transdermal administrasjon av østrogen

Den potensielle negative påvirkning av koagulasjonen og dermed økte risiko for DVT, som ses etter "first pass"-metabolisme av peroralt tilført østrogen, kan nøytraliseres ved transdermal administrasjon av hormonet. Derfor anbefales nu som optimalt hormonregimetransdermal østrogen kombinert med intrauterin gestagen spiral for de kvinner, som kan akseptere det. Dette optimerer de positive effekter av østrogen komponenten og minimerer de negative effektene gestagenet har på brystkreftrisiko.

Østrogen kombinert med serm

I et forsøk på å unngå de negative effekter av peroralt gestagen, har man i nyere studier forsøkt å kombinere østrogen med en såkalt "Selektiv Østrogen Reseptor Modulator" (SERM). I en nyere studie sammenliknet man derfor effektene av Premarin/MPA med Premarin/SERM. SERM komponenten var Bazedoxifene, som reduserer brystkreftrisiko og er nøytral på endometrier. Man fant at Premarin/Bazedoxifene-kombinasjonen hadde mindre endometriebivirkninger, og mindre hetetokter (10). Denne kombinasjonen (Duavee®) ble i oktober 2013 godkjent av FDA (*www.fda.gov/drugs/newsevents/ucm370679.htm*) til behandling av hetetokter og osteoporose, men med de samme restriksjoner som klassisk HRT hva angår kontraindikasjoner og varighet av behandling.

Denosumab

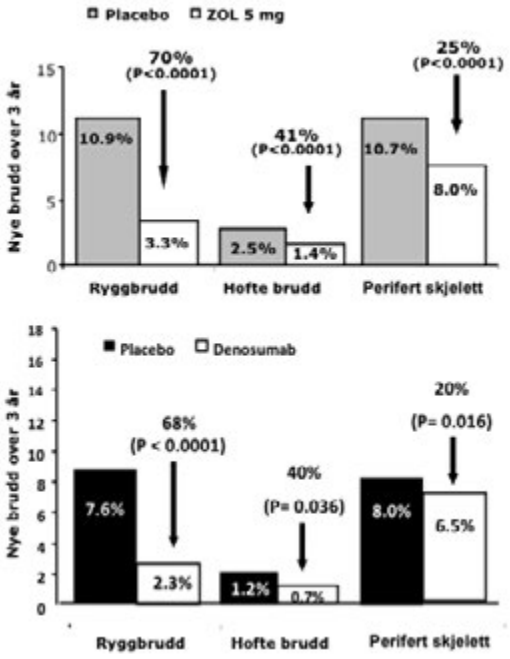
Denosumab (Prolia®) er et monoklonalt antistoff rettet mot RANK ligand - en faktor som er involvert i differensieringen av osteoklast forstadier til modne osteoklaster (Fig. 2).

Antistoffet gis som subkutan injeksjon hver 6. måned. På vevsnivå blokkerer behandling med Denosumab nesten totalt differensieringen av osteoklaster, og stoffet er derfor det antiresorptivum som har den største effekt på benremodelleringen (> 90% reduksjon). Denosumab er vist å redusere brudd i rygg, hofte og det perifere skjelettet like effektivt som de mest potente bisfosfonater (Figur 3) (2).

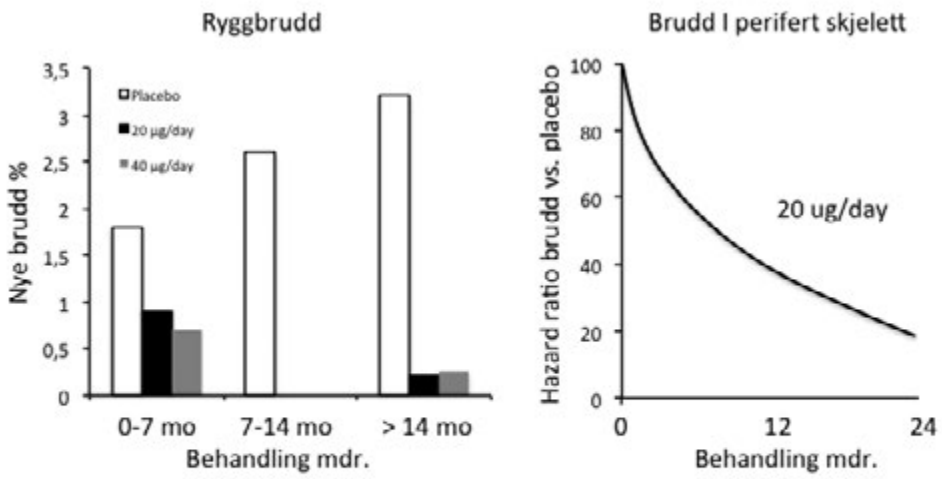
De viktigste bivirkningene som ble registrert i registeringsstudien for Denosumab (FREEDOM) var hudinfeksjoner, mest erysipelas (2). Men studier med lengere observasjonstid har ikke bekreftet denne bivirkningen som et signifikant problem. Som tilfellet er for bisfosfonater, kan også Denosumab i meget sjeldne tilfeller fremkalle hypokalsemi, kjeveosteonekrose og atypiske frakturer. I motsetning til bisfosfonater kan Denosumab gis til pasienter med nedsatt nyrefunksjon, men man må monitorere intensivt for hypokalsemi når man behandler denne pasient gruppe. I Norge er Prolia bare godkjent på blå resept hos kvinner over 75 år med osteoporose.

Anabole terapier

Anabole terapier øker benomsetningen og bygger ben ved å stimulere osteoblastene og deres evne til å danne nytt ben. Denne virkning vil derfor direkte motvirke en osteoblasthemming, som er den primære årsak til bentap med økende alder og osteoporose.



Figur 3. Effektene av iv. Zoledronsyre (Aclasta) og s.c. Denosumab (Prolia) på brudd i rygg, hofte og perifert skjelett. Fraktur risiko ved baseline var forskjellig med noe lavere risiko i populasjonen behandlet med Denosumab. Basert på data fra ref. (1,2).



Figur 4. Post hoc analyse av effekten av PTH(1-34) på brudd i rygg og perifert skjelett i relasjon til behandlingstid. Adaptert fra ref. 13.

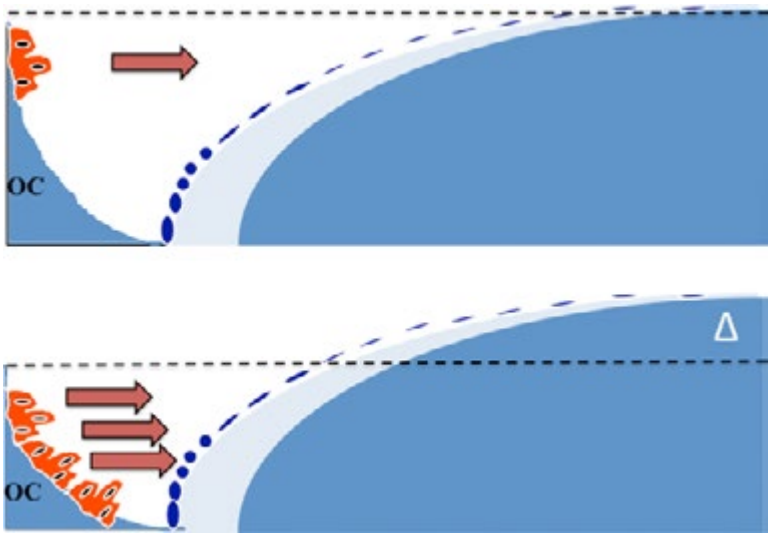


Fig. 5."Dual-action" konseptet. Konvensjonelle antiresorptiva minker antallet av osteoklaster ved å øke apoptose av disse celler. Dette medfører nedsatt benresorpsjon, men også nedsatt benformasjon pga. nedsatt mengde kopplingsfaktorer. Behandling med Kathepsin K antagonister medfører tvert imot en økning av antallet av osteoklaster, men de har nedsatt aktivitet, slik at mindre ben resorberes. Det økte antall celler sikrer økt sekresjon av kopplingsfaktorer (piler) og dermed en benformasjon som ligger langt over benresorpsjonen. Dette medfører en pos. remodeleringsbalanse (Δ) i hver remodelerings syklus.

Paratyreoidea hormon

Inntil nå er kun to rekombinante parathyreoideahormon analoger, PTH(1-34) og PTH(1-84), godkjent som anabole terapier (11, 12). Begge analogene administreres som daglige subkutane injeksjoner med penn. Dette øker nivået av parathyreoideahormon i serum markant over en periode på 3 timer. Det er denne skarpe toppen som stimulerer bendannelsen. Denne effekten er helt motsatt det benmassetapet man ser ved kronisk hypersekresjon av PTH, ved for eksempel primær og sekundær hyperparatyreoidisme, og er relatert til store forskjeller i genaktivering mellom de to doseringsregimene.

Subkutan administrasjon har PTH-analoger har multiple virkninger på skjelettet, idet de: 1) øker benmassen, 2) forbedrer benstrukturen i både kortikalt og trabekulært ben og 3) øker dimensjonene av lange rørknokler. Behandling med PTH(1-34) øker BMD i ryggen med gjennomsnittlig 9,7 % og i hoften med 2-3 % (11). I motsetning til antiresorptiva ser man en økning av både benformasjon og benresorpsjon etter behandling med PTH. Det er store individuelle variasjoner i bendannelsen (de fleste øker mellom 50 % og 300 %). Maksimal stimulasjon ses etter 6 måneder, for deretter å avta og nærme seg baseline etter 2 år.

PTH(1-84) (Preotact®) ble testet med en høyere relativ dose enn 20 ug dosen som ble valgt som terapeutisk dose for PTH(1-34). 100 ug som ble brukt av PTH(1-84) svarer til 40 ug (PTH(1-34), en doseøkning som anses å være årsaken til den økte forekomsten av bivirkninger, primært i form av hyperkalsemi, som man så i registreringsstudien for Preotact® (12). PTH(1-84) har også lengre halveringstid i serum enn PTH(1-34), som også kan ha bidratt til bivirkningsprofilen. Den kliniske studien med PTH(1-84) viste 38-40% reduksjon av ryggbrudd, men ikke reduksjon av non-vertebrale brudd. Om det skyldes den høyere dose eller andre faktorer er fortsatt uklart.

Hva så med vertebrale brudd??

Anabol terapi monitoreres best med benmarkører det første året, idet DXA-målinger undervurderer effekten på skjelettet. PINP er en markør for osteoblastisk kollagendannelse, og er den beste markøren. Etter 2 års behandling med PTH, bør pasienten ha behandling med antiresorptiva (oftest i.v. bisfosfonat) for å motvirke tap av benmasse etter seponering.

Registreringsstudien for PTH(1-34) ble avbrutt midtveis etter at langtidsstudier i rotter viste en doseavhengig økt risiko for osteosarkom. Med mer enn 1 million pasienter som nå er behandlet med PTH(1-34), har man ikke funnet at slik behandling øker risiko for osteosarkom. De sjeldne tilfellene som er beskrevet hos pasienter på PTH-behandling, resulterer i en risiko på omkring 1/250000, som er lik risikoen i bakgrunnspopulasjonen. Posthoc analyser av registreringsstudien ("Fracture Prevention Study") viste at lang behandlingstid var assosiert med bedre frakturreduksjon. Pasienter behandlet lengre enn 14 måneder viste ca. 75 % reduksjon av ryggbrudd og 80 % reduksjon av non-vertebrale brudd (Figur 4) (13).

Anti-sclerostin

Sclerostin er et protein som dannes i osteocyter og som hemmer bendannelsen. Sclerostin menes å spille en sentral rolle i signalveiene når mekanisk påvirkning stimulerer benremodelleringen. Genetiske polymorfismer, som fører til minket effekt av sclerostin, er årsak til sykdommer karakterisert ved svært store økninger i benmasse (Sclereostose og Van Buchems sykdom). Karakteriseringen av disse genetiske polymorfismer førte til utviklingen av et monoklonalt antistoff (anti-sclerostin), som spesifikt hemmer effekten av sclerostin. Dyreforsøk og senere humane fase 1 og 2 studier har vist at dette antistoffet er i stand til å øke benmassen like mye som PTH, men mye fortere (ca 6 måneder vs. 24 måneder for PTH) (14). I motsetning til PTH, som øker både benresorpsjon og bendannelsen, vil behandling med anti-sclerostin hemme benresorpsjonen,

slik at det såkalte ”anabole vindu” (perioden hvor bendannelsen er større enn benresorpsjonen) blir større. Anti-sclerostin er i øyeblikket i fase 3 testing, og forutsatt man ikke finner alvorlige bivirkninger, vil dette nye konseptet bli et stort fremskritt i osteoporosebehandlingen.

Dual-action agents

Konvensjonell antiresorptiv terapi reduserer benomsetningen og medfører derfor også nedsettelse av bendannelsen på vevsnivå. Derfor skjer det ingen netto tilvekst av ben under antiresorptiv behandling. Hvis man kunne hemme benresorpsjonen uten samtidig å hemme bendannelsen, ville man få en netto tilvekst av ben. Dette er bakgrunnen for utviklingen av de såkalte “Dual-Action Agents” (Figur 1). Målet med slik behandling er å hemme aktiviteten av de tilstedeværende osteoklaster, i motsetning til konvensjonell antiresorptiv terapi, som virker via økning av programmert celledød (apoptose) av osteoklaster og dermed minker antallet av resorptive celler (Fig. 5). Behandling med disse Dual-action-stoffene medfører faktisk en økning av osteoklastantallet på vevsnivå, og hvis stoffene seponeres vil flere celler bli aktivert og medføre et aksellerert bentap. Dette er vist i fase 2 studiene, men det er ikke kjent om disse endringer i benremodelleringen medfører økt frakturrisiko.

Flere firmaer har utviklet ”Dual-Action” farmaka med disse egenskaper, men foreløpig er det bare Odanacatib fra MSD, som er i fase 3 testing. Odanacatib er en selektiv hemmer av Kathepsin K, som er et av de viktigste enzymene som nedbryter kollagen ved osteoklastisk resorpsjon.

Tidligere studier av en kandidat fra Novartis med mer bredspektret hemning av de forskjellige Kathepsin K varianter (mer enn for Odanacatib), ble stoppet pga økt forekomst av morphoea, som jo skyldes akkumulert kollagen i huden. Det er derfor spesielt fokus på denne bivirkningen i de pågående fase 3 studiene.

Odanacatib har i fase 2 studiene vist en kontinuerlig og nærmest lineær økning av benmineraltettheten over 3 år til verdier som ligger over hva man ser for antiresorptiva (15). Dette kunne tyde på en netto økning av benmassen. Dette bekreftes også av at benmarkører viser det forventede mønster med isolert hemning av resorpsjonsmarkøren CTX, uten samtidig hemming av markører for bendannelse, som benspesifikk alkalisk fosfatase (BAP) eller N-terminalt type I prokollagen propeptid (PINP) (15). Ved seponering av Odanacatib ses signifikante økninger av begge markørene, som uttrykk for bentap i denne perioden (15) .

Osteoklaster oppløser benmineral ved å secernere syre under osteoklasten. Denne syredannelsen kan hemmes med farmaka, som hemmer kloridkanaler i osteoklastene, og det er bakgrunnen for et annet ”Dual Action” konsept i tidlig testing (16).

Konklusjon

Utviklingen de siste 20 år har gitt oss en lang rekke nye effektive terapeutika med stor nytteeffekt til behandling av osteoporose. Det finns få andre medisinske intervensjoner som har resultert i så store reduksjoner i absolutt og relativ risiko som disse. Fortsatt er antiresorptive terapier mest brukt. De er billige, og flere er blitt generiske. Den ideelle osteoporoseterapien ville være en initial kortvarig behandling (6 måneder – 2 år) med benoppbyggende terapi fulgt av antiresorptiv terapi for å konsolidere bedringen av skjelettstatus, men fortsatt er dette alternativet for dyrt til at være førstevalg hos alle pasienter.

Referanser

1. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. NEnglJMed. 2007;356(18):1809-22.
2. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. The New England journal of medicine. 2009;361(8):756-65.
3. Hannon R, Blumsohn A, Naylor K, Eastell R. Response of biochemical markers of bone turnover to hormone replacement therapy: impact of biological variability. JBone MinerRes. 1998;13(7):1124-33.
4. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288(3):321-33.
5. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2004;291(14):1701-12.
6. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2007;297(13):1465-77.
7. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. BMJ. 2012;345:e6409.
8. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2010;95(7 Suppl 1):s1-s66.
9. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, Gambacciani M, Archer DF, Baber RJ, et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric : the journal of the International Menopause Society. 2013;16(3):316-37.
10. Stovall DW, Tanner-Kurtz K, Pinkerton JV. Tissue-selective estrogen complex bazedoxifene and conjugated estrogens for the treatment of menopausal vasomotor symptoms. Drugs. 2011;71(13):1649-57.
11. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. NEnglJMed. 2001;344(19):1434-41.
12. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. AnnInternMed. 2007;146(5):326-39.
13. Lindsay R, Miller P, Pohl G, Glass EV, Chen P, Krege JH. Relationship between duration of teriparatide therapy and clinical outcomes in postmenopausal women with osteoporosis. OsteoporosInt. 2009;20(6):943-8.
14. Padhi D, Jang G, Stouch B, Fang L, Posvar E. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. JBone MinerRes. 2010.
15. Eisman JA, Bone HG, Hosking DJ, McClung MR, Reid IR, Rizzoli R, et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: three-year continued therapy and resolution of effect. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2011;26(2):242-51.
16. Schaller S, Henriksen K, Sveigaard C, Heegaard AM, Helix N, Stahlhut M, et al. The chloride channel inhibitor NS3736 [corrected] prevents bone resorption in ovariectomized rats without changing bone formation. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2004;19(7):1144-53.

Diffus parenkymatøs lungesykdom – årsaker og utredning

Gruppen diffuse parenkymatøse lungesykdommer (DPLS) omfatter mer enn 200 tilstander, de fleste har lik klinisk debut, men de har et vidt spekter av årsaker, forløp og prognose. Utvikling av nye behandlingsprinsipper gjør det nødvendig med nøyaktig utredning av pasienter med mistenkt DPLS. Et nært samarbeid mellom lungemedisiner, radiolog og patolog er påkrevet for å stille korrekt diagnose

Anne Naalsund, Overlege (pensj), Lungeavdelingen, Oslo Universitetssykehus (OUS), Rikshospitalet. Trond Mogens Aaløkken, Overlege, Radiologisk avdeling OUS, Rikshospitalet. Tone Sjåheim, Overlege, Lungeavdelingen, OUS, Rikshospitalet

Anne Naalsund

Introduksjon

Diffus parenkymatøs lungesykdom (DPLS) er en heterogen gruppe sykdommer karakterisert ved inflammasjon og/ eller fibrose i lungeparenkymet. Gruppen omfatter mer enn 200 ulike tilstander som rubriseres sammen fordi de har visse kliniske, radiologiske og patologiske likheter (1, 2). Samtidig er de ulike, siden celler som dominerer inflammasjonen er forskjellige, og fordi stadier og utbredelse av fibrose varierer. Rask diagnostikk og behandling av DPLS kan forebygge progresjon til irreversibel lungefibrose og utvikling av respirasjonssvikt.

Aktuell terminologi: Diffus parenkymatøs eller interstitiell lungesykdom (DILS)?

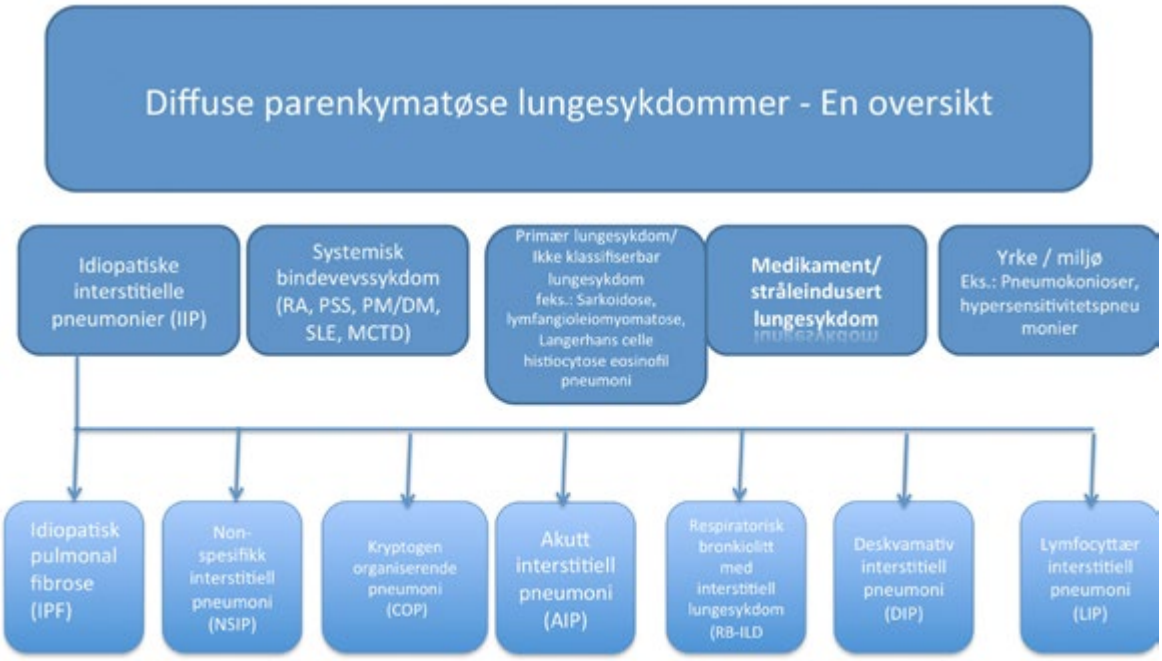
Tradisjonelt har begrepet "diffus interstitiell" vært anvendt på disse sykdomsgruppene. Det parenkymatøse lungeinterstitiet er vevet som grenser mot epitelet i alveolene og endotelet i karsengen, og som inneholder lungens bindevevselementer og noen få andre celler. DILS affiserer nesten aldri bare interstitiet. Tilstandene starter oftest i epitelet i alveolene (alveolitter), i endotelet i kapillærene (vaskulitter) eller i små luftveier (bronkiolitter), undertiden også i pleura. Noen svært sjeldne sykdommer er karakterisert ved eksudat i alveolene men inkluderes også, for eksempel alveolær proteinose eller akutt interstitiell pneumoni. "Diffus interstitiell lungesykdom" gir derfor et uriktig inntrykk av anatomisk presisjon, og internasjonalt anvendes ofte gruppebetegnelsen "Diffus parenkymatøs lungesykdom (DPLS)", som også er valgt i det følgende.

Klassifisering av DPLS

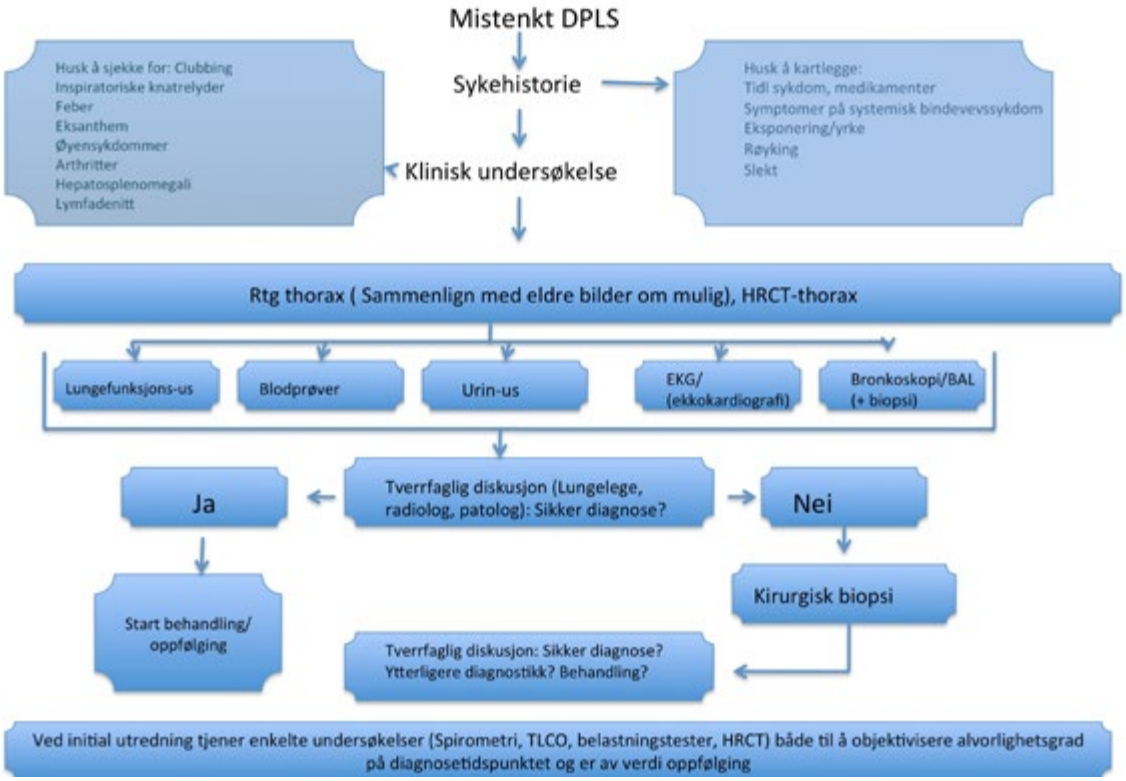
Figur 1 viser en oversikt over kliniske grupper av DPLS. Av disse forekommer sarkoidose og idiopatisk pulmonal fibrose (IPF) hyppigst, mens de mest sjeldne som alveolær proteinose eller alveolær mikrolithiasis har en insidens < 1 per 1million (4-7).

IPF utgjør 40 til 60 % av idiopatiske interstitielle pneumonier (IIP)(8, 9). Gruppen IIP har de siste årene vært gjenstand for stor interesse i medisinsk litteratur, og ble derfor omtalt særskilt i nummer 2 av "Indremedisineren" i år. Det er nylig (september 2013) publisert nye internasjonale retningslinjer vedrørende klassifisering av disse sykdommene (10).

DPLS kan være assosiert med de fleste systemiske bindevessykdommer som for eksempel reumatoid



Figur 1: Klinisk klassifikasjon av diffuse parenkymatøse lungesykdommer.



Figur 2: En skjematisk oversikt over diagnostisk tilnærming til mistenkt DPLS. Utredningen skal både bidra til å stille sikker diagnose, og til å evaluere objektivt sykdommens alvorlighetsgrad. Dessuten må komplikasjoner som pulmonal hypertensjon utelukkes. Modifisert etter Dempsey OJ, Kerr KM, Remmen H: How to investigate a patient with suspected interstitial lung disease. BMJ 2010 June 9;340:c2853

arthritt eller systemisk lupus erythematosus (SLE) og kan være første manifestasjon på disse tilstandene.

DPLS av kjent årsak omfatter også medikamentindusert lungesykdom/ stråleskader samt inhalasjon av ulike agens (inorganisk /organisk støv) ved eksponering i yrke og/eller miljø.

I hvilke situasjoner bør leger mistenke diffus parenkymatøs lungesykdom?

Utgangspunktet er oftest pasienten som oppsøker primærlegen pga åndenød, og der klinisk undersøkelse avdekker inspiratoriske knatrelyder over lungene (11). Eventuelt kan et røntgenbilde vise utbredte bilaterale fortetninger som tilfeldig funn.
Før en omfattende utredning planlegges og organiseres, må viktige differensialdiagnoser som hjertesvikt, infeksjon eller malignitet elimineres. Ved fortsatt mistanke om DPLS er en nøyaktig sykehistorie retningsgivende. Figur 2 gir en skjematisk oversikt over utredningsstrategi ved DPLS. Betydningen av at kliniker, patolog og radiolog arbeider tett sammen, framgår av skjemaet.

Aktuell sykehistorie

Nesten alle pasienter med DPLS har debutsymptomer i form av funksjonsdyspne og oftest tørrhoste

Varighet av symptomene kan gi viktig informasjon. Symptomer i mindre enn 4 uker kan tale for akutt interstitiell pneumoni (AIP), akutt hypersensitivitetspneumoni (HP) eller kryptogen organiserende pneumoni (COP). Ved disse tilstandene vil en tidligere frisk pasient kunne utvikle invalidiserende dyspne, oftest med respirasjonssvikt i løpet av få dager.

Langt oftere utvikles åndenød ved DPLS gradvis over lang tid – måneder til år – som ved IPF og sarkoidose. Ved sarkoidose kan symptomene øke og avta over tid mens de oftest progredierer ved IPF.

Allmennsymptomer kan være uttalte, som økt trettbarhet, slapphet og vekttap ved sarkoidose, vaskulitter og ved de fleste varianter av IIP.

Mange systemiske bindevevssykdommer har ekstrapulmonale symptomer som arthritter/ artralgier, myalgier, hudforandringer, nevrologiske fenomener eller øyesymptomer. Gastroøsofageal refluks kan forverre hoste ved DPLS - det diskuteres sogar om refluks er en årsaksfaktor ved utvikling av IPF (12).

Tidligere sykehistorie

Systemiske bindevevssykdommer er assosiert med utvikling av DPLS. Likeledes sees affeksjon av andre organer som hud, nyre, hjerte ved vaskulitter (granulomatose med polyangiitt (GPA)(tidl. Mb Wegener), eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA) (tidl. Churg Strauss) og kjempecellevaskulitter). Kjent astma og allergisk rhinitt kan tale for utvikling av eosinofil pneumoni, mens nasal polypose og astma er assosiert med EGPA.

Medikamenter

Mange medikamenter kan forårsake utvikling av DPLS (Figur 3). Dette gjelder også naturmedisiner og medikamenter fra det illegale marked. Listen over medikamentrelaterte lungesykdommer øker stadig, og stilt overfor en pasient med bilaterale lungefortetninger der en slik sammenheng ikke kan utelukkes, bør det gjøres litteratursøk for nærmere informasjon. Nettstedet www.pneumotox.com kan da være nyttig. Her finnes oversikter både over medikamenter som har pulmonale bivirkninger og over histologiske mønstre utløst av ulike medikamenter. Visse preparater, for eksempel metotrexat, er assosiert med ulike histologiske forandringer i lungeparenkymet, fra en relativt benign hypersensitivitetspneumoni til utvikling av diffus alveolær lungeskade og alvorlig repirasjonssvikt. Forutsatt at sammenhengen

Antibiotika	Antineoplastiske/ immunmodulerende medikamenter	Nitrosurea
Nitrofurantoin	Bleomycin	BCNU
Sulfasalazine	Mitomycin C	CCNU, metyl-CCNU
Antiarrytmika	**Alkylerende stoffer**	**Andre**
Amiodarone	Busulfan	Etoposid
Tocainid	Cyklofosfamid	Paclitaxel
Antirevmatiske medikamenter	Klorambucil	Docetaxel
Gull	Melfalan	Alfa interferoner
Penicillamine	Procarbazine	Gefitinib
NSAIDS	**Antimetabolitter**	**Medikamenter som induserer SLE**
Leflunomid	Azatioprin	**Rusinduserende medikamenter**
Antiepileptika	Metotrexat	**Stråling**
Karbamazepin		

Figur 3: Oversikt over noen medikamenter som er assosiert med utvikling av diffus parenkymatøs lungesykdom.

Aktuelle blodprøver/ undersøkelse av urin

- Nyre / lever / hematologi inklusive diff. telling
- Ca++, albumin, CK
- Autoantistoffer
  - Rheumatoid faktor, anti ANA, anti ENA, anti-CCP, cryoglobuliner, myosittspesifikke antistoffer)
- (Serum angiotensin konverterende enzym (S-ACE))
- Serum immun komplekser
- Antibasal membran antistoffer (AGBM-ab)
- Antineutrofil cytoplasmatisk antistoff (ANCA) m subklasser
- IgE
- Hypersensitivitets precipitiner IgG (panel)
- Kvantitering av immunoglobuliner, IgG-subklasser
- (s-LDH)
- HIV-test
- Genotyping
- Mikroskopi av urin, evt Ca++ i 24 urin

Figur 4: Aktuelle blodprøver/ urinprøver som bør taes ved mistanke om DPLS.

erkjennes tidlig, er likevel de fleste former for medikamentinduserte lungesykdommer reversible.

Familieanamnese/ arv

Selv om de fleste DPLS er sporadiske, har enkelte en underliggende genetisk basis. Økt forekomst hos spesielle raser og i nær familie er velkjent ved sarkoidose. Ved enkelte sjeldne medfødte syndromer sees utvikling av lungefibrose (13).

Hos ca 50 % av pasienter med lymfangioleiomyomatose (LAM) er sykdommen assosiert med den autosomal dominante tilstanden tuberøs sklerose (14). Denne diagnosen kan stilles ved genetisk testing

Yrke/ Miljø

Eksponering for ulike agens gjennom yrket, i nærmiljøet eller ved reisevirksomhet er forbundet med utvikling av DPLS. Inhalasjon av uorganisk støv som asbest, kull, silica og beryllium kan føre til parenkymatøs lungesykdom, ofte mange år etter at eksponeringen fant sted. Eksponering for organisk støv som termofile sopper (treskerlunger, kornhandlerlunger, luftfukterlunger), visse bakterier (atypiske mykobakterier) eller dyreproteiner (fugleholderlunger) på arbeidsplassen eller i hjemmemiljøet er en viktig årsak til hypersensitivitetspneumonier.

Røyking

Sigarettrøyk er assosiert med utvikling av IPF, og også med respiratorisk bronkiolitt assosiert med interstitiell lungesykdom (RB-ILD) og deskvamativ interstitiell pneumoni (DIP). Pulmonal Langerhanscelle histiocytose - en sjelden lungesykdom karakterisert ved utvikling av granulomer og cyster i lungeparenkymet - sees bare hos røykere (15).

Aktiv røyking kan bidra til komplikasjoner ved Goodpastures syndrom. Det er antatt at røyking ødelegger alveolveggen, og at dette bidrar til at den alveolære basalmembranen blir tilgjengelig for sirkulerende antibasalmembran antistoffer (16).

Klinisk undersøkelse

Inspeksjon

Cyanose ved DPLS er sjelden på diagnosetidspunktet fordi dette reflekterer alvorlige forstyrrelser i gassutvekslingen, med O2-metning < 90 %.

Pasienter med akutt interstitiell pneumoni (AIP), akutt hypersensitivitetspneumoni eller alvorlig grad av kryptogen organiserende pneumoni har imidlertid ofte utviklet leppecyanose/ neglesengcyanose allerede ved første legekontakt. Fingerclubbing, eller hypertrofisk osteoarthropati, sees særlig ved IPF (50 – 60 %), men også ved DIP. Ved sarkoidose er derimot clubbing svært sjelden. Påvisning av hudblødninger kan tale for vaskulitt, mens ulike eksanthemer kan sees ved progressiv systemisk sklerose (PSS), polymyositt/ dermatomyositt (DM/PM), SLE eller ved sarkoidose.

Auskultasjon

Ved auskultasjon over lungene er inspiratoriske knatrelyder et dominerende funn ved IPF og ved støvlunger som asbestose. Pasienter med sar-

koidose har derimot upåfallende lungefysikalia selv ved avansert sykdom. Inspiratoriske knatrelyder og samtidig pipelyder i ekspiriet kan høres hos pasienter med hypersensitivitetspneumoni men også ved bronkiolitt.

Kardial undersøkelse

Ved undersøkelse av hjertet vil en aksentuert 2. hjertetone over pulmonalostiet gi mistanke om utvikling av pulmonal hypertensjon, enten som komplikasjon til DPLS eller pga primær karaffeksjon som ved PSS eller ved PM/DM. Ved enkelte systemsykdommer kan kardial status avdekke arrytmier eller holdepunkter for kardiomyopati (sarkoidose, EGPA, RA)

Leddstatus

Leddaffeksjon tydende på artritt taler helst for en systemisk bindevevssykdom, oftest RA, SLE eller MCTD mens artralgier uten objektive leddfunn er hyppigere ved sarkoidose.

Videre utredning

Ofte vil en god sykehistorie og resultater av klinisk undersøkelse gi pekepinn om aktuell diagnose. Videre utredning (figur 2) skal verifisere diagnosen og objektivisere funksjonsnivået på diagnosetidspunktet. En slik objektiv "basalstatus" er nyttig når behandlingseffekt og sykdomsforløp skal vurderes.

Aktuelle blod – og urinprøver (Figur 4)

Blodprøver kan være av diagnostisk verdi i utredning av DPLS (figur 4), men en negativ test kan aldri utelukke en spesifikk diagnose.

Eosinofili kan tale for eosinofil granulomatose og polyangiitt (EGPA), eller for eosinofil pneumoni. Lymfopeni sees ved aktiv sarkoidose og hyperkalsemi hos 5-15 % av disse.

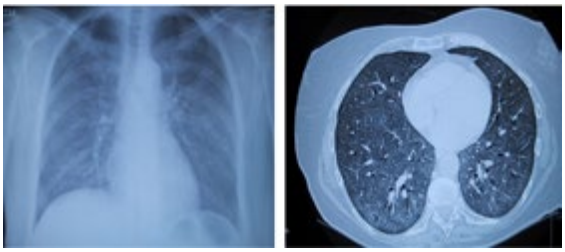
Serum angiotensinkonverterende enzym (s-ACE) har lav sensitivitet i diagnosen av sarkoidose, og britiske retningslinjer angir at ACE målinger har begrenset plass i diagnostikk av lungesarkoidose (2).

Antineutrofilt cytoplasmatisk antistoff (ANCA) er økt i et cytoplasmatisk mønster hos pasienter med granulomatose med polyangiitt (GPA) (tidl mb Wegener), og i et perinukleært mønster hos pasienter med EGPA.

Revmatoid faktor og en autoimmun profil bør foretaes hos pasienter med DPLS av ukjent årsak fordi lungeaffeksjon kan være første manifestasjon på disse systemsykdommene.

Påvisning av presipiterende antistoffer av type IgG, særlig mot muggsopp og fugleantigener, kan – på tross av lav sensitivitet og spesifisitet–være av verdi i diagnostikk av hypersensitivitetspneumonier.

HIV-testing kan være nyttig fordi enkelte former for DPLS, som lymfocytær interstitiell pneumoni kan være assosiert med immunsvikt. Lungeinfiltrater ved pneumocystis jiroveccii pneumoni som sees hos immunkompromitterte pasienter, kan mistolkes som DPLS. (Fig.5)



Figur 5: Betydning av HIV-test i diagnostikk av pasienter med diffus parenkymatøs lungesykdom. 65 år gammel kvinne, tidligere frisk. I løpet av måneder utviklet økende dyspne, etterhvert respirasjonssvikt. Innlagt til utredning av bilaterale lungefortetninger. Røntgen thorax viser lungefortetninger, diffust sløret preg. HRCT: Generelt økt tetthet i lungeparenkymet med mattglasspreg. Videre utredning viste pneumocystis jirovecci infeksjon. HIV test var positiv.

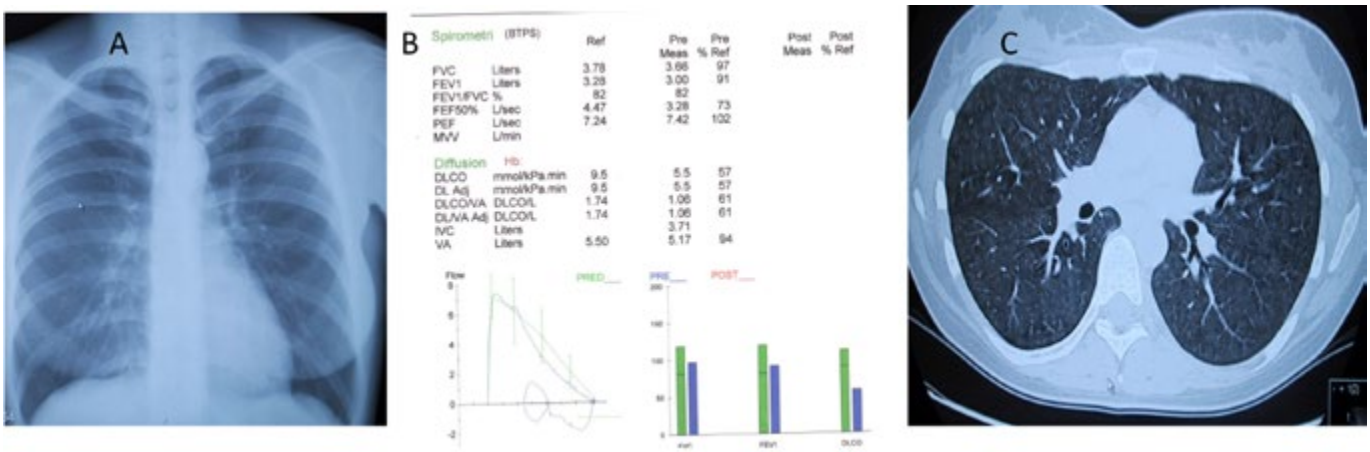
Inflammatoriske markører (CRP, SR) vil hos enkelte være forhøyet på diagnosetidspunktet, og kan derfor være nyttige senere i forløpet for å vurdere behandlingsrespons.

Hematuri eller proteinuri kan tale for en tilgrunnliggende vaskulitt eller systemsykdom.

Radiologi

Rtg thorax kan være nyttig initialt i utredningen fordi ca 90 % av pasientene med DPLS har et patologisk bilde på diagnosetidspunktet. Et normalt bilde utelukker dermed ikke DPLS (Fig. 6)

Basale fortetninger med fibrose og skrumpning kan tale for IPF, men dersom det i tillegg sees pleurale fortetninger, eventuelt med forkalkede plaques er asbestose en mer sannsynlig diagnose.



Figur 6: 31 år gml kvinne utredet for funksjonsdyspne av noen måneders varighet.

A. Normalt røntgen thorax.

B. Lungefunksjonsundersøkelser viste normal belgfunksjon bedømt ved spirometri, men redusert transferfaktor for CO (TLCO).

C. HRCT var patologisk med utbredte centrilobulære noduli med mattglasspreg i begge lunger best forenlig med subakutt hypersensitivitetspneumoni. Hadde positive presipiterende antistoffer for fugleantigener (IgG).

Forutsatt relevant klinikk: Noen tilstander der HRCT kan være diagnostisk

Sykdommer	Funn på HRCT-thorax
Pulmonal Langerhanscelle histiocytose	Multiple irregulære cyster med variabel veggtykkelse, mest uttalt i øvre og midtre lungeavsnitt. Tidlige stadier: Cyster og mikronoduli
Lymfangioleiomyomatose	Multiple tynnveggede cyster av varierende størrelse jevnt fordelt i begge lunger
Idiopatisk pulmonal fibrose	Bilaterale basale og subpleurale retikulære fortetninger med traksjonsbronkiektasier og bikakemønster særlig basalt
Hypersensitivitets pneumoni, subakutt stadium	Diffuse mattglassfortetninger assosiert med centrilobulære mikronoduli og tegn på mosaikk mønster (Luftretensjon)
Kryptogen organiserende pneumoni / eosinofil pneumoni	Multifokale konsoliderende fortetninger samt mattglassfortetninger oftest perifer dominans
Enkelte varianter av sarkoidose	Bilateralt forstørrede lymfeknuter i hilus og mediastinum, mikronoduli subpleuralt og langs bronkovaskulære strukturer

Figur 7: Forutsatt relevant klinikk: Noen tilstander der HRCT kan være diagnostisk.

Høy-oppløsnings-CT thorax (High Resolutin CT, HRCT) som benytter 1-2 mm tynne snitt gir bedret oppløsning sammenlignet med konvensjonell CT, og dermed bedret karakterisering av utbredelse, lokalisasjon og mønster av forandringene i parenkymet. Indikasjon for HRCT thorax i utredning av DPLS vil være (16,17):

- Påvise DPLS hos symptomatiske pasienter der rtg thorax er beskrevet som normalt, eventuelt med usikre funn.
- Begrense aktuelle differensialdiagnostiske muligheter.
- Påvise egnet område for utførelse av kirurgisk lungebiopsi.
- Evaluere behandlingsrespons.

Undertiden er HRCT bildet så karakteristisk for en gitt tilstand at diagnosen kan stilles ut fra dette alene og kirurgisk lungebiopsi utelates (figur 7, figur 8). Bilateralt forstørrede lymfeknuter i hilus eller mediastinum, men uten affeksjon av fremre mediastinum er nær patognomonisk for sarkoidose.

Bronkoskopi, bronkialaspirat og bronkoalveolær lavage (BAL)

Bronkoskopi med aspirasjon av bronkoalveolærskyllevæske (BAL) er ved siden av HRCT thorax et viktig hjelpemiddel i diagnostikk av DPLS. Mens bronkialaspirat består av materiale fra sentrale luftveier og er nyttig i diagnostikk av cancer og infeksjoner, reflekterer funn i korrekt utført BAL forholdene i alveolene. Det er nylig i regi av The American Thoracic Society (ATS) utarbeidet detaljerte retningslinjer for bruk av BAL i diagnostikk av DPLS (18). Undersøkelsen gjennomføres i lokalbedøvelse i forbindelse med bronkoskopi. Analyser av BAL kan i visse tilfeller være diagnostisk, eventuelt redusere differensialdiagnostiske alternativer. Lymfocyttdominans i væsken kan tale for hypersensitivitetspneumoni, sarkoidose eller kryptogen organiserende pneumoni (COP) og analyse av CD4/CD8 T-celleratio er av verdi for å skille hypersensitivitetspneumonier og sarkoidose. Eosinofil dominans sees ved eosinofil pneumoni, eosinofil bronkitt eller medikamentindusert lungesykdom. Ved alveolær proteinose har BAL-væsken ofte et melkeaktig utseende, og den er positiv ved farging med periodisk-acid-Schiff (PAS-farging).

Ved tilstander der diffuse alveolære blødninger dominerer, som ved småkarvaskulitt eller ved idiopatisk pulmonal hemosiderose, vil cytologisk undersøkelse vise hemosiderinfylte makrofager også om sykdommen er inaktiv på undersøkelsestidspunktet; eventuelt vil væsken være blodig ved pågående blødning.

Funn av > 5 % Langerhansceller (CD-1a positive) i BAL gir sterk mistanke om pulmonal Langerhanscelle histiocytose (PLHCH), men kvantitative kriterier for diagnosen er ikke endelig fastsatt. Ved elektronmikroskopi vil funn av såkalte Birbeck granula i Langerhansceller være diagnostisk.

Biopsi

Tverrfaglig vurdering i team med radiolog, patolog og lungelege har ført til at færre pasienter henvises for kirurgisk lungebiopsi. Likevel vil det være behov for biopsitaking i de situasjoner der kombinasjonen av serologi, BAL og HRCT thorax ikke har ført til diagnostisk avklaring. Transbronkiale lungebiopsier (TBB) og endobronkiale biopsier som utføres under bronkoskopi, er nyttige i diagnostikk av malignitet og granulomatøse lungesykdommer som sarkoidose. TBB kan også være diagnostisk ved akutt eosinofil pneumoni, kryptogen organiserende pneumoni og ved subakutt hypersensitivitetspneumoni. Undersøkelsen har derimot ingen plass i diagnostikk av IPF. Endobronkial/ endoskopisk ultralydveiledet biopsi av mediastinale lymfeknuter (EBUS / EUS) er nyttig ved mistanke om sarkoidose, og for å utelukke malignitet (19). Hvorvidt det velges å gjøre transbronkial biopsitaking eller EBUS/EUS i diagnostikk av sarkoidose avhenger av fasiliteter ved de enkelte sykehus – diagnostisk presisjon er uansett ca 90 %.

Ved de øvrige parenkymatøse lungesykdommer er en større vevsbit påkrevet for sikker diagnostikk, og inngrepet gjøres i slike tilfeller oftest ved videoassistert thorakoskopi (VATS), eventuelt ved minithorakotomi. Fordi patologiske forandringer ofte er heterogene og multifokale, kreves biopsier fra flere steder, helst fra forskjellige lungelapper. Dette bedrer både sensitivitet og spesifisitet. Biopsistedet velges på bakgrunn av funn på HRCT, og bør være fra lungevev utenfor men nær områder med åpenbar parenkymdestruksjon/ fibrose.

Lungefunksjonsmålinger?

Selv om lungenes mekaniske egenskaper og gassveksling påvirkes ved DPLS, er lungefunksjonsmålinger av liten diagnostisk verdi. Derimot er slike målinger av stor betydning når det gjelder å bedømme sykdommens alvorlighetsgrad på diagnosetidspunktet og også ved seinere kontroller for å bedømme prognose og behandlingsrespons.

Det karakteristiske mønstret ved utvikling av DPLS er restriksjon med lav forsert vitalkapasitet (FVC) og redusert forsert ekspiratorisk volum på 1 sekund (FEV1) i samme forhold som FVC . Under oppfølging vil et fall i FVC > 10 % i løpet av 6 måneder være signifikant hos en pasient med IPF, og assosiert med en betydelig økt mortalitetsrisiko.

For å få et inntrykk av gassveksling under hvile og arbeid benyttes måling av transfer faktor for karbonmonoksyd (TLCO), arteriell blodgass/oksymetri, 6-minutters gangtest og eventuelt sykkelergometri. Disse undersøkelsene gir informasjon om pasientens funksjonsnivå, og ved kontroller, om sykdommens utvikling.

TLCO gir et non-invasivt estimat for gassvekslingen i lungene og avtar i prinsippet proporsjonalt med reduksjon i funksjonelle alveolokapillære enheter (20). De laveste verdiene – ofte < 20 % av forventet verdi - sees hos pasienter med kombinert IPF/emfysem, ved cystisk lungesykdom (LAM, PLHCH) eller ved utvikling av pulmonal hypertensjon. Betydelig forhøyede verdier sees hos pasienter med vaskulitt og pågående alveolære blødninger fordi CO da taes opp i alveolært hemoglobin .

Måling av arteriell blodgass i hvile vil hos de fleste pasienter med DPLS vise normale funn langt ut i forløpet, og først i avansert stadium hypoksemi og hypokapni.

Ved arbeidsbelastning sees derimot ofte fall i O2-metningen, selv ved beskjeden grad av fysisk aktivitet. Ved 6-minutters gangtest måles oksygenmetning før-, under og etter aktivitet, i tillegg til total ganglengde. Enkelte pasienter med DPLS kan virke klinisk upåfallende i hvile med normal spirometri og upåfallende blodgasser, men utvikler alvorlig grad av hypoksemi i forbindelse med gangtest. Anstrengelsesutløst hypoksemi er korrelert til utvikling av pulmonal hypertensjon som kan komplisere DPLS (21). Slike pasienter bør henvises til ekkokardiografi, eventuelt til høyre hjertekateterisering som er gullstandard for måling av pulmonalarterie trykket.

Sykkelergometri har størst verdi når det er tvil om diagnosen, og gjennomført test viser seg å være normal. Pasienten har da ikke DPLS.

Hvor bør pasienter med DPLS utredes og følges opp?

I mange europeiske land tas disse pasientene hånd om ved spesialklinikker med tverrfaglig kompetanse (lungelege, radiolog, patolog, thoraxkirurg, revmatolog), flere steder også med tilgang på helsepersonell utdannet i palliativ omsorg. Et slikt teamsamarbeid er antatt å bedre diagnostikk, oppfølging, kanskje også prognose for disse pasientene (9, 22,23,).

I Norge er det enighet om en "teamtilnærming" til disse pasientene, men foreløpig primært på regionsnivå. Lokale lungeavdelinger og primærhelsetjenesten er likevel sentrale i samarbeidet for å bedre oppfølgingen av pasienter med DPLS.

Pasienter der utredning for lungetransplantasjon kan være aktuelt, bør henvises OUS, Rikshospitalet tidlig i sykdomsforløpet – iallfall ved signifikant fall i FVC (> 10 % fra utgangsverdi i løpet av de første 6 – 12 måneder), ved fall i TLCO i samme tidsrom > 15 %, og ved utvikling av pulmonal hypertensjon. Internasjonale retningslinjer anbefaler dessuten at pasienter med IPF inkluderes i multisenterstudier der dette er mulig (22).

Det har derfor i løpet av det siste året pågått et nordisk samarbeid for å opprette databaser primært for pasienter med IPF, men på sikt også for andre pasienter med IIP, både for å sikre bedre epidemiologiske data enn hva vi har i dag, men også for å ha pasienter tilgjengelig for inkludering i aktuelle studier.

Figur 8: Pulmonal Langerhanscelle histiocytose (PLHCH). 16 år gammel gutt, røykt i 2 år, siste halvår repeterende episoder med pneumothorax. HRCT viste multiple irregulære cyster med varierende veggtykkelse, mest uttalt i øvre lungeavsnitt samt mikronoduli forenlig med LHCHC. PLHCH er en lungesykdom av ukjent årsak karakterisert ved granulomer med Langerhansceller som infiltrerer og destruerer terminale bronkioler og fører til hulromdannelse og cyster i lungeparenkymet

Referanser

1. Ryu jh, Olson EJ, Midthun DE.Diagnostic approach to the patient with diffuse lung disease. Mayo Clin Proc 2002 Nov;77(11):1221-7
2. Bradley B, Bransley HM, Egan JJ et al. Interstial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. Thorax 2008 Sep;63 Suppl 5:v
3. Raghu G, Weycert D, Edelsberg J, et al.Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:810-6
4. Navaratnam V, Fleming KM, West J, et al The rising incidence of idiopathic fibrosis in the UK. Thorax 2011;66:462-7
5. Borie R, Daniel C, Debray MP et al, Pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir Rev 2011;20:98-107
6. Tachibana T, Hagiwara K, Johkoh T. Pulmonary alveolar microlithiasis: review and management Curr Opin Pulm Med 2009;15:486-90
7. Kim DS, Collard HR, King TE . Classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Proc Am Thorac Soc. 2006;3:285-292
8. American Thoracic Society, European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopatic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 165:277-304) Jan 2002
9. Maher, TM, A clinical approach to diffuse parenchymal lung disease. Immunol Allergy Clin N Am 2012 Nov;32(4):453-72
10. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al; ATS/ERS Co Am J Respir Crit Care Med 2013 Sep 15;188(&):733-48
11. Lee JS, Collard HR, Raghu G et al Does chronic microaspiration cause idiopathic pulmonary fibrosis?
12. Mahavadi P, Korfei M, Henneke I et al . Epithelial stress and apoptosis underlie Hermansky-Pudlak syndrome-associated interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2010 Jul 15;182(2):207-19
13. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R et al Eur Resp J 2010. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis.
14. Tazi A, Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. European resp j 2006). Jun;27(6):1272-1285
15. Donaghy M,Rees AJ Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. Lancet 1983 Dec 17;2(8364):1390-93.
16. Dempsey OJ, Kerr KM, Remmen H How to investigate a patient with suspected interstitial lung disease. BMJ 2010 June 9;340:c2853
17. Dempsey OJ, Kerr KM, Remmen H How to investigate a patient with suspected interstitial lung disease. BMJ 2010 June 9;340:c2853
18. Cameron SE, Andrade RS, Pambuccian SE, Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration cytology: a state of the art review. Cytopathology 2010 Feb;21(1):6-26
19. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. Eur Respir J 2005 Oct;26(4):720-35
20. Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. Eur Respir J 2008 Jun;31(6):1357-67
21. Look SS. Interstitial lung disease clinics for the management of idiopathic pulmonary fibrosis: a potential advantage to patients. Greater Manchester Lung Fibrosis Consortium. J Heart Lung Transplant. 1999 Sep;18(9):
22. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence based guidelines for diagnosis and management , Am J Respir Cri Care Med 2011, Mar 15; 183(6):788-824

Utvikling av en ny generasjon retningslinjer med eksempel fra arbeidet med antitrombotisk behandling og profylakse

Norske leger fikk i begynnelsen av November 2013 tilgang til nye faglige retningslinjer innen antitrombotisk behandling og tromboseprofylakse (www.blodfortynnende.no), utviklet med utgangspunkt i nylig publiserte internasjonale retningslinjer. Retningslinjene representerer en ny generasjon verktøy for kunnskapsstøtte for bruk i klinisk praksis, basert på ny metodikk og teknologi for utvikling, disseminering og oppdatering gjennom et internasjonalt forankret forskningsprogram.

Per Olav Vandvik, Annette Kristiansen, Linn Brandt, Sigrun Halvorsen, Eivind Berge, Anders E.Dahm, Per Morten Sandset (Redaksjonskomiteen).

Per Olav Vandvik

Indremedisineren publiserte i oktober 2012 en serie fagartikler om antitrombotisk behandling med vekt på nye platehemmere og perorale antikoagulantia som behandlingsalternativer både ved venøs og arteriell trombose.[1] Artiklene gir en innføring i nye behandlingsalternativer ved trombose og inkluderer anbefalinger blant annet fra Oslo universitetssykehus. Samtidig illustrerer artiklene behovet for kunnskapsbaserte faglige retningslinjer til bruk for norske klinikere utviklet i tråd med gjeldende standarder.[2]

Problemstillinger relatert til forebygging og behandling av arteriell og venøs trombose spenner også videre enn de nye legemidlene og inkluderer behandling ved dyp venetrombose og lungeembolisme, hjerneinfarkt, hjerteinfarkt (ekskludert akuttfasen), atrieflimmer, perifer karsykdom, profylakse ved kirurgiske-, indremedisinske og ortopediske tilstander, og profylakse og behandling av venøs trombose ved samtidig graviditet.[3]

Leger må ha tilgang til oppdatert og gyldig forskningbasert kunnskap, fortrinnsvis i form av faglige retningslinjer utviklet med tilfredstillende metodikk.[2] De fleste retningslinjer har imidlertid betydelige svakheter med hensyn til både kunnskapsgrunnlag og utvikling av anbefalinger.[4 5] Nye definisjoner og standarder for pålitelige retningslinjer ("trustworthy guidelines") og forbedret metodikk for utvikling av retningslinjer (GRADE og AGREE II) gir langt bedre muligheter enn tidligere for å lage gode og balanserte retningslinjer for klinikere, men stiller samtidig store krav til metodekompetanse, klinisk ekspertise og tid.[2 6]

I februar 2012 publiserte tidsskriftet CHEST den niende oppdateringen av "Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th edition, American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines", heretter kalt AT9.[7] AT9 er internasjonalt anerkjente retningslinjer for antitrombotisk behandling og tromboseprofylakse. AT9 inneholder omlag 600 anbefalinger og er laget i henhold til GRADE og inkluderer også ny metodikk for å håndtere interessekonflikter og inkorporere pasienters verdier og preferanser i anbefalingene.[8]

Retningslinjeutvikling krever betydelig metodekompetanse, klinisk ekspertise og er meget tidkrevende. Samtidig er nasjonal og lokal tilpasning av slike retningslinjer nødvendig. Publiseringsformatet i AT9 er heller ikke egnet for bruk i travel praksis med siderike artikler i PDF format. Disse erkjennelsene ledet derfor Per Olav Vandvik, en av kapittelredaktørene i AT9, til å kontakte Per Morten Sandset våren 2010 med forespørsel om norske tromboseeksperter ønsket å påta seg jobben med å tilpasse AT9 til norsk bruk i nye og brukervennlige formater. Sandset hadde da nylig fått mandat av Norsk Selskap for Hematologi til å utarbeide norske retningslinjer for antitrombotisk behandling.

Samarbeidet har resultert et i omfattende forsknings- og utviklingsprosjekt (Smooth Norwegian Adaptation and Presentation of Guidelines to Improve Thrombosis treatment: SNAP IT) som parallelt med tilpasning av internasjonale retningslinjer til norsk bruk utvikler ny metodikk og teknologi for å sikre klinikere optimal tilgang til anbefalinger i travel praksis.

Samarbeidet ble i Januar 2012 utvidet til å omfatte Helsedirektoratet og Statens Legemiddelverk. Helsedirektoratet hadde besluttet at det skulle utarbeides informasjonsmateriell for helsepersonell om de nye perorale antikoagulantia og at en samtidig skulle vurdere behovet for nasjonale faglige retningslinjer for antitrombotisk behandling. Behovet for en lisensavtale med ACCP gjorde det ikke mulig for Helsedirektoratet å publisere dette som en nasjonal retningslinje. Tilsammen 43 norske klinikere er rekruttert gjennom profesjonsforeningene til arbeidet med å tilpasse og oversette 11 av 14 terapikapitler i AT9 til en ny faglig retningslinje for antitrombotisk behandling og tromboseprofylakse utgitt gjennom Legeforeningen og det nyopprettede Norsk Selskap for Trombose og Hemostase. Vi vil i denne artikkelen beskrive sentrale elementer i utviklingen av AT9 retningslinjene og vår tilpasning til retningslinjer for bruk i Norge. Vi beskriver også ny metodikk og teknologi for en ny generasjon retningslinjer i verden, med Norge først ut.

Hvorfor bruke GRADE i retningslinjeutvikling?

Eksisterende faglige retningslinjer benytter ulike graderingssystemer for å vurdere kvalitet på dokumentasjonen og angi styrke på anbefalinger.[9] En svakhet med disse systemene - utover å forvirre klinikere med ulike kombinasjoner av tall og bokstaver - er en ensidig vektlegging av studiedesign som grunnlag for graderingen. For eksempel vil en systematisk oversikt av randomiserte kontrollerte studier fort resulterere i høy kvalitet på dokumentasjonen og en sterk anbefaling. Dette til tross for at den systematiske oversikten kan være beheftet med systematiske feil, at studiene ikke er overførbare på pasientene anbefalingen er tiltenkt eller at balansen mellom fordeler og ulemper er hårfin.

En felles problemforståelse blant internasjonale organisasjoner (WHO, NICE, SIGN) som har utviklet retningslinjer over de siste 20 årene har ført til utvikling av et felles graderingssystem kalt Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) .[9 10] GRADE fasiliterer en systematisk og transparent prosess for å oppsummere dokumentasjon og for å gå fra dokumentasjon til anbefalinger og benyttes av stadig flere ledende organisasjoner internasjonalt inkludert Helsedirektoratet i Norge.[11]

Hvordan lage retningslinjer med GRADE?

Fokuserte kliniske spørsmål og litteratursøk

Utgangspunktet for utvikling av anbefalinger med GRADE er å identifisere sentrale spørsmål for klinisk praksis, definert i såkalt PICO-format med presis beskrivelse av populasjonen (P), behandlingsalternativene (Intervention, Comparator) og utfall/kliniske endepunkter (Outcome). AT9 valgte kun å inkludere endepunkter som er viktige for pasienter, og tok for eksempel ikke med dyp venetrombose påvist med ultralyd uten kliniske symptomer.[8] PICO spørsmålene utgjør et utmerket utgangspunkt for litteratursøk og identifisering av de mest relevante studiene som skal danne grunnlag for anbefalingen. I tillegg til studier som rapporterer kvantitative effekt-estimater for de valgte endepunkter, er det nødvendig å identifisere observasjons-studier for å kunne anslå utgangsrisiko for å utvikle aktuelle endepunkter uten behandling (baseline risiko).

Høy kvalitet	Det er usannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimatet	⊕⊕⊕⊕
Middels kvalitet	Det er sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimatet. Videre forskning kan også endre estimatet	⊕⊕⊕⊖
Lav kvalitet	Det er svært sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til resultatene. Videre forskning vil sannsynligvis endre estimatet	⊕⊕⊖⊖
Svært lav kvalitet	Effektestimatet er veldig usikkert	⊕⊖⊖⊖

Tabell 1: Kvalitet på dokumentasjonen iht GRADE.

Table 8 (recommendation 2.2.1 – 2.2.5)
Ticagrelor + aspirin versus clopidogrel + aspirin in patients with a recent ACS

Bibliography: Wallentin L, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. NEJM 2009; 361: 1045-57

Outcomes	Participants (studies) Follow up	Quality of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects over 1 year: Risk with clopidogrel and aspirin	Risk difference with ticagrelor and aspirin (95% CI)
Vascular mortality [1]	18624 (1 RCT) 6-12 months	⊕⊕⊕⊕ **HIGH**	**RR 0.79** (0.69 to 0.91)	**50 per 1000** [2]	**10 fewer per 1000** (from 15 fewer to 4 fewer)
Myocardial Infarction (MI) Non-fatal events	18624 (1 RCT) 6-12 months	⊕⊕⊕⊕ **HIGH**	**RR 0.77** (0.67 to 0.89)	**70 per 1000** [2]	**16 fewer per 1000** (from 17 fewer to 3 fewer)
Stroke Includes non-fatal ischemic and hemorrhagic strokes [4]	18624 (1 RCT) 6-12 months	⊕⊕⊕⊖ **MODERATE** due to imprecision [3]	**RR 1.17** (0.91 to 1.52)	**13 per 1000** [2]	**2 more per 1000** (from 1 fewer to 7 more)
Major extracranial bleed	18624 (1 RCT) 6-12 months	⊕⊕⊕⊖ **MODERATE** due to imprecision [3]	**RR 1.25** (1.01 to 1.53)	**22 per 1000** [2]	**6 more per 1000** (from 0 more to 11 more)

[1] Of the total deaths in PLATO, 20/399 (5.0%) with ticagrelor were fatal bleeds and 23/506 (4.5%) with clopidogrel were fatal bleeds.
[2] 1 year control group risk estimates come from PLATO with events reported at 12 months.
[3] Rated down for imprecision due to wide confidence intervals including harm with ticagrelor for stroke and bleeds
[4] Of the total strokes in PLATO, 23/125 (18.4%) with ticagrelor were hemorrhagic and 13/106 (12.3%) with clopidogrel were hemorrhagic.

Tabell 2: Eksempel på resultat-tabell (Summary of findings) utviklet i AT9.

Oppsummering av kvalitet på dokumentasjonen og fordeler/ulemper av behandling

GRADE oppsummerer dokumentasjonen og angir forventede effekter av behandlingsalternativer basert på de mest relevante studiene gjennom en systematisk og transparent prosess.[12 13] Det beste kunnskapsgrunnlaget for hvert enkelt utfall blir vurdert gjennom følgende steg:

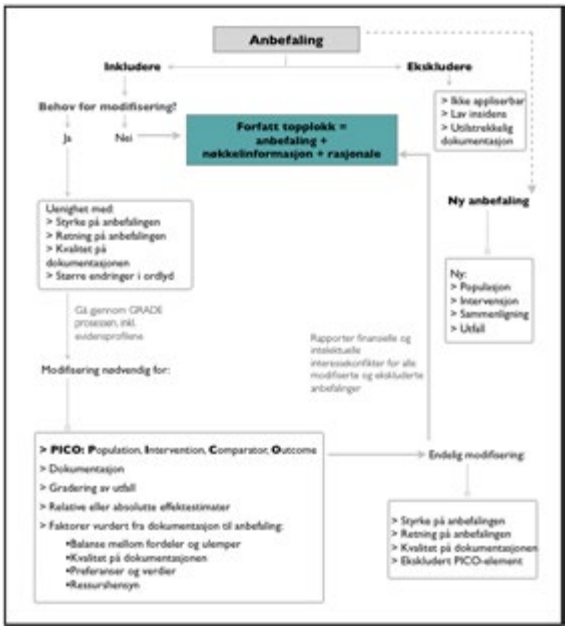
1. Kvalitet på dokumentasjonen (tillit til effekt-estimater) blir bestemt gjennom å vurdere 5 faktorer: Risiko for systematiske feil i enkeltstudier, heterogenitet på tvers av studier, overførbarhet, presisjon av effektestimater og risiko for publiseringsskjevhet. Tabell 1 definerer

nivåer av kvalitet på dokumentasjonen fra høy til moderat til lav.
2. Estimering av relative og absolutte effekter for behandlingsalternativer blir gjennomført ved å applisere relative effektestimater (feks relativ risiko med 95% konfidensintervall) til risiko-estimater for et gitt utfall (utgangsrisiko).
3. Utvikling av resultat-tabeller for dokumentasjon på tvers av utfall: ”evidence profiles” og ”summary of findings” tabeller. Tabell 2 under viser en slik resultat-tabell fra AT9.

Hvordan gå fra dokumentasjon til sterke eller svake anbefalinger?

GRADE vektlegger en systematisk og transparent vurdering av relevante faktorer ved utvikling av anbefalinger slik at det skal være mulig og forstå - og etterprøve - retningslinjegruppens vurderinger.[10]

Retningen og styrken for hver anbefaling blir i henhold til GRADE-metoden derfor fastsatt av retningslinjepanelene, på grunnlag av følgende fire faktorer:
1. Balansen mellom fordeler (ønskede konsekvenser) og ulemper (uønskede konsekvenser) av behandling.
2. Kvalitet på dokumentasjonen (tillit til effekt-estimatene).
3. Pasient-verdier og preferanser.
4. Kostnadsvurderinger.



Figur 1: Flytskjema over prosessen med å tilpasse anbefalinger, basert på kriterier for modifisering av anbefalinger i henhold til GRADE metodikk.

Styrken på anbefalingen blir i henhold til GRADE bestemt utfra følgende prinsipper:
Sterk anbefaling for et tiltak: Det er klart at fordelene veier opp for ulempene.
Svak anbefaling for et tiltak: Det er uklart om fordelene veier opp for ulempene.

Implikasjoner av en sterk anbefaling vil for de ulike aktører være:

- Alle eller nær sagt alle pasienter vil ønske det anbefalte tiltaket, og kun få vil ikke ønske det.
- Helsepersonnell vil mene at alle eller nær sagt alle pasienter bør få det anbefalte tiltaket.
- Beslutningstakere vil mene at anbefalingen bør gjelde som rutine, og at anbefalingen er egnet som kvalitetsindikator.

Implikasjoner av en betinget/svak anbefaling vil være:

- Pasienter: De fleste pasienter vil ønske det anbefalte tiltaket, men mange vil ikke ønske det.
- Helsepersonell bør anerkjenne at ulike valg vil være riktig for ulike pasienter, og at de må hjelpe pasienter til å ta en avgjørelse i samsvar med pasientens egne verdier og preferanser. Verktøy for beslutningsstøtte kan være nyttig.
- Beslutningstakere vil kunne mene det er behov for debatt og involvering av interessenter, og at bruk av anbefalingen som kvalitetsindikator bør ta høyde for variasjon, blant annet basert på pasient-verdier og preferanser.

Hva ville godt informerte pasienter valgt?

Pasienters verdier og preferanser spiller en viktig rolle når man skal vurdere balansen mellom fordeler og ulemper av behandlingsalternativer. Ved anbefalinger for eller mot antitrombotisk behandling må man veie mellom reduksjon i trombotiske hendelser og en økning i blødninger, og mot praktiske ulemper ved behandlingen. I AT9 har man gjennomført en systematisk litteraturoversikt over studier som har kartlagt pasienters preferanser, og benyttet et gjennomsnitt for pasientene som er blitt undersøkt.[14] Retningslinjepanelene benyttet dette som grunnlag for å utvikle anbefalinger og redegjør for sine vurderinger.[8]

Hvordan inkludere kostnadsvurderinger i retningslinjene?

AT9 fulgte anerkjente prinsipper for å inkorporere kost-/nyttevurderinger i utvikling av anbefalinger.[15] [8] Økonomisk evaluering med kost-/nytteanalyser ble kun inkludert for anbefalinger der det var sannsynlig at disse analysene kunne endre retning eller styrke på anbefalingen. Hver arbeidsgruppe inkluderte en helseøkonom med klinisk kompetanse for å sikre at ressurshensyn ble ivaretatt.

Svake anbefalinger er velegnet for gode klinikere

Gjennom adekvat bruk av GRADE i utviklingen av anbefalinger endte de fleste anbefalingene i AT9 med å være svake, hvilket reflekterer en fin balanse mellom fordeler og ulemper, forventet stor variasjon i enkeltpasienters verdier og preferanser eller lav kvalitet på dokumentasjonen. Ved svake anbefalinger blir tilgang til kunnskapsgrunnlaget viktig slik at klinikere kan bruke anbefalingene balansert i møte med enkeltpasienter. Brukermedvirkning blir stadig viktigere i helsetjenesten og ved svake anbefalinger er det naturlig at pasientens preferanser og verdier tas i betraktning ved valg av behandlingsalternativer.[16]

Nybrottsarbeid for håndtering av interessekonflikter

Det er bred internasjonal konsensus om at registrering og rapportering av interessekonflikter er nødvendig for å sikre god kvalitet i faglige retningslinjer.[6] Det er også økende forståelse for at intellektuelle interessekonflikter er vel så viktige som finansielle interessekonflikter.[4] ACCP AT9 har systematisk registrert begge typer interessekonflikter og skiller forøvrig mellom primære og sekundære interessekonflikter.[8 17] Deltakere med primære interessekonflikter kunne ikke delta i endelig utforming av anbefalinger i AT9. Hvert kapittel i AT9 ble ledet av en kapittelredaktør uten primære interessekonflikter. Interessekonfliktene er publisert sammen med AT9 retningslinjen.

Fra internasjonale til nasjonale retningslinjer: Hvordan gikk vi frem?

De nasjonale faglige retningslinjene innen antitrombotisk behandling og tromboseprofylakse er som

nevnt basert på en oversetting og tilpasning av AT9 i en 5- stegs adaptasjonsprosess. For atrieflimmer kapittelet har vi også benyttet European Society Guidelines som beskrevet under. Vi har utviklet de 5 stegene for å ivareta en systematisk og transparent prosess i henhold til GRADE og har definert spesifikke kriterier for å dokumentere årsaker til at anbefalinger er ekskludert, modifisert eller tillagt (Figur 1). Vi vil evaluere utfallet av prosessen gjennom forskning i SNAP IT prosjektet.

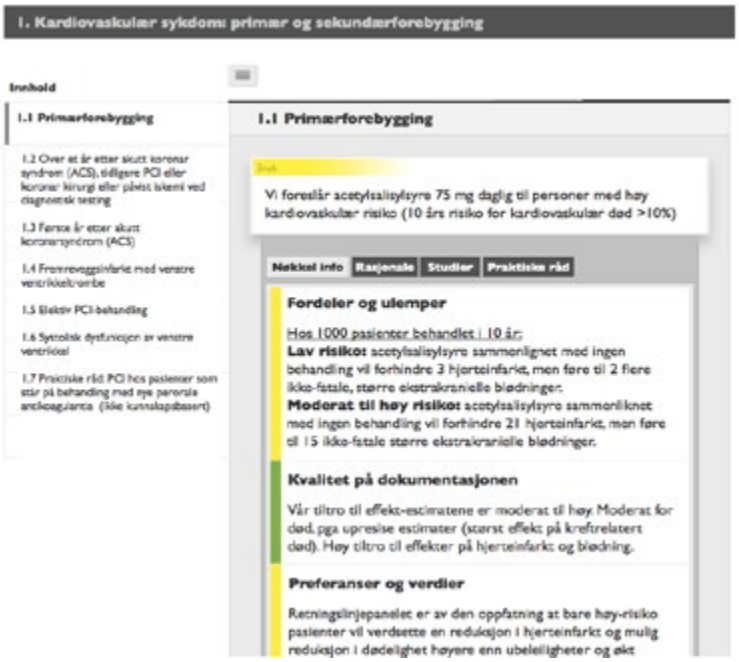
Eksempel på tilpasset anbefaling

Ett eksempel på en anbefaling fra AT9 som er tilpasset til vår nasjonale retningslinje gjelder bruk av acetylsalisylsyre (ASA) i primærprofylakse: Her avviker den nasjonale retningslinjen fra AT9 ved å foreslå ASA 75 mg daglig kun til personer med høy kardiovaskulær risiko (10 års risiko for kardiovaskulær død ≥10%), mens AT9 foreslår ASA 75 mg daglig til alle >50 år.[18] AT9 retningslinjepanelet vektla i sin anbefaling en antatt reduksjon i dødelighet med 6 færre dødsfall (95% konfidensintervall fra 0 til 12 færre) for 1000 pasienter behandlet med ASA i 10 år. Arbeidsgruppen i den nasjonale retningslinjen vurderte denne effekten som usikker og i seg selv ikke tilstrekkelig til å foreslå ASA til alle, uavhengig av kardiovaskulær risiko. Gevinsten ved ASA som primærprofylakse mot kardiovaskulær sykdom er beskjeden, og den motvirkes av en signifikant økning i alvorlige blødninger. I tråd med våre tidligere nasjonale retningslinjer for primærprofylakse, valgte derfor arbeidsgruppen å endre denne anbefalingen til kun å gjelde høyrisiko pasienter. Da anbefalingen klassifiseres som svak, understrekes det i tillegg at det bør legges vekt på pasientpreferanser. Anbefalingen åpner slik for at også pasienter med lav kardiovaskulær risiko kan velge å bruke ASA.

Ny generasjon retningslinjer i brukervennlig format, på nett, brett og smart-telefoner

Nasjonale faglige retningslinjer innen antitrombotisk behandling presenteres i et nytt format som kan fungere som verktøy for kunnskapsstøtte på ulike plattformer. Løsningen som er utviklet i SNAP-IT prosjektet, består av et digitalt forfatterverktøy, et nytt presentasjons- og publiserings-format tilgjengelig for web- og mobilapplikasjoner samt muligheter for integrering i elektroniske pasientjournaler. Vi utvikler også verktøy som leger og pasienter kan bruke i kliniske konsultasjoner for å dele kunnskap om fordeler og ulemper av behandling. Slike verktøy kan være spesielt nyttige ved svake anbefalinger og vil trolig være tilgjengelige i de nasjonale retningslinjene i løpet av 2013. SNAP IT prosjektet er en del av MAGIC og DECIDE, to internasjonalt forankrede forskningsprogrammer med det formål å oppnå mer effektiv utvikling, disseminering og oppdatering av kunnskapsbaserte faglige retningslinjer.19-21

Vi har i MAGIC og DECIDE gjennom omfattende forskning og brukertesting med leger i 7 land utviklet ett nytt presentasjonsformat som skal gi klinikeren tilgang til anbefalinger og kunnskapsgrunnlag i løpet av 2 minutter. Figur 2 viser ett eksempel på et såkalt "topplokk" som definerer det minimum av informasjon klinikeren trenger for å kunne applisere anbefalinger i egen praksis. I tillegg til dette er det til hver enkelt anbefaling knyttet relevante resultattabeller (Summary of Findings tabeller), praktisk informasjon og verktøy for risikostratifisering. For modifiserte anbefalinger gis det et lengre fritekst-rasjonale.



Figur 2: Eksempel på topplokk med nøkkelinformasjon, ett tastetrykk unna anbefalingen.

Referanser

1. Arnesen H. Antitrombotisk behandling. Indremedisineren 2012(3).
2. Laine C, Taichman DB, Mulrow C. Trustworthy clinical guidelines. Annals of internal medicine 2011;154(11):774-5.
3. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Schunemann HJ, Gutterman DD, Zelman Lewis S. Introduction to the ninth edition: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):48S-52S.
4. Shaneyfelt T. In Guidelines We Cannot Trust: Comment on "Failure of Clinical Practice Guidelines to Meet Institute of Medicine Standards". Archives of internal medicine 2012:1-2.
5. Alonso-Coello P, Irfan A, Sola I, Gich I, Delgado-Noguera M, Rigau D, et al. The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: a systematic review of guideline appraisal studies. Qual Saf Health Care 2010;19(6):e58.
6. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschlager G, Phillips S, van der Wees P. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. Annals of internal medicine 2012;156(7):525-31.
7. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuunemann HJ. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):7S-47S.
8. Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, Hirsh J, Eckman MH, Akl EA, et al. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):53S-70S.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336(7650):924-6.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. BMJ 2008;336(7652):1049-51.
11. GRADE working group. http://www.gradeworkinggroup.org/society/index.htm
12. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ 2008;336(7651):995-8.
13. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines 11-making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. Journal of clinical epidemiology 2012.
14. MacLean S, Mulla S, Akl EA, Jankowski M, Vandvik PO, Ebrahim S, et al. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e1S-23S.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ 2008;336(7654):1170-3.
16. Stiggelbout AM, Van der Weijden T, De Wit MP, Frosch D, Legare F, Montori VM, et al. Shared decision making: really putting patients at the centre of healthcare. BMJ 2012;344:e256.
17. Guyatt G, Akl EA, Hirsh J, Kearon C, Crowther M, Gutterman D, et al. The vexing problem of guidelines and conflict of interest: a potential solution. Annals of internal medicine 2010;152(11):738-41.
18. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e637S-68S.
19. Vandvik PO, Brandt L, Alonso-Coello P, et al. Creating guidelines we can trust, use and share: A new era is imminent. CHEST 2013; 144(2): 381-389.
20. Making GRADE the Irresistible Choice (MAGIC). http://www.magicproject.org
21. Developing and Evaluating Communication strategies to support Informed Decisions and practice based on Evidence (DECIDE). http://www.decide-collaboration.eu

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 vektjusterte) 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

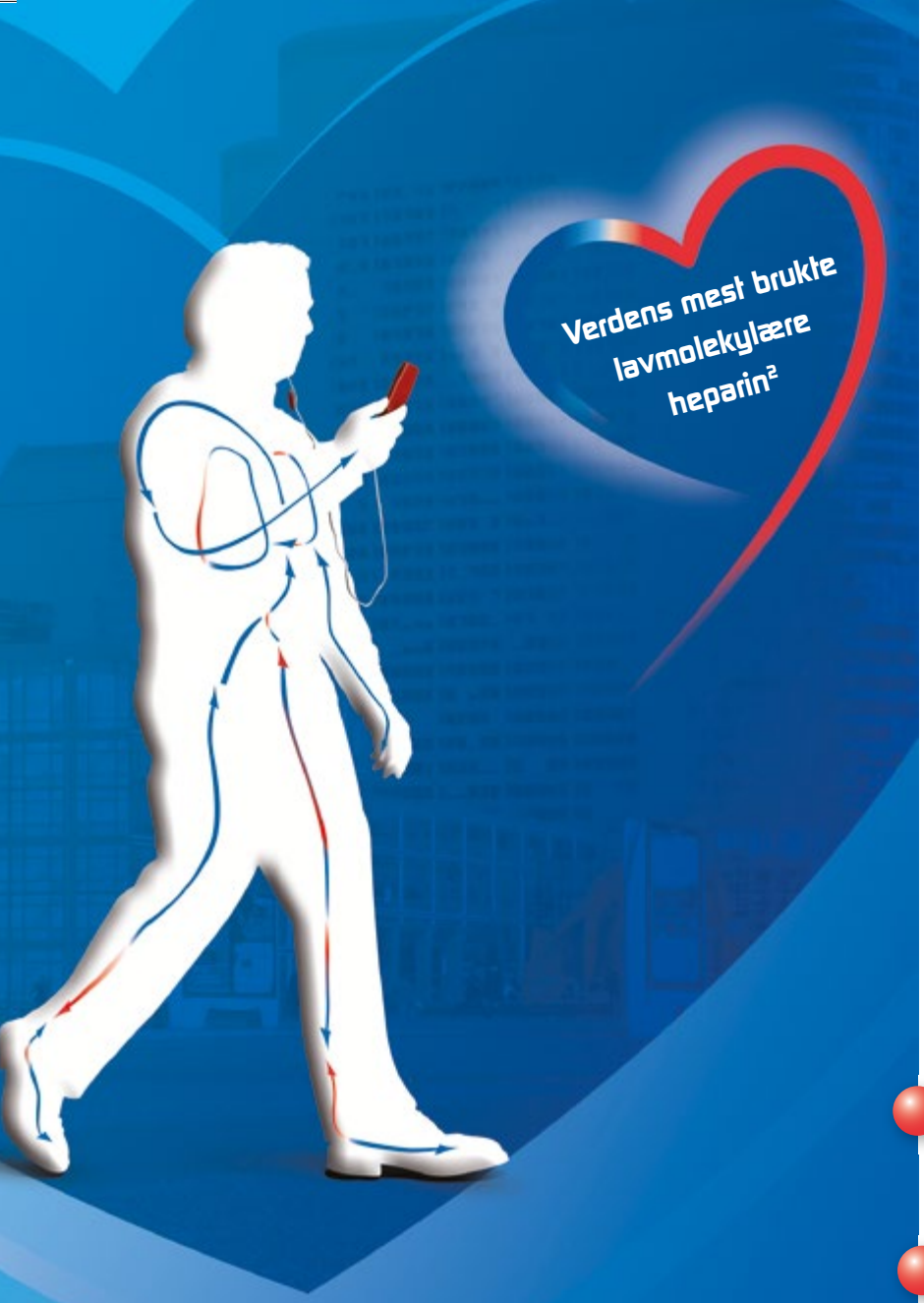
De anbefalte dosejusteringene gjelder ikke følgende indikasjon: Antikoagulasjon ved hemodialyse og hemofiltrasjon. Det foreligger ikke anbefaling om dosejustering ved mild eller moderat grad av nedsatt nyrefunksjon, men nøye klinisk overvåking tilrådes. Barn: Sikkerhet og effekt hos barn er ikke klarlagt. 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

Mat til bry

I dette temanummeret har vi konsentrert oss om matvarer og ulike sykdommer og tilstander matvarer kan forårsake. Dette belyses med 4 ulike artikler om matvareinduserte sykdommer/ tilstander med svært stort spenn i hvor langt vi har kommet i forståelsen av disse.

Jon Florholmen, overlege, professor II, Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) og UiT Norges arktiske universitet

Jon Florholmen

Som helsepersonell vil vi helst ha innsyn både i hvilke mattyper man kan reagere på og de bakenforliggende patofysiologiske mekanismene. Vi får ofte spørsmål fra pasienten om man kan ta blodprøver for å få svar på hvilke matvarer man reagerer på. Med få unntak har vi ikke dette diagnostiske armamentarium. Dette skyldes at vi har mange og store huller i vår kunnskap om mat og sykdom. Særlig gjelder dette matvareinduserte gastrointestinale plager eller også kalt hypersensitivitet.

I artikkelen om cøliaki gir Halstensen en fin gjennomgang av ulike aspekter om denne sykdommen. For oss som har vært lenge i faget, ser vi hvorledes fenotypen som blir presentert, har endret seg med årene. I motsetning til tidligere er det nå sjelden vi ser langtkommet ubehandlet cøliaki med stort vekttap, hudblødninger og ødemer. Årsakene til dette er blant annet befolkningens kunnskap om sykdommen og at det fins blodprøvetester som kan gi tidlig diagnose og behandling. Det er typisk at disse pasientene har uspesifikke mageplager. Men hvem har ikke det og særlig blant pasienter som henvises til en gastroenhet? For oss gastroenterologer betyr det at aller helst burde vi ta duodenalbiopsi – i alle fall hos dem vi gastroskoperer. Det betimelige spørsmål er da hvor stor prevalensen er i Norge. For 20 år tilbake antok man at det var 1/300.000, men tallet kan være så høyt som 1/100.000. Cøliakiscreeningen i Tromsø VI-undersøkelsen skal gi svar på dette. Mest sannsynlig fins det en subgruppe som har cøliaki, men som ubehandlet ikke utvikler alvorlig symptomer.

En av de største utfordringene er å sikre en optimal diagnostikk av cøliaki. Økt kunnskap om gluten i befolkningen har ført til at mange med mageplager prøver ut glutenfri kost. Mange har effekt av dette , kanskje på grunn av tilstanden *non-gluten-assosiert hvetemelsintoleranse* som ikke er omhandlet i dette temanummeret. Ved bruk av kun H/E farging av biopsier ved histologiske undersøkelser kan man i enkelte tilfeller miste diagnosen og særlig for pasienter som lever på mer eller mindre streng glutenfri kost. Imidlertid kan nå nyere diagnostikk med bruk av immunohistokjemiske (IHK) teknikker påvise de typiske gamma/delta T-celler og immunkomplekser av autoantistoffer typisk for cøliaki. Dermed øker den diagnostiske sikkerhet. Imidlertid er dette ikke rutineundersøkelser ved norske avdelinger for patologi. En annen utfordring er hvor skal man sette grensene for normale funn versus funn ved cøliaki. Dette gjelder spesielt nå vi tar i bruk nye diagnostiske metoder slik som IHK. Dette har mange implikasjoner, deriblant nye kriterier for å få grunnstønad for sykdommen.

Valeur og Berstads artikkel om immunologi ved selvrapportert (subjektiv) matoverfølsomhet bygger på ny kunnskap fra mange års forskning ved Universitetet i Bergen. Forskningsfeltet matvareinduserte tilstander har i mange år vært dominert av allergologer som har klarlagt de klassiske allergisk betingede tilstandene. Et viktig gjennomslag fikk man i 2001 (1) da man fikk en internasjonal konsensus om nomenklatur relatert til matvarereaksjoner hvor termen hypersensitivitet ble introdusert: "*hypersensitivitet gir objektive, reproduserbare symptomer eller tegn initiert av eksposisjon for et definert stimulus i en dose som normalt tolereres*". Hypersensitivitet skulle da inndeles i allergisk og ikke-allergisk hypersensitivitet. Den sistnevnte gruppen er en meget heterogen gruppe både hva klinisk fenotype og mest sannsynlig også hva patofysiologi angår. Disse pasienter har ulike funksjonelle tarmplager.

Bergensgruppen har ved siden av å innføre begrepet selvrapportert matoverfølsomhet, hatt to andre viktige bidrag. De har dokumentert at psykiske faktorer ikke er primær årsak til plagene og de har beskrevet assosierte ekstraintestinale manifestasjoner som blant annet fatigue og fibromyalgi. Diagnosen selvrapportert matoverfølsomhet indikerer manglende objektiv dokumentasjon på tilstanden og hvilke patofysiologiske mekanismer som ligger bak. Vi gjenkjenner plager typisk for histamin-induserte plager hos denne pasientgruppen uten at dette er dokumentert. Videre har de fleste av disse pasienter irritert, hypersensitiv tarm.

Forståelsen av patofysiologien bak hypersensitiv tarm er i sin spede begynnelse. En av hypotesene er at terskelen for aktivering av afferente sensoriske nevroner er senket (2). Den molekylære forklaringen på dette er ikke kjent. Som anført i artikkelen til Valeur/Berstad kan det dreie seg om forsinket immunaktivering, mastcelle instabilitet, og den originale hypotesen om autointoksikasjon på grunn av fermentering av malabsorberte karbohydrater. Mest sannsynlig dreier det seg om en neuroendokrin/parakrin forstyrrelse. En fascinerende hypotese er at irritert tarm er en lavgradig betennelse/ nevrogen inflammasjon (2), men uten at det foreligger typiske morfologiske kriterier på betennelse. Det er vel mer riktig å si at det foreligger dokumentasjon på en hypersekresjon

av ulike immunmediatorer som kan påvirke terskelen for aktivering av afferente sensoriske nevroner i tarmen. I påvente av mer handfast dokumentasjon må vi klinikere fortsatt benytte diagnosen selvrapportert matoverfølsomhet. Det er svært viktig at denne tilstanden ikke avfeies som primært psykisk betingede plager.

I Leif Kyrre Bergs artikkel om fruktose malabsorbsjon får vi nok en gang bekreftelse på en matrelatert tilstand som i dette tilfelle gir plager som ved irritabel tarm syndrom (ITS). For klinikeren som møter pasienter med ITS er det viktig å innhente opplysninger om pasienten er intolerant mot fruktoserike matvarer. Fruktose transporteres inn i cellene sammen med glukose via GLUT5- glukose facilitert mekanisme. Hvorvidt fruktose malabsorbsjon er en primær defekt i transportmekanismene eller skyldes en "overload" mekanisme, er ikke avklart. Til støtte for det siste har vi rimelig sikre data på at fruktoseforbruket har økt betydelig fra 1980 årene. Imidlertid er det dokumentasjon på at det er en stor individuell variasjon i kapasiteten på fruktose opptak (3). For klinikere med erfaring i fruktose pustetest kommer det vel ikke som en overraskelse at denne testen er mindre pålitelig eller egentlig ubrukelig i henhold til den nylig publiserte nordnorske FINN-studien (fruktoseintoleranse i Nordnorge) ledet av dr Berg. Et annet sentralt ubesvart spørsmål er hvor utbredt denne tilstanden er. Det finnes få kontrollerte studier, men disse indikerer en høy prevalens, så høy som mer enn 50 % (4). Noen sikre norske data finnes ikke, men FINN studien skal gi svar på dette. Man vet i alle fall at irritabel tarm syndrom sees i 20-35 % av befolkningen. Spørsmålet er hvor mange av disse som kan ha fruktose malabsorbsjon. Når man møter disse pasientene er det praktisk nyttig at man først utspør/eventuelt prøver ut en fruktose-redusert kost i kombinasjon med en provokasjonstest. Dette er enkel logistikk og ressurssparende.

Den siste temaartikkelen, forfattet av Rasmus Goll, handler om fecestransplantasjon som er blitt et aktuelt tema de siste årene. Dette henger blant annet sammen med at flere pasienter opplever intraktable diare tilstander både etter antibiotikakurer, slik som "hestekurene" ved behandling av Helicobacter pylori, andre tilstander med behov for bredspektrete antibiotika og Clostridiuminfeksjoner hos immunsuprimerte pasienter. Fecestransplantasjon er utprøvd ved mange tilstander både i og utenfor fordøyelseskanalen. Dessverre er det mangelfull dokumentasjon, for eksempel kontrollerte studier. Dette er overraskende da disse burde være enkle å gjennomføre. På den andre siden kan man si at forståelsen for den type behandling må baseres på samtidige studier av tarmens mikrobiom. Dette er nylig klassifisert (5) og interessen for dette komplekse forskningsfeltet er økende slik som i den nylig publiserte studien om mikrobiomet og overvekt (6). Utfordringene for oss gastroenterologer er at man må gjennomføre kontrollerte studier hvor karakterisering av mikrobiomet hos pasient og hos frisk donor er viktig.

Til slutt vil mange kanskje stille spørsmål om hva faecestransplantasjon har med matvarer å gjøre. Vår tarmflora reflekterer det miljøet vi lever i og spesielt hva vi spiser. Inntak av mikrober er ikke nødvendigvis bare ugunstig da vårt immunapparat ofte kan tilpasse seg. Tarmens evne til immuntoleranse er en forutsetning for at vi skal overleve. Men hva med inntak av antibiotika i matvarer slik som fisk produsert i havbruksnæringen, kylling fra de store farmene etc? Er dette matvarer til besvær? Kanskje vi bør fryse ned vår egen avføring til eventuell autoterapi seinere?

Referanser

1. Johanson SGO et al. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. ALLERGY 2001, 56, 813-24
2. Feng B. Ho La J, Schwartz ES, Gebhart GF. Irritable bowel syndrome: Methods, mechanisms, and patophysiology, neural and neuroimmune mechanisms of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2012, 302, G1085-98.
3. KyawMH, JFM. Fructose malabsorption. True condition or a variance from normality. J Clin Gastroenterol 2011,45, 16–21.
4. Goldstein R, Braverman D, Stankiewicz H. Carbohydrate of irritable bowel syndrome and functional bowel complaints. Isr Med Assoc J 2000, 2, 583–7.
5. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. Nature 2012, 486, 222-7. doi: 10.1038/nature11053.
6. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. Nature 2013, 500, 541-6. doi: 0.1038/nature12506.

Cøliaki er mye vanligere enn du tror

Cøliaki er en glutenindusert systemisk autoimmun sykdom som rammer ca 1 % av befolkningen, men bare 1/4 er diagnostisert. De resterende ca 35-40.000 individene er udiagnostiserte, syke cøliakere. Utfordringen er å komme på tanken om at pasienten har cøliaki da symptomatologien kan være diffus. Tradisjonell patologisk undersøkelser av tynntarmsbiopsi har vært gullstandarden i diagnostiseringen av cøliaki, men bør suppleres med immunhistokjemisk undersøkelse av frysesnitt. Økningen av gamma-delta T-celler i slimhinnen og påvisningen av IgA-transglutaminase-2 immunkomplekser i tarmveggen øker den diagnostiske sikkerheten. Dette er spesielt viktig i tvilstilfelle hvor tynntarmsforandringene er små og ukarakteristiske, noe som ofte skjer fordi pasientene setter seg selv på glutenfrikost i ventetiden til biopsi blir tatt.

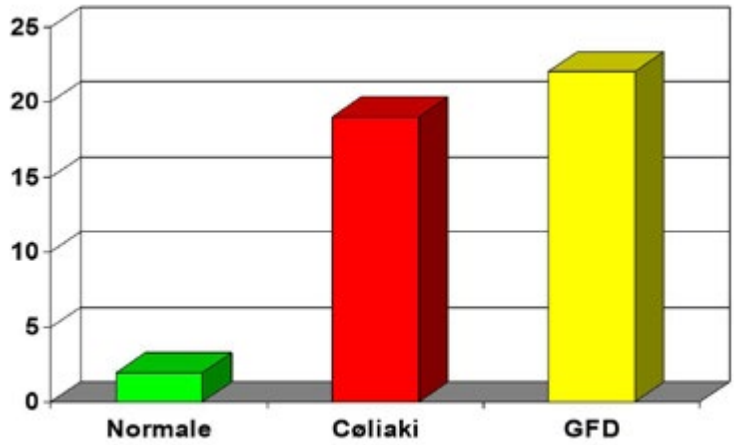
Trond S. Halstensen, Professor dr. med., Institutt for Oral Biologi, Universitetet i Oslo.

Trond S. Halstensen

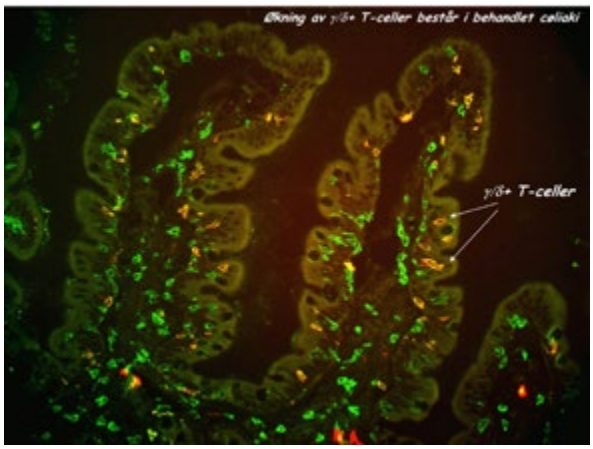
Forekomsten av cøliaki

I juni 2006 fikk 10 527 personer grunnstønad p.g.a. cøliaki (arbeids og velferdsdirektoratet), mens det bodde 4,64 millioner mennesker i Norge (statistisk sentralbyrå). Dette gir oss en diagnostisert cøliaki-forekomst på 0,23 % eller 1/440. Ved undersøkelser av friske blodgivere har man funnet at mellom 1/157 (Israel) til 1/400 (Italia) av blodgivere hadde udiagnostisert cøliaki. Undersøker man personer med annen sykdom, så har hele 1/10-50 cøliaki (1, 2). Finske befolknings-undersøkelser var først til å påvise at 1/99 av den generelle befolkningen hadde cøliaki. Tilsvarende undersøkelser i andre land har bekreftet at fra 1/17 til 1/167 har cøliaki (Tabell 1). På samme måte som ved allergier og auto¬immune sykdommer, øker sykdomshyppigheten av cøliaki, og hele 3 % av 12 åringer i Umeå som ble født under «cøliakiepidemien» i Sverige har cøliaki (3). Tilsvarende nyere populasjonsstudier i Finland har påvist en cøliakifrekvens varierende fra 1,5 % hos barn, til 2,4 % i den eldre befolkningen (Markku Mäkki, personlig meddelelse). Selv i Danmark hvor befolkningen lever på en glutenfattig brøddiet (mye rug), er den diagnostiserte forekomsten av cøliaki (1/2174) (4) vesentlig lavere enn den reelle siden 1/394 av friske blodgivere hadde cøliaki (5). Det var altså fem ganger flere cøliakere blant de friskeste av de friske (blodgivere) enn diagnostisert i Danmark.

Den reelle forekomsten av cøliaki i Norge er ukjent, men dersom vi har tilsvarende høye forekomster som Sverige og Finland, går minst 35 000 personer rundt med udiagnostisert cøliaki. Legger vi de høye tallene til grunn kan så mange som 85-120 000 personer ha udiagnostisert cøliaki. Vi er nå i gang med en befolknings-undersøkelse hvor serum fra 12000 personer som deltok i helse-undersøkelsen Tromsø VI inngår. Pasienter som fikk påvist forhøyet IgA-anti TG2 og/eller forhøyet IgG mot deamidert–gliadin har fått tilbud om full diagnostisk utredning med intestinal biopsi (JM Kvamme, J Florholmen, TS Halstensen; pågående undersøkelse, upublisert).



Figur 1. Mens normale kun har noen få gamma-delta T celler i overflate-epitelet, er det et betydelig økt prosentandel av de intraepiteliale T-cellene som uttrykker gamma/delta T-celle reseptoren, både ved ubehandlet og glutenfri diett (GFD) behandlet cøliaki. Dette kan brukes til å sannsynliggjøre en cøliakidiagnose selv etter at pasienten har startet med GFD.



Figur 2. Eksempel på økningen av de intraepiteliale gamma/delta T-celler (gule TCRγ/δ+ T-celler, piler) ved diett-behandlet cøliaki. Dette cøliakispesifikke fenomenet står selv etter langvarig GFD med fullstendig morfologisk normalisering av tarmen. To-farget immunhistofluoresense farging for T-celler (CD3-grønn) og TCR γ/δ (rødt).

Konsekvenser av ubehandlet cøliaki

Ubehandlet har personer med cøliaki en høyere morbiditet enn resten av befolkningen, noe som gjenspeiles i den økte cøliakiforekomsten ved andre sykdomstilstander. Tidligere var cøliaki betraktet som en barnesykdom med fettholdig diare, avmagring og redusert lengdevekst, en sykdom man "vokste av seg". Nå vet vi at cøliaki er en livslang sykdom som kan debutere i alle aldre og som ubehandlet gir en forhøyet risiko for karsinomer og lymfomer i gastrointestinal tractus (6). Desto lengre man har gått udiagnostisert, desto større risiko er det for å utvikle cancer (7). I tillegg har ubehandlete pasienter ofte mer diffuse plager som trettthet, leddsmerter, magesmerter og i sjeldnere tilfeller psykiske symptomer inkludert psykose. Disse plagene er så ukarakteristiske at de ofte kun kan relateres til cøliaki etter at man er blitt symptomfri på glutenfri kost, for det er først da de forstår hvordan livet skulle ha vært. Slike diffuse plager fører gjerne til gjentatte undersøkelser i primærhelsetjenesten og på sykehus, men uten at diagnosen nødvendigvis blir stillet. Foruten de personlige lidelsene, langvarige sykemeldingene, og den økte kreftrisikoen, vil de gjentatte, ofte resultatløse undersøkelser belaste helsevesenets økonomi (8).

Immunpatologien ved cøliaki

Cøliaki er en glutenindusert autoimmun sykdom som kun forekommer hos personer med en spesiell HLA-type (9, 10). Hele ~90 % av cøliakerene har vevstypen HLA DQ-2.5, de resterende ~10 % har HLA-DQ8. Begge vevstypene er vanlige i Norge, hele 25 % har HLA-DQ2.5, så selv om dette er en nødvendig genetisk predisposisjon er det ikke tilstrekkelig. Flere ulike genområder som koder for viktige molekyler i immunreguleringen, er assosiert med cøliaki og mange andre autoimmune sykdommer (11), men deres immunpatogene rolle er ennå ukjent. Det spesielle med HLA-DQ2.5 er at HLA-gropa binder det cøliakiinduserende de-amidert gliadin peptid spesielt godt. Videre antar man at det er kompleksdannelsen mellom tTG/TG2 og gliadin som fører til brudd på toleranse og dannelse av autoantistoffene (12). Det cøliakispesifikke IgA (eller IgG) anti-transglutaminase-2 (tTG = TG2) auto-antistoffene lager også lokale immunkomplekser i tarm (13) og andre steder i kroppen som hjernen. Alle med ubehandlet cøliaki danner slike autoantistoffer. Personer med IgA mangel har økt cøliaki risiko, men danner IgG mot TG2, noe man tar hensyn til ved screeningsundersøkelser ved å teste for IgG mot deamidert-gliadin. IgG mot deamidert gliadin må ikke forveksles med IgG/IgA mot gliadin som er lite egnet for å diagnostisere cøliaki. IgG mot deamidert-gliadin er vesentlig mer spesifikk.

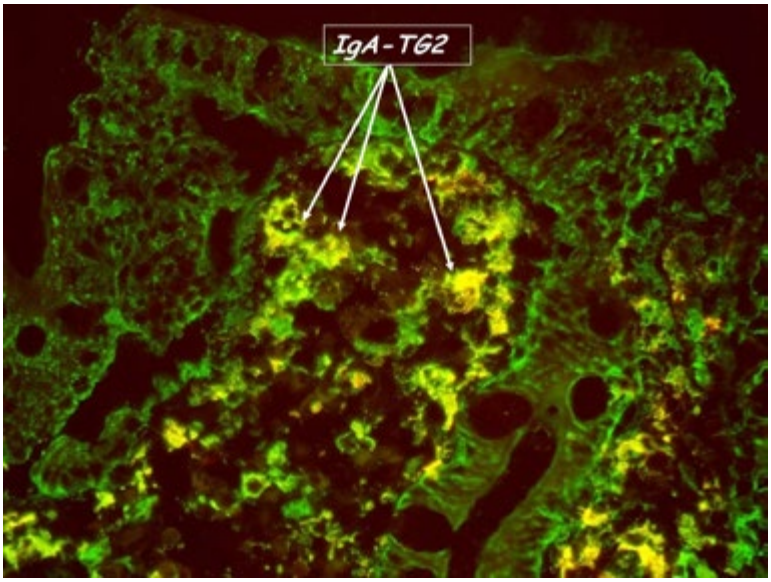
I tillegg til gliadin-spesifikke T-celler, er det andre gliadiner som induserer lokal inflammatorisk respons via aktivering av det naturlige immunsystemet. Muligens induserer dette proliferasjon av T-celler i overflate epitelet (14), og er med på å ødelegge tynntarmsepitelet (15).

Tabell 1.
Cøliakiforekomsten ved populasjonsbasert screening

BEFOLKNINGER	FOREKOMST	I PROSENT	UNDERSØKTE
Saharawi	1/17	5.60 %	989
Ungarn (barn 3-6 år)	1/85	1,20 %	427
Finland	1/99	1,00 %	3654
USA (Ingen risiko)	1/133	0.75 %	4126
Sverige (barn<2,5 år)	1/119	0.84 %	3694
Sverige, Umeå 12 år	1/35	3,00 %	7567
Argentina (voksne)	1/167	0.60 %	2000

Diagnostiske kriterier

Selv om de typiske cøliakiforandringene med tynntarmstottatrofi er lett gjenkjennelige lysmikroskopisk, så er dette ikke en spesifikk reaksjon, men kan sees ved en rekke andre tilstander som parasittinfeksjon (for eksempel den som rammet Bergen i 2004 med parasitten *Giardia Lamblia*). Ved tvilstilfeller og hos barn som i praksis går på glutenfattig diett, har immunhistokjemisk karakterisering av betennelsesforandringene i tynntarmsbiopsiene vist seg å gi svært viktig diagnostisk tilleggsinformasjon. Særlig har den cøliaki-spesifikke økningen av de uvanlige *gamma/delta* T-cellene i tynntarmsepitelet (Figur 1) (16) vist seg å øke den diagnostiske nøyaktigheten(17), noe som spesi-



Figur 3. Ved ubehandlet cøliaki kan man påvise lokale immunkomplekser ved at IgA (grønn) er samlokalisert med transglutaminase 2 (rødt) noe som vises som gule granulære nedslag i mukosa. Slike immunkomplekser kan også påvises i de tilfeller der pasientene ikke har økt IgA-anti TG2 i serum.

elt er viktig ved moderate morfologiske forandringer (Figur 2). I tillegg binder lokalt dannet anti-TG2 autoantistoffer seg til TG2 i tarmmucosa. Disse immunkompleksene kan identifiseres ved immunhistokjemisk undersøkelser av tynntarmsbiopsier (Figur 3), selv hos dem som ikke har påvisbare autoantistoffer i blodet (13).

Selv med forhøyet IgA anti-TG2 antistoff nivå og riktig HLA-vevstype, må diagnosen verifiseres med tynntarmsbiopsi. Hos barn kan man nå tillate seg å diagnostisere cøliaki på kombinasjonen av riktig HLA-type, over 10 ganger høyere nivå av anti-tTG antistoffer (eventuelt påvist antiendomycium antistoffer) og kliniske symptomer. Videre forutsetter den biopsifrie diagnostiseringen at det kommer klinisk respons på glutenfri diett og at autoantistoffnivået synker. NAV godtar bare legeattest fra spesialist.

En del av de voksne cøliakipasientene som får diagnosen i godt voksen alder og som ikke blir bra på glutenfri kost, kan ha utviklet refraktær cøliaki, enten som et forstadium til intestinalt lymfom (refraktær cøliaki grad I) eller lymfom (grad II) (18). På tross av helt flat tarmslimhinne og mange intraepiteliale T-celler, skiller refraktær cøliaki seg fra cøliaki ved at de mangler økningen av de cøliaki-spesifikke γ/δ T cellene (18). Videre kan B-celle lymfomene danne autoantistoffer på GFD med hudforandringer som kan ligne Dermatitis Herpetiformis (DH), men skiller seg klinisk fra DH ved at utbruddene kommer på GFD, noe DH ikke gjør.

Konklusjon:

Cøliaki er mye vanligere enn det man tidligere antok, minst 1% av befolkningen har cøliaki , og 4/5 deler av disse er ikke diagnostisert. Det er de udiagnostiserte cøliakerne som er syke da de går på glutenholdig diett uten å vite at det er dette som er årsaken til plagene. De fleste cøliakipasienter som oppdages i dag er normalvektige, ofte med diffuse plager som gjør det vanskelig å komme på tanken om at det kan være cøliaki. Den diagnostiske prosedyren burde inkludere immunhistokjemi på frysesnitt. Økningen av γ/δ-T-celler og/eller samlokalisering av IgA og TG2 i tarmslimhinnen øker den diagnostiske sikkerheten. Slik tilleggsinformasjon er særlig viktig i de tilfeller der de morfologiske forandringene er flekkevis og vanskelig å identifisere eller man mistenker refraktær cøliaki.

Referanser

1. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T et al., Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. Arch Intern Med. 2003; 163: 286-92.
2. Shahbazkhani B, Forootan M, Merat S, et al., Coeliac disease presenting with symptoms of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 200; 18: 231-5.
3. Myléus A, Ivarsson A, Webb C, et al., Celiac disease revealed in 3% of Swedish 12-year-olds born during an epidemic. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009; 49: 170-6.
4. Bodé S, Gudmand-Høyer E. Incidence and prevalence of adult coeliac disease within a defined geographic area in Denmark. Scand J Gastroenterol. 1996; 31: 694-9
5. Weile I, Grodzinsky E, Skogh T, et al.,. High prevalence rates of adult silent coeliac disease, as seen in Sweden, must be expected in Denmark. APMIS. 2001; 109: 745-50.
6. Askling J, Linet M, Gridley G, et al.,Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. Gastroenterology, 123; 1428-1435, 2002
7. Silano M, Volta U, Mecchia AM, et al., Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk. Collaborating centers of the Italian registry of the complications of coeliac disease. BMC Gastroenterol. 2007;7: 8.
8. Duggan JM. Coeliac disease: the great imitator. Med J Aust. 2004;180:524-6.
9. Sollid LM, Jabri B. Is celiac disease an autoimmune disorder? Curr Opin Immunol. 2005; 17: 595-600.
10. Brandtzaeg P. The changing immunological paradigm in coeliac disease. Immunol Lett. 2006;105: 127-39.
11. Monsuur AJ, Wijmenga C. Understanding the molecular basis of celiac disease: what genetic studies reveal. Ann Med. 2006; 38: 578-91.
12. Sollid LM, Molberg O, McAdam S, et al., Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase--guilt by association? Gut. 1997; 41:851-2.
13. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabó IR, et al., Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. Gut. 2006; 55: 1746-53.
14. Halstensen TS, Brandtzaeg P. Activated T lymphocytes in the celiac lesion: non-proliferative activation (CD25) of CD4+ alpha/beta cells in the lamina propria but proliferation (Ki-67) of alpha/beta and gamma/delta cells in the epithelium. Eur J Immunol. 1993 Feb;23(2):505-10.
15. Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. J Clin Invest. 2007; 117:41-9.
16. Halstensen TS, Scott H, Brandtzaeg P. Intraepithelial T cells of the TcR gamma/delta+ CD8- and V delta 1/J delta 1+ phenotypes are increased in coeliac disease. Scand J Immunol. 1989; 30: 665-72.
17. Järvinen TT, Kaukinen K, Laurila K, et al., Intraepithelial lymphocytes in celiac disease. Am J Gastroenterol. 2003 Jun;98(6):1332-7.
18. Farstad IN, Johansen FE, Vlatkovic L, et al., Heterogeneity of intraepithelial lymphocytes in refractory sprue: potential implications of CD30 expression. Gut. 2002; 51: 372-8.

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

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-klaffeassosiert 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: Før dabigatraneteksilatbehandling startes, må nyrefunksjonen undersøkes for alle pasienter ved å beregne CICR for å utelukke alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CICR <30 ml/minutt). Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer: Voksne: 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). Behandling med 300 mg eller 220 mg daglig må avgjøres for følgende pasienter basert på individuell risiko for tromboembolisme og risiko for blødning: Pasienter 75-80 år, pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (30-50 ml/minutt), gastritt, øsofagitt eller gastroøsofageal reflukssykdom, andre pasienter med økt blødningsrisiko. Pasienter med økt blødningsrisiko: Nøye klinisk observasjon (tegn til blødning og anemi) anbefales i hele behandlingsperioden og dosejusteringer kan gjøres individuelt. 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, f.eks. warfarin)): 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. Dabigatran kan medvirke til økt INR, og INR bør derfor ikke måles før dabigatran er seponert i minst 2 dager. Overgang fra VKA (f.eks. warfarin): 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. Forebygging av VTE etter gjennomgått elektiv hofteprotesekirurgi: Voksne: 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: Voksne: 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. 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). Spesielle pasientgrupper: Nedsatt nyrefunksjon (alle indikasjoner): Begrenset klinisk erfaring ved moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet bør utvises. Under behandling må nyrefunksjonen følges der det er mistanke om nedsatt eller forverret nyrefunksjon (f.eks. hypovolemi, dehydrering og bruk av legemidler som kan påvirke nyrefunksjonen); ved mild til moderat nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter >75 år, minst 1 gang årlig, eller hyppigere ved behov. Se for øvrig Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales (ovenfor). Barn og ungdom <18 år (alle indikasjoner): Anbefales ikke pga. manglende sikkerhets- og effektdata. Eldre >75 år (alle indikasjoner): Begrenset klinisk erfaring. Forsiktighet bør utvises. Nyrefunksjonen bør følges minst 1 gang årlig, eller hyppigere ved behov. Se for øvrig Populasjoner hvor redusert daglig dose anbefales (ovenfor). Administrering: Tas med eller uten mat. Svelges hele med vann. Kapslene skal ikke åpnes 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. Skade eller tilstander som vurderes å utgjøre en vesentlig risiko for større blødninger. Dette kan inkludere pågående eller nylig oppstått gastrointestinalsår, maligne svulster med høy blødningsrisiko, nylig oppstått hjerne- eller spinalskade, nylig utført kirurgisk inngrep i hjerne, spinalkanal eller øyne, nylig oppstått intrakraniell blødning, kjent eller mistanke om øsofageale varicer, arteriovenøse malformasjoner, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære anormale tilstander. Samtidig behandling med andre antikoagulantia som ufraksjonert heparin (UFH), lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin, osv.), heparinderivater (fondaparinuks osv.), orale antikoagulantia (warfarin, rivaroksaban, apixaban osv.), untatt i situasjoner som bytte til eller fra Pradaxa eller når UFH gis i doser som er nødvendig for å holde et sentralt venekateter eller kateter i en arterie åpent. Nedsatt leverfunksjon eller leversykdom som kan forventes å påvirke overlevelsen. Samtidig behandling med følgende sterke P-gp-hemmere: Systemisk ketokonazol, ciklosporin, itrakonazol, takrolimus og dronedaron. Kunstige hjerteklaffer som krever antikoagulasjonsbehandling. 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, nylig biopsi eller større traumer, bakteriell endokarditt, øsofagitt, gastritt eller gastrointestinal refluks. Skader, tilstander, prosedyrer og/eller farmakologisk behandling (som NSAIDs, platehemmere, SSRIs, SNRIs) som signifikant øker risikoen for større blødninger, krever nøye nytte-/risikovurdering. Pradaxa skal kun gis hvis fordelene oppveier blødningsrisikoen. Ved tilleggsfaktorer for blødning kan måling av dabigatrans antikoagulasjonseffekt være nyttig for å unngå for stor eksponering. INR-test er upålitelig hos pasienter som behandles med dabigatran og bør derfor ikke utføres. ECT, dTT og aPTT kan gi nyttig informasjon, men testene er ikke standardiserte og resultatene bør tolkes med forsiktighet. 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 svake til moderate P-gp-hemmere (f.eks. verapamil, amiodaron, kinidin og ticagrelor), 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: Begrenset erfaring med følgende behandlinger som kan gi økt blødningsrisiko ved samtidig bruk med dabigatraneteksilat: Ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin og heparinderivater, (fondaparinuks, desirudin), trombolytiske legemidler og vitamin K-antagonister, rivaroksaban eller andre orale antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere som GPIIb/IIIa-reseptorantagonister, tiklopidin, prasugrel, ticagrelor, dekstran og sulfinpyrazon. 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 P-gp-hemmere (amiodaron, verapamil, kinidin, ketokonazol, dronedaron, klaritromycin og ticagrelor) 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, ciklosporin og dronedaron er kontraindisert. Lang halveringstid for amiodaron gir mulighet for vedvarende interaksjon i uker etter amiodaronseponering. Samtidig behandling med posakonazol 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 og fertilitet: Graviditet: Det er begrenset mengde 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. Amming: Det foreligger ikke kliniske data på effekten av dabigatran på barn som ammes. Amming bør avbrytes under behandling. Fertilitet: Ingen tilgjengelige humane data. 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: Redusert hemoglobin. Lever/galle: Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymfe: Anemi, redusert hematokrit. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, diaré, kvalme, rektal blødning, blødning fra hemoroider, oppkast. Hjerte/kar: Hematom, blødning fra sår. Hud: Hudblødning. Immunsystemet: Hypersensitivitet. Lever/galle: Forhøyet ALAT/ASAT, økte leverenzymer, hyperbilirubinemi. Luftveier: Epistakse. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Nyre/urinveier: Urogenital blødning, inkl. hematuri. Øvrige: Blødning ved sår, postoperativ hematom, postoperativ blødning, postoperativ væsking, sårsekresjon. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Blod/lymfe: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Abdominalsmerte, dyspepsi, gastrointestinalsår, gastroøsofagitt, gastroøsofageal reflukssykdom, dysfagi. Hjerte/kar: Blødning. Immunsystemet: Utslett, pruritus, anafylaktisk reaksjon, angioødem, urticaria. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. Øvrige: Blødning ved injeksjonssstedet, blødning ved innstikk av kateter, blodig væsking, blødning ved innsnittstedet, anemi postoperativt, sårdrenering, postoperativ drenering. Ukjent: Immunsystemet: Bronkospasme. Forebygging av slag og systemisk embolisme hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer: Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, abdominalsmerte, diaré, dyspepsi, kvalme. Hud: Hudblødning. Luftveier: Epistakse. Nyre/urinveier: Urogenital blødning, inkl. hematuri. 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. Immunsystemet: Hypersensitivitet, utslett, pruritus. Lever/galle: Unormal leverfunksjon/unormale leverfunksjonstester, forhøyet ALAT/ASAT. Luftveier: Hemoptyse. Nevrologiske: Intrakranial hemoragi. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Blod/lymfe: Redusert hematokrit. Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon, angioødem, urticaria. Lever/galle: Økte leverenzymer, hyperbilirubinemi. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Øvrige: Blødning ved injeksjonsstedet, blødning ved innstikk av kateter, blødning ved sår, blødning ved innsnittstedet. 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. Aktivert protrombinkomplekskonsentrat (f.eks. FEIBA), rekombinant faktor VIIa eller konsentrat av koagulasjonsfaktorene II, IX og X kan også overveies, men data vedrørende klinisk nytte er svært begrenset. Koagulasjonstester kan være upålitelige ved administrering av de foreslåtte reverserende faktorene. Ved trombocytopeni eller ved bruk av langtidsvirkende platehemmere bør administrering av blodplatekonsentrat også overveies. Symptomatisk behandling bør gis utifra klinisk vurdering. Dabigatran kan fjernes ved dialyse. Begrenset klinisk erfaring vedrørende nytten av denne prosedyren. Se Giftinformasjonens anbefalinger B01A E07. 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. Dabigatran forlenger TT, ECT og aPTT. 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 147,20. 60 stk. (endose) kr 705,40. 110 mg: 10 stk. (endose) kr 147,20. 60 stk. (endose) kr 705,40. 150 mg: 60 stk. (endose) kr 705,40. Refusjonsberettiget bruk: Forebyggelse av slag og systemisk embolisme hos voksne pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer med en eller flere av følgende risikofaktorer: tidligere slag, TIA (transient ischemic attack) eller systemisk emboli (SEE), venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon < 40 %, symptomatisk hjertesvikt ≥ NYHA klasse 2, alder ≥ 75 år, alder ≥ 65 år og en av følgende risikofaktorer: diabetes, koronarsykdom eller hypertensjon. Refusjonskoder: ICPC K78, ICD I48. Vilkår: Ingen spesielle vilkår. Primærforebyggelse av venøs tromboembolisk sykdom hos voksne pasienter som har gjennomgått elektiv total hofteprotesekirurgi eller total kneprotesekirurgi. Refusjonskoder: ICPC 20, ICD 20. Vilkår: 136) Refusjon ytes selv om legemidlet skal benyttes i mindre enn 3 måneder. Sist endret: 29.08.2013

Referanser: 1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. N Engl J Med 2009; 361:1139-1151. 2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. N Engl J Med 2010; 363:1875-1876. 3. Pradaxa preparatomtale (SPC) 15.07.2013.

Boehringer Ingelheim Norway KS Postboks 405 1373 Asker Tlf. 66 76 13 00

Boehringer Ingelheim

Boehringer Ingelheim

Pradaxa® gir signifikant bedre forebyggelse av hjerneslag og systemiske emboli vs. warfarin ved atrieflimmer[1,2,3,*,#]

Eneste antikoagulant som reduserer risikoen for **hjerneinfarkt** sammenliknet med warfarin[1,2,3,*]

#Godkjent indikasjon: 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.

Refusjonskoder: *ICPC*

Kode	Tekst	Vilkår
K78	Atrieflimmer/flutter	-

ICD

Kode	Tekst	Vilkår
I48	Atrieflimmer og flutter	-

Vilkår: Ingen spesielle vilkår.

PRA130910

Primært endepunkt*: 35% reduksjon i forekomst av hjerneslag og systemisk emboli vs warfarin (p< 0.001) (95% CI (0.52-0.81)).[1,2,3] 25 % reduksjon vs warfarin i forekomst av hjerneinfarkt (p=0.003) (95% CI (0.58-0.97)).[1,2,3] 74% reduksjon vs warfarin i forekomst av hjerneblødning (p>0.001) (95% CI (0.14-0.49)).[1,2,3]

*Dosering 150 mg x 2 dgl. Mediantid tilbrakt i terapeutisk intervall (INR 2-3): 67 %[1,2]

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.

Pradaxa®
dabigatran etexilate

www.pradaxa.no

Fecestransplantasjon - en kur for det meste?

I den senere tid har flere innlegg i media fokusert på transplantasjon av feces fra frisk donor som behandling for mange ulike tilstander, herunder antibiotikaassosiert diarré, C. difficile kolitt, irritabel tarm syndrom, myalgisk encephalopati og fibromyalgi. Hva er fakta i denne saken? Har vi belegg for effekt og fravær av bivirkninger?

Rasmus Goll, overlege, postdoc stipendiat, Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) og UiT Norges arktiske universitet

Rasmus Goll

Bakgrunn

Den samlede bakteriepopulasjon i en normal human tarm kalles *tarmens mikrobiom* og består av anslagsvis 10^{14} bakterier fordelt på opp mot 1000 species. Det er dermed flere bakterieceller end humane celler i kroppen. Mikrobiomet har frem til de senere år vært umulig å karakterisere, siden metodene var basert på dyrkning og biokjemisk artsbestemmelse. Man har i dag verktøy for å kartlegge hvilke arter som er til stede (16S- sekvensering) og kan også gjøre en mer funksjonell kartlegging av mikrobiomet (metagenom sekvensering). Det har siden 2008 pågått et prosjekt ved National Institute of Health ved navn "Human Microbiome Project" som kartlegger menneskets mikrobiom med disse metodene.

C. difficile kolitt forekommer som oftest i etterkant av antibiotikabehandling. Mer bredspektrete antibiotika, lengre behandling og gjentatte kurer gir alle større risiko for *C. difficile* infeksjon. Man antar at vår manipulasjon med mikrobiomet kan gi ubalanse i tarmfloraen med oppvekst av uheldige stammer som *C. difficile*, figur 1. Den logiske kur mot *C. difficile* kolitt vil derfor være å gjenopprette biodiversiteten i tarmsystemet heller end å utsette miljøet for enda mer antibiotika.

Bakterier som terapi

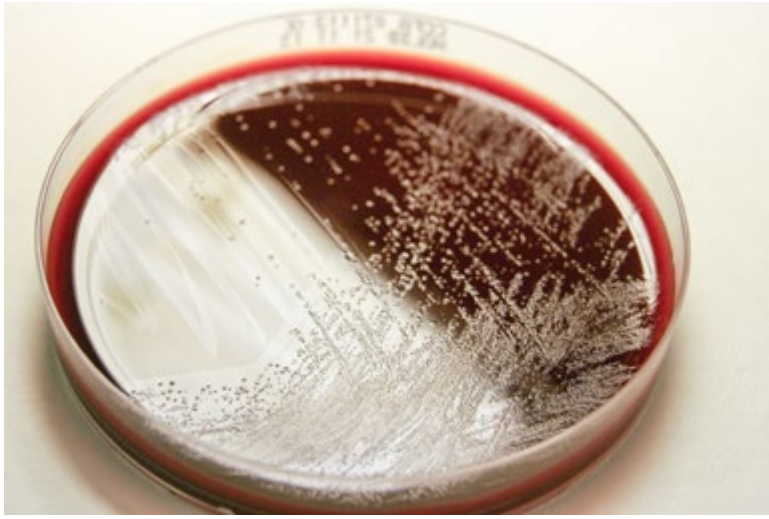
Overføring av tarmsystemets mikrobiota fra et individ til et annet ble forsøkt første gang på 1600-tallet av den italienske anatomen Hieronymus Fabricius fra Acquapendente med en prosedyre som kaltes transfaunasjon. Han behandlet en ku som hadde mistet evnen til å fordøye trestoff, med overføring av magesaft fra vommen på en frisk ku. Med denne prosedyre kunne han restituere den syke kuens fordøyelse (1). Prosedyren brukes av veterinærer den dag i dag. Under andre verdenskrig bemerket tyske soldater at man blant nomadestammer i Nord Afrika brukte å spise kamelmøkk som behandling for dysenteri (2). Dette ga etter hvert anledning til oppdagelsen av *Bacillus subtilis* som probiotikum. Den første rapport om fekal transplantasjon som behandling av sykdom ble publisert i 1958. Fire pasienter med behandlingsrefraktær pseudomembranøs kolitt responderte raskt og komplett etter fekal klysterbehandling (3). Suksessen ble først gjentatt i 1981 av Bowden som behandlet 16 pasienter med pseudomembranøs kolitt med god effekt (4).

C. difficile kolitt

Den første rapporterte behandling av *C. difficile* kolitt ble utført av den svenske legen Anna Schwan og kolleger i 1983. Pasienten var 65 år gammel og hadde gjennomgått sigmoideum reseksjon etter residiverende divertikulitter. I etterforløpet hadde hun nedre luftveisinfeksjon og fikk bredspektrete antibiotika. Etter dette fikk hun gjentatte residiver med verifisert *C. difficile* kolitt og kortvarig effekt av vancomycinbehandling. Man valgte da å gi to behandlinger med klyster inneholdende avføring fra pasientens ektefelle. Det var rask og fullstendig effekt av dette tiltak og pasienten hadde etter 9 måneder ikke fått residiv (5). Etter dette er det i case reports og ukontrollerte serier sammenlagt rapportert om mer enn 450 behandlinger med fekal mikrobiotisk terapi (FMT). Alle rapporterer om effekt som kan sammenlignes med bruk av antibiotika, eller er bedre.

Kliniske studier

Det kan således se ut til at FMT kan ha en drastisk effekt på *C. difficile* kolitt. Mange av de publiserte seriene fokuserer på en pasientgruppe med særlig vanskelig kurerbar *C. difficile* infeksjon, der konvensjonell behandling har vært forsøkt mer enn en gang, men pasienten fått tidlig residiv. Utvalget kan sannsynligvis forklare mangelen på randomiserte placebokontrollerte studier, siden hver klinikk tross alt ikke har mange pasienter i denne gruppen. Undertegnede har bare klart å finne en



Figur 1. Clostridium difficile.

open-label, randomisert, placebo-kontrollert studie der effekten av FMT ved C. difficile kolitt er publisert. FMT ble gitt med installasjon på nasoduodenal sonde. Av 16 pasienter som mottok FMT etter forbehandling med vancomycin (500 mg *4 i 4 dager) fikk 13 (81 %) komplett respons etter en installering, økende til totalt 94 % respons etter en ekstra installasjon for de tre pasienter som ikke responderte første gangen. I vancomycingruppen (500 mg *4 i 14 dager) hadde 4 av 13 komplett respons (31 %) og en tredje gruppe som fikk vancomycin (500 mg *4 i 14 dager) pluss tømmingsregime som ved koloskopi, hadde 24 % respons (3 av 13). Studien ble avsluttet før planlagt inklusjon var gjennomført siden FMT var såpass mye bedre enn konvensjonell behandling (6). Denne lille studien er tilsynelatende alt vi har av gjennomførte kvalitetsstudier som underbygger bruken av FMT ved *C. difficile* kolitt. Det er imidlertid registrert en rekke pågående studier, herunder en enkelt dobbeltblindet studie av FMT mot placebo ved Mirriam Hospital, Rhode Island (clinicaltrials.gov:NCT01703494), samt en rekke open-label studier, blant annet FMT mot vancomycin ved University Hospital of Tuebingen, Stuttgart (clinicaltrials.gov:NCT01942447).

Effekt og sikkerhet

Det er likevel nokså bred enighet om at dette sannsynligvis virker, selv om dokumentasjonen kunne vært bedre. Den overveldende mengde case reports taler sitt eget språk, og data fra en oppfølgingsstudie viste at langtidseffekten også er bra (7). Men hvordan forholder det seg med bivirkninger og sikkerhetsprofil? Siden behandlingen per definisjon er off-label, finnes ingen systemer for registrering av bivirkninger slik det er tilfellet med regulær medisinsk behandling. Den eneste man kan forholde seg til, er det gjennomgående fravær av alvorlige bivirkninger som er rapportert i publiserte case reports. Spesielt ved duodenal applikasjon har det vært enkelte forbigående symptomer som oppblåsthet og ubehag, men i det store bildet synes dette å være et ganske begrenset problem. En interessant observasjon er at hos noen pasienter bedres symptomer fra immunmedierte sykdommer som allergi og artritt, mens hos andre har man observert debut av perifer nevropati, Sjøgrens syndrom, idiopatisk trombocytopenisk purpura og revmatoid artritt i forløpet etter FMT (7). Hvorvidt disse observasjoner er direkte relatert til FMT er spekulativt, men høyst interessant.

Overførbare sykdommer er en annen bekymring, og i den forbindelse foreligger flere ulike forslag til screening for å unngå dette. Et slikt panel ble foreslått av Burke og Lamont (8) og er gjengitt i tabell 1. Med et testpanel kan vi forhindre overførsel av sykdommer som det kan testes for, såfremt testegenskapene gir tilstrekkelig sikkerhet for dette. Men vi kan ikke teste for agens som ikke er beskrevet enda. Muligheten for transmisjon av alvorlige infeksjonssykdommer bør mane til forsiktighet og gode testrutiner før man innfører FMT som standardtilbud. Mange av de publiserte kasus har da også brukt familiemedlemmer som donor, med den baktanke at eventuell smitteoverføring sannsynligvis har skjedd allerede.

Andre indikasjoner

Det er i øyeblikket stor interesse for FMT i ulike sammenhenger, ikke minst i media, der nylige oppslag presenterer behandlingen som en slags mirakelkur mot en del plager og syndromer

Ulcerøs kolitt

Bruk av FMT i behandling av inflammatorisk tarmsykdom (IBD) advokeres spesielt av dr Borody som i sin klinikk har observert effekt av FMT hos pasienter med IBD. Det spekuleres på ulike forklaringsmodeller for en slik effekt, til dels basert på musemodeller der man kan påvise endring i T-celle funksjonen etter FMT (9). Det er dog ikke helt entydig at FMT er gunstig i forhold til IBD, siden en annen gruppe har rapportert at FMT utløste oppblussen hos en pasient med 20-årig remisjon av UC. Pasienten ble behandlet for *C. difficile* infeksjon og man kan dermed spørre seg om hva som er hønen og hva som er egget. *C. difficile* kan ofte ses i forbindelse med oppblussen av IBD (10). Det er videre nylig publisert en serie på 6 pasienter der man ikke hadde varig effekt tross påviselig endring i pasientens mikrobiom (11). Erfaringsgrunnlaget er således svært sparsomt og det baseres på noen få case-reports. Imidlertid er det pr. i dag registrert flere placebokontrollerte studier på http://clinicaltrials.gov/ som inkluderer IBD pasienter til FMT behandling. I løpet av få år kan vi derfor ha svar på hvorvidt FMT er et behandlingsalternativ ved IBD.

Tabell 1: Donorscreening (8)

PATOGEN		TEST
Serum	HAV	IgM, IgG
	HBV	HBsAg, anti-HBs, anti-HBc
	HCV	IgG, evt PCR
	HIV	IgG
	T. pallidum	IgG
Fæces	*C. difficile*	Dyrkning + ELISA for toxin
	Patogene tarmbakterier	Dyrkning
	Orm, egg og cyster	Mikroskopi
	G. lamblia	ELISA

Metabolsk syndrom

Pasienter med metabolsk syndrom har vært forsøkt behandlet med FMT der slanke pasienter var donorer. Man registrerte en signifikant økning i insulinsensitiviteten (12) hos pasientene.. En nylig publikasjon i *Science* viser at avføring fra tvillinger som var diskordante i forhold til overvekt, kan overføre tendensen til overvekt/normalvekt til mus (male germ-free C57BL/J6). Tendensen til overvekt hos musene var uavhengig av matsammensetning og den kunne motvirkes hvis musene 5 dager etter inokulasjon ble satt i samme bur og kunne spise hverandres avføring (13). Det er således holdepunkt for å anta at sammensetningen av mikrobiomet kan ha konsekvenser for kroppens metabolisme.

Varia

Beveger man seg enda lengre ut i spekulasjonene nevnes enkelttilfeller der FMT har hatt effekt på tilstander som parkinsonisme, multippel sklerose, idiopatisk trombocytopenisk purpura, fibromyalgi og myalgisk encephalopati (14). Felles for disse indikasjoner er at dokumentasjonen er enda mer sparsom, og at man nærmer seg anekdoteform.

Figur 2. Oppslemmet feces fra donor

Praktisk utførelse

Siden det finnes et fåtall studier av god kvalitet på dette området, finnes det heller ingen solide anbefalinger for hvordan man best utfører prosedyren i praksis. En rekke ulike metoder har vært publisert, herunder installasjon via gastroskop, nasoduodenal sonde, koloskop og klysterbehandling. Fekalblandingen er ofte forbehandlet med homogenisering (blender) og oppblandet med isoton NaCl eller melk, figur 2. Det kan være et poeng å unngå oksygenering av donoravføringen, siden en del tarmbakterier er strikt anaerobe og dermed dårlig tåler eksponering for oksygen. I noen klinikker forbehandles pasienten med bredspektret antibiotika, mens andre mener dette kan gi dårligere resultater.

Donorscreening

Som nevnt over er screening av donor et viktig sikkerhetsaspekt, og en minimal screening innebærer tester anført i tabell 1. En måte å unngå smitteproblemet er i tillegg å velge donor fra samme husholdning. Imidlertid kan man argumentere for at en eventuell dysbiose hos pasient gjerne også kan være til stede til en viss grad hos andre medlemmer i husstanden. Ut fra dette synspunkt kan FMT være mer effektivt om man velger en donor som ikke er relatert til pasienten. Pasientens sikkerhet må dog gå frem for alt, og den forventede forskjell i effektivitet er så langt udokumentert.

Pasientforberedelse

I flere av de publiserte serier om FMT mot *C. difficile* kolitt er det brukt forbehandling av pasienten med antibiotika. Enten vancomycin monoterapi eller enda mer bredspektrete regimer. Det er likeledes helt udokumentert at forbehandling med antibiotika skal gi bedre effekt av FMT og man bør i god norsk tradisjon unngå bruk av antibiotika der det ikke er påvist effekt. Brukes koloskop for applikasjon må pasienten selvsagt gjennomgå vanlig kolontømming – noe som i prinsippet også kortvarig setter ned mengden av bakterier i tykktarmen.

Transplantasjon

Det finnes en rekke ulike protokoller for FMTder man tenker seg fordeler og ulemper ved de forskjellige fremgangsmåter. Noen sammenliknende studier finnes ikke og det er således ikke mulig å gi anbefalinger om dette. Applikasjon i øvre GI-traktus kan virke kontraintuitivt siden bakteriene skal virke i tykktarmen, og man dermed kan risikere at forstyrre øvre GI flora. Samtidig kan pasientene ha motforestillinger, og spesielt påfølgende brekninger (som har blitt observert) vil vekke ubehagelige assosiasjoner. Applikasjon med rektal klyster eller via koloskop synes gjennomgående å være mer akseptert. Fordelen ved koloskopi er at man kan applisere transplantatet i proksimale kolon og transplantatet dermed har mindre risiko for å bli kvittert rask. Klysterbehandling er den enkleste og vil i prinsippet kunne foregå i allmennpraksis. Denne tilnærming fordrer sannsynligvis gjentatte behandlinger for å være effektiv, siden transplantatet i høyere grad får konkurranse av pasientens eget mikrobiom.

Fremtidsperspektiv

Det er således stort fokus på FMT som behandling for ulike sykdommer. Samtidig gir nyere teknologier som 16S sekvensering og metagenomisk sekvensering, mulighet for nærmere karakteristikk av det fekale mikrobiomet, der man ikke bare kan se hvilke species som er til stede, men også kan uttale seg om hvilke metabolske pathways som er fremherskende. Dette har ført til ideen om å fremstille en artifisiell donoravføring med en blanding av antatt probiotiske stammer. Det foreligger en lovende pilotstudie fra Canada der to pasienter som var infisert med en hypervirulent *C. difficile* stamme, med suksess ble behandlet med en blanding av 33 species isolert fra frisk donor. Det ble rapportert full restitusjon med 6 måneders observasjonstid (15).

Konklusjon

- FMT er en lavkostnad behandling som primært kan brukes som rescue-behandling hos pasienter med residiverende *C. difficile* kolitt.
- Det anbefales å utføre donorscreening for å unngå overførbare sykdommer.
- Dokumentasjonen er spinkel, men nesten utelukkende i favør av god effekt og gunstig bivirkningsprofil ved *C. difficile* kolitt.

Referanser:

1. Klein W, Müller R. Das Einweibminimum, die zymogene symbiose und die erzeugung von mikrobeneiweib im pansen aus stickstoffverbindungen nicht eiweibartiger nature (ein beitrag zur biologie des widerkäuers). Zeitschrift für Tierzüchtung und Züchtungsbiologie. 1941;48:21.
2. Lewin RA. More on Merde. Perspectives in biology and medicine. 2001;44(4):594-607.
3. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. Surgery. 1958;44(5):854-9.
4. Bowden TA, Jr., Mansberger AR, Jr., Lykins LE. Pseudomembraneous enterocolitis: mechanism for restoring floral homeostasis. The American surgeon. 1981;47(4):178-83.
5. Schwan A, Sjolin S, Trottestam U, Aronsson B. Relapsing clostridium difficile enterocolitis cured by rectal infusion of homologous faeces. Lancet. 1983;2(8354):845.
6. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. The New England journal of medicine. 2013;368(5):407-15.
7. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, Kanatzar A, Kelly C, Park T, et al. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent Clostridium difficile infection. The American journal of gastroenterology. 2012;107(7):1079-87.
8. Burke KE, Lamont JT. Fecal Transplantation for Recurrent Clostridium difficile Infection in Older Adults: A Review. Journal of the American Geriatrics Society. 2013;61(8):1394-8.
9. Dasgupta S, Kasper DL. Relevance of Commensal Microbiota in the Treatment and Prevention of Inflammatory Bowel Disease. Inflammatory bowel diseases. 2013.
10. De Leon LM, Watson JB, Kelly CR. Transient flare of ulcerative colitis after fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection. Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2013;11(8):1036-8.
11. Kump PK, Grochenig HP, Lackner S, Trajanoski S, Reicht G, Hoffmann KM, et al. Alteration of Intestinal Dysbiosis by Fecal Microbiota Transplantation Does not Induce Remission in Patients with Chronic Active Ulcerative Colitis. Inflammatory bowel diseases. 2013;19(10):2155-65.
12. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojarvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. Gastroenterology. 2012;143(4):913-6 e7.
13. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. Science (New York, NY). 2013;341(6150):1241214.
14. Borody TJ, Paramsothy S, Agrawal G. Fecal microbiota transplantation: indications, methods, evidence, and future directions. Current gastroenterology reports. 2013;15(8):337.
15. Petrof EO, Gloor GB, Vanner SJ, Weese SJ, Carter D, Daigneault MC, et al. Stool substitute transplant therapy for the eradication of Clostridium difficile infection: 'RePOOPulating' the gut. Microbiome 2013;1(1):12.

ImmunoCAP® TRYPTASE

Thermo SCIENTIFIC

Anafylaktisk reaksjon?

Tryptase **inngår i retningslinjer** for utredning av anafylaktiske reaksjoner ved anestesi, matallergi, venomallergi (veps & bie) og mastocytose.

Tryptase måles enkelt med en serumtest

Mastceller aktiveres under allergiske reaksjoner og frigjør inflammatoriske mediatorer, inkludert tryptase

- En forbigående økning av tryptase indikerer en *anafylaktisk reaksjon*
- Vedvarende, forhøyede nivåer av tryptase er en markør for *mastocytose* og andre hematologiske lidelser
- For bestemmelse av normalnivået (*baseline*) tas en ny prøve etter 24 – 48 timer

mål tryptase!

For mer informasjon: tlf 21 67 32 80 • phadia.no@phadia.com • thermoscientific.com/phadia

© 2013 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific Inc. and its subsidiaries. Manufacturer: Phadia AB, Uppsala Sweden. heart.se

Fruktosens bidrag til irritabel tarm syndrom

Irritabel tarm syndrom er den dominerende gastrointestinale plage i vår del av verden. Vår kunnskap om etiologi og mekanismer er svært mangelfull. Flere utløsende faktorer er kjent, men mye tyder på at ulike former for matintoleranse dominerer og at fruktoseinntaket er sentralt. Forskningsfronten synes per dato å konsentrere seg om de immunologiske og genetiske forhold ved tilstanden.

Leif Kyrre Berg, overlegevikar, Helgelandsykehuset HF Rana og Universitetssykehuset Nord-Norge, gastrolab.

Leif Kyrre Berg

Irritabel tarm syndrom

Irritabel tarm syndrom (ITS) er svært utbredt i alle alderskohorter med en prevalens opp til 25 % avhengig av hvilke diagnostiske kriterier som er brukt og av geografisk område[1] . Til seleksjon av studiepasienter har en brukt Roma 2 kriterier. Disse kriterier krever at plager har pågått over 3 måneder, er tilstrekkelig hyppig, dvs. tilstede i minst 20% av denne tid , og er kombinert med minst 2 av følgende 3 kriterier: lindring ved defekasjon eller flatus, forandring av avføringsmønster eller endring av avføringens form eller konsistens. Påvist organisk sykdom eller medikasjon som påvirker tarmfunksjon skal ikke være tilstede[2]. Det er senere tilkommet et nytt kriteriesett kalt Roma 3 [3]. Disse kriterier er lik Roma 2 kriterier men deler opp funksjonelle tarmforstyrrelser i 5 undergrupper hvorav ITS med diagnosekriterier kun basert på smerte/ubehag utgjør en undergruppe. De andre undergruppene er basert på luftplager, obstipasjon, diaré samt en gruppe som ikke lar seg klassifisere. Roma 3 kriteriene, brukt i studier, gir en mulighet til å se om de ulike undergrupper responderer ulikt på for eksempel en behandling en vil teste.

Etiologi og sykdomsmekanisme er fortsatt ukjent, men faktorer som unormal visceral sensibilitet og motilitet, bakteriell overvekst i tynntarm[4] og psykososiale forhold kan spille en rolle. Behandlingsmessig står en derfor overfor et ”black box” mysterium. De behandlinger som er forsøkt opp igjennom historien er preget av dette.

Diagnosen ”colitis” ble på mange måter født da Axel Munthe, en svensk sosietetslege i Paris, tok i bruk begrepet som betegnelse på funksjonelle mage-tarm symptomer og dermed avløste den tidligere motediagnose appendicitis som ofte medførte operasjon og sannsynligvis unødvendige komplikasjoner og pine for pasienter[5-7].

Interessen for ITS i medisinsk fagmiljø tilkom i hovedsak i mellomkrigsårene, men noen fart i forskning oppstod ikke før i 1960-årene[8].

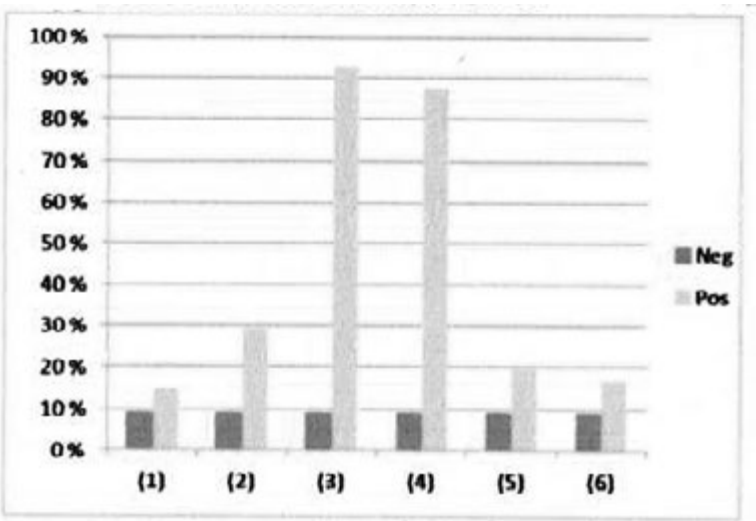
Dominerende teori om mekanisme har i moderne tid vært hjerne-tarm akse som da klassifiserte ITS som en psykosomatisk sykdom[9, 10]. Men verken anxiolytika, antidepressiva eller psykoterapi synes å ha noen varig lindrende effekt på plagene.

ITS kan debutere som resultat av infeksjon, både parasitt, virus og bakterier[11]. En ser også ITS lignende plager ved bruk av medikasjon, f. eks NSAID.

Felles for disse hendelser er skadet slimhinne som innebærer økt antigen transport til submucosalt vev, hvor en finner ulike immunkompetente celler.

En annen hypotese til utvikling av ITS er en lekkasje av næring, grunnet malabsorpsjon, som gir stor økning i bakteriell fermentering i tykktarm og økt antigen press i samme submucosale rom. Dette skjer fordi det er påvist større lekkasje av antigen over thight junction hos ITS pasienter [12].

Hva som i detalj foregår i dette vevsrom er det stadig flere som interesserer seg for, og frontforskningen i ITS ligger her.



1-Potet, 2-Grønnsaker, 3-Frukt og fruktjuice, 4-Søtsaker og brus, 5-Brød, 6-Melk
Figur 1. Rapportert matintoleranse for en gruppe på 41 pasienter med ITS.

Fruktose

Over de siste 30 år har forbruk av fruktose i ferdigmat og halvfabrikata økt betydelig[13] og i samme periode er det observert en endemisk økning av ITS. Det er derfor fristende å spekulere på om det økte inntak av fruktose skulle kunne forklare økningen av ITS. Fruktose malabsorpsjon (FM), forårsaket av tynntarmsdysfunksjon, ble beskrevet hos friske i 1983[14] og hos ITS pasienter i 1988[15]. I normalt fungerende tynntarm absorberes fruktose komplett via fascilitert diffusjon via GLUT 5 transportproteinet lokalisert i slimhinnens cellemembran. Samtidig inntak av glukose fasiliterer denne transport[16]. I ukontrollerte studier er prevalens av FM høyere i ITS populasjon, angitt til 30-70 % [17], mens i en magefrisk populasjon er den angitt til mellom 0-50 % [14, 15, 18]. I en liten kontrollert studie påvises det ingen forskjell[19]. Disse sprikende resultatene må kunne sees i lys av ikke optimale diagnostiske metoder. Fruktose pustetest er den mest benyttede diagnostisk metode ved FM. Dette er problematisk da metodens sensitivitet og spesifisitet er ukjent[20]. Den korrekte dose av fruktose som bør brukes er også debattert, men oftest brukes 50 g fruktose ved norske laboratorier.

Pilotstudie

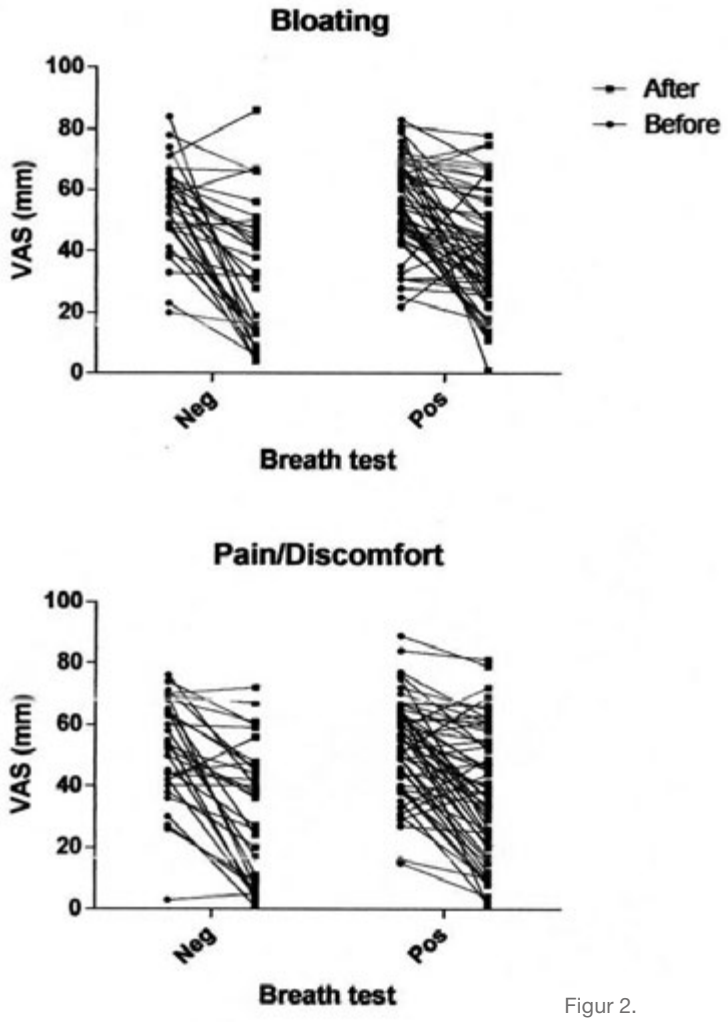
På grunn av økende antall henvisninger, ble det rundt år 2000 etablert testing av ITS pasienter på fruktose ved Rana Sykehus. De pasienter som var positiv på FM ble veiledet i fruktose redusert diett (FRD). Tanken var at om en kunne bedre behandlingstilbudet for denne gruppen, ville presset minske på vår kapasitet for endoskopi. Det kliniske inntrykk av denne praksis over 1-2 år var svært oppløftende. Pasienter som over tiår hadde vært gjengangere på poliklinikk, ble så pass mye bedre at de ikke visste hvilken hånd de skulle bruke for å takke. Innledningsvis ble kostveiledning gitt individuelt. Pasientene ble undervist om monosakkarider og komplekse sukkerarter og i hvilke matemner det var mye fruktose. De ble veiledet innledningsvis i å bruke svært lite sukrose og fruktose pr. måltid (< 2g fruktose). Om dette ga god bedring over 1-3 uker, kunne de selv teste ut hvor mye de tålte av ulike matsorter. Etter hvert ble pågangen så stor at en etablerte gruppeveiledning med 10-12 pasienter tilstede og med bruk av audiovisuelle hjelpemidler. Pasientene fikk videre med seg skriftlig materiale med tabell over fruktoseinnhold i ulike matemner. På bakgrunn av de erfaringer som ble gjort gjennom denne praksis ble det derfor etablert en ukontrollert studie som praksis kontroll.

Denne studien viste reduksjon i symptomscore mellom 45-50 % både for tarmgassplage og smerte samt reduksjon i diaréplager etter 8 måneder. 32 av 41 pasienter var respondere og ytterligere 4 delvis respondere. Alle rapporterte om symptomforverring ved provokasjon med fruktose-rik føde. Etter 22 måneder var 20 av 38 pasienter som svarte på en etterundersøkelse, endog bedre enn ved 8 måneder og 16 pasienter var like bra. 2 pasienter

Tabell 1 Pasientrapporterte ITS plager på VAS skala 0-4

	OPPBLÅST	FLATULENS	MAGESMERTER	DIARÉ
Score ved oppstart	2,7 ± 1,2	2,7 ± 1,1	2,6 ± 1,0	2,3 ± -1,1
Score etter FRD 8 mnd. observasjon	1,4 ± 1,3	1,4 ± 1,2	1,1 ± 1,0	0,9 ± 0,8

0 = ingen plager, 1 = lite plager, 2 = noe plager, 3 = mye plaget, 4 = svært mye plaget



Figur 2.

var verre. Disse hadde ikke fulgt opp FRD[21], tabell 1, figur 1.

Fruktosemalabsorpsjon i Nord-Norge (FINN).

Overnevnte pilotstudie ledet til etablering av FINN studien. FINN studien er en randomisert kontrollert flersenter studie for tre sentra (Tromsø, Bodø og Mo i Rana) med ITS pasienter, hvor man har utelukket organisk forklaring på plagene, Pasientene ble randomisert til etablert ITS kost alene eller i tillegg til en fruktoseredusert diett (FRD). Den kliniske del av FINN-studien benyttet en visuell analog skala (VAS registrering) av symptomers alvorlighetsgrad (smerte/tarmgassplage) samt registrering av avføringens frekvens og konsistens (Bristol scale) fra uke – 2 til uke 4.

188 pasienter gjennomførte denne studien i 3 måneder. VAS målinger for smerter/ubehag og borborygmi som effektmål har høy validitet. Det mest overraskende var at fruktose pustetest (50 g per os) som diagnostisk gullstandard, ikke tilfredsstiller krav til sensitivitet og spesifisitet. Videre viser data at fruktoseredusert kost er effektiv behandling for de fleste (ca. 60 %) pasienter med ITS[22].

Figur 2 er trendgrafer og viser sammenheng mellom resultat pustetest og VAS score ved uke 0 og uke 4 i den pasientgruppen som ble trukket til FRD. Ingen forskjell kunne oppdages mellom FBT +/- (p = 0. 26, Mann-Witney U-test)[22].

De foreløpige resultat fra FINN-studien åpner nå for å veilede de pasienter som har ITS uten organsykdom i fruktose redusert kosthold. Som oppfølging kan en registrere symptomscore daglig i uken før oppstart og i uke 4 etter FRD oppstart. Deretter kan en provosere de pasienter som har effekt av kostendring. Om registrert bedring inntreffer og deretter forverring ved provokasjon, må en kunne stille diagnosen fruktose-relatert ITS. I det videre arbeid med data i FINN- studien arbeides det nå med å etablere et surrogat effekt mål. Dette kalles SGA (Subjective Global Assessment of abdominal relief) og vil i tilfelle det lar seg validere, lette arbeidet med disse pasienter.

For øvrig granskes nå de biologiske data som er samlet inn, for å se om ITS pasienter har egne genetiske og immunologiske fenotyper.

Oppsummering

ITS er et økende problem i befolkningen. Det betyr til dels betydelige plager som krever videre utredning og behandling i helsevesenet. Behovet for ny kunnskap om mekanismer og årsakssammenhenger ved ITS, er påtrengende, og disse pasientene krever etter hvert ressurskrevende utredninger. Resultater i FINN-studien indikerer en fornuftig pragmatisk tilnærming som en testperiode på FRD, Om denne kostendring har effekt på symptomparametre som smerte/ubehag og borborygmi, kan pasient provoseres med konsentrater av fruktose som appelsinjuice eller eplesider før en eventuelt stiller diagnosen kullhydratsensitiv ITS. For en kliniker er det også viktig at man kan bruke mer objektive data for evaluering av diagnosen etter en FRD. Dette er under evaluering gjennom analyse av data fra FINN-studien. Forhåpentligvis vil også framtiden gir mer etiopatologisk kunnskap som kan være til hjelp for klinikeren.

Finansiering: FINN-studien er finansiert av HelseNord RHF, Gastrofondet UNN og Helgelandsykehuset HF forskningsfond.

Forfatter erklærer at ingen interessekonflikter foreligger.
FINN studien er godkjent av REK-N.

Referanser:

1. Jones: Irritable syndrom in the general population. BMJ 1992, 304(6819):87-90.
2. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Muller-Lissner SA: Functional bowel disorders and functional abdominal pain. Gut 1999, 45 Suppl 2:II43-47.
3. Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders [http://www.romecriteria.org/assets/pdf/19_RomeIII_apA_885-898.pdf]
4. Nucera G, Gabrielli M, Lupascu A, Lauritano EC, Santoliquido A, Cremonini F, Cammarota G, Tondi P, Pola P, Gasbarrini G et al: Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth. Aliment Pharmacol Ther 2005, 21(11):1391-1395.
5. Munthe A: The story of San Michele In.: E. P. DUTTON & CO, INC.; 2003.
6. Tjärneld: Herren til San Michele. Den mystiske dr. Munthe: Oslo: Aschehoug, 1974; 1974.
7. Jangfeldt: Drömmen om San Michele: Stockholm: A. Bonniers Förlag; 2000.
8. Harrington V: Irritable bowel syndrome: the history of a modern epidemic. In: Exploring the history of medicine. 2011.
9. Fukudo: Brain-gut response to stress and cholinergic stimulation in irritable bowel syndrome. A preliminary study. J Clin Gastroenterol 17 (2): doi:101097/00004836-199309000-00009 PMID 8031340 1993(17):133–141.
10. Orr: Sleep and gastric function in irritable bowel syndrome: derailing the brain-gut axis". : . doi: PMC 1891498. PMID 9378397. . Gut 1997(41 (3)):390–393.
11. Hanevik: Development of functional gastrointestinal disorders after Giardia lamblia infection. BMC Gastroenterology 2009(9:27).
12. Barbara G: Mucosal Barrier Defects in Irritable Bowel Syndrome. Who Left the Door Open? The American Journal of Gastroenterology 2006, 101:1295–1298.
13. Kantor LS: A dietary assessment of the US food supply. Washington, DC: Agricultural Economic Report No. 772. US Department of Agriculture, Economic Research Service 2005.
14. Ravich WJ, Bayless TM, Thomas M: Fructose: incomplete intestinal absorption in humans. Gastroenterology 1983, 84(1):26-29.
15. Rumessen JJ, Gudmand-Hoyer E: Absorption capacity of fructose in healthy adults. Comparison with sucrose and its constituent monosaccharides. Gut 1986, 27(10):1161-1168.
16. Jones: Intestinal fructose transport and malabsorption in humans. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2010, 300:G202-G206.
17. Rumessen JJ, Gudmand-Høyer E: Absorption capacity of fructose in healthy adults. Comparison with sucrose and its constituent monosaccharides. Gut 1986, 27(10):1161-1168.
18. Truswell AS, Seach JM, Thorburn AW: Incomplete absorption of pure fructose in healthy subjects and the facilitating effect of glucose. Am J Clin Nutr 1988, 48(6):1424-1430.
19. Fernandez-Banares F, Esteve-Pardo M, de Leon R, Humbert P, Cabre E, Llovet JM, Gassull MA: Sugar malabsorption in functional bowel disease: clinical implications. Am J Gastroenterol 1993, 88(12):2044-2050.
20. Kyaw MH, JF M: Fructose malabsorption. True condition or a variance from normality. J Clin Gastroenterol 2011, 45:16-21.
21. Berg: Contribution of fructose malabsorption in irritable bowel syndrome. GUT 2008, 57(Supplement II):A98.
22. Berg: Effect of fructose-reduced diet in patients with irritable bowel syndrome, and its correlation to a standard fructose breath test. Scandinavian Journal og Gastroenterology 2013(48):936-943.

PENTASA®
MESALAZIN

GIR DEG MULIGHETER

Effektivt ved venstresidig kolitt

– både i aktiv fase og som vedlikeholdsbehandling

© Pentasa «Ferring Legemidler AS»
© Pentasa Sachet «Ferring Legemidler AS»

Antiinflammatorisk middel.

ATC-nr.: A07E C02

T **DEPOTTABLETTER *500 mg og 1 g: Pentasa:*** *Hver depottablett inneh.:* Mesalazin 500 mg, resp. 1 g, povidon, etylcellulose, magnesiumstearat, talkum, mikrokrystallinsk cellulose.
T **REKTALVÆSKE, suspensjon *1 g: Pentasa:*** *100 ml inneh.:* Mesalazin 1 g, natriummetabisulfitt (E 223), natriumacetattrihydrat (E 262), dinatriumedetat, konsentrert saltsyre til pH 4,8, renset vann.
T **STIKKPILLER *1 g: Pentasa:*** *Hver stikkpille inneh.:* Mesalazin 1 g, magnesiumstearat, talkum, povidon, makrogol 6000.
T **DEPOTGRANULAT *1 g og 2 g: Pentasa Sachet:*** *Hver dosepose inneh.:* Mesalazin 1 g, resp. 2 g, etylcellulose, povidon.

Indikasjoner: *Depottabletter og depotgranulat:* Ulcerøs kolitt og Morbus Crohn. *Rektalvæske:* Ulcerøs proktosigmoiditt. *Stikkpiller:* Aktiv ulcerøs proktitt.
Dosering: *Administrering:* Depottablettene à 1 g skal svelges hele. Depottablettene à 500 mg kan deles, men må ikke tygges eller knuses. For å lette inntaket kan de ev. slemmes opp i litt vann eller juice umiddelbart før inntak. Depotgranulatet må ikke tygges. ***Depottabletter og depotgranulat:*** Individuell dosering. ***Voksne:*** Opptil 4 g/dag fordelt på flere doser. Anbefalt vedlikeholdsdose ved mild til moderat ulcerøs kolitt er 2 g 1 gang daglig. ***Barn:*** Begrenset dokumentasjon mht. effekt. Generelt anbefales halv voksen dose til barn ≤40 kg og normal voksen dose til barn >40 kg. *Aktiv sykdom:* Start med 30-50 mg/kg/dag, fordelt på flere doser. Maks. dose 75 mg/kg/dag, fordelt på flere doser. Total dose bør ikke overskride 4 g/dag. *Remisjon:* Start med 15-30 mg/kg/dag, fordelt på flere doser. Total dose bør ikke overskride anbefalt voksen dose. ***Rektalvæske: Voksne:*** 1 klyster hver kveld før sengetid i 2-4 uker. ***Barn:*** Liten erfaring og begrenset dokumentasjon mht. effekt.
Stikkpiller: Voksne: 1 stikkpille 1 gang daglig. ***Barn:*** Liten erfaring og begrenset dokumentasjon mht. effekt.
Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffer eller salisylater. Alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon.
Forsiktighetsregler: Forsiktighet bør utvises ved nedsatt leverfunksjon. Nyrefunksjonen bør kontrolleres regelmessig, spesielt i starten av behandlingen. Må gis med forsiktighet til pasienter som er overømfindige for sulfasalazin. Ved mistanke om eller påviste tilfeller av mesalazinindusert myo- og perikarditt eller alvorlig bloddyskrasi bør behandlingen avbrytes.
Interaksjoner: Samtidig bruk av andre nefrotoksiske legemidler kan øke risikoen for nyrekomplikasjoner. Hos pasienter som får azatioprin eller 6-merkaptopurin, kan samtidig behandling med mesalazin øke risikoen for bloddyskrasi.
Graviditet/Amming: Forsiktighet bør utvises. Bør kun brukes i samråd med lege etter nøye vurdering av fordeler/ulemper. *Overgang i placenta:* Passerer. Teratogen effekt er ikke observert i dyrestudier. Blodsykdommer (leukopeni, trombocytopeni, anemi) er sett hos nyfødte barn av mødre som har brukt mesalazin. *Overgang i morsmelk:* Går over. Mesalazinkonsentrasjonen i morsmelk er lavere enn i morens plasma, mens konsentrasjonen av metabolitten acetylmesalazin forekommer i samme eller høyere konsentrasjon. Begrenset erfaring. Overfølsomhetsreaksjoner som diaré hos spedbarn, er rapportert og kan ikke utelukkes.
Bivirkninger: Mest vanlig er gastrointestinale forstyrrelser, hodepine og hudreaksjoner. Overfølsomhetsreaksjoner og legemiddelinducert feber sees av og til. Etter rektal administrering kan lokale reaksjoner som pruritus, rektalt ubehag og avføringstrang forekomme. *Hyppige (>1/100):* Gastrointestinale: Diaré, kvalme, oppkast og abdominale smerter. Hud: Utslett (inkl. urticaria, eksantem). Nevrologiske: Hodepine. *Sjeldne (<1/1000):* Blod: Leukopeni (inkl. granulocytopeni), trombocytopeni, anemi, aplastisk anemi, eosinofili, agranulocytose, pancytopeni. Gastrointestinale: Forhøyet amylasenivå, pankreatitt. Hud: Reversibel alopesi, lupus erythematosus-lignende reaksjoner. Lever: Forhøyede leverenzym- og bilirubinnivåer, hepatotoksisitet (inkl. hepatitt, cirrhose, leversvikt). Luftveier: Allergiske lungereaksjoner (inkl. dyspné, hoste, allergisk alveolitt, pulmonær eosinofili, pulmonær infiltrasjon, pneumonitt). Muskel-skjelettsystemet: Myalgi, artralgi. Nevrologiske: Perifer nevropati. Sirkulatoriske: Myokarditt, perikarditt. Urogenitale: Unormal nyrefunksjon (inkl. interstitiell nefritt, nefrotisk syndrom), misfarget urin. Flere av disse bivirkningene kan også være et ledd i den inflammatoriske tarmsykdommen.
Overdosering/Forgiftning: Se Giftinformasjonens anbefalinger.
Egenskaper: *Klassifisering:* Mesalazin (5-aminosalisylsyre) til behandling av inflammatorisk tarmsykdom. *Virkningsmekanisme:* Ikke fullstendig klarlagt, men mesalazin antas å virke lokalt på tarmmucosa. Substansen hemmer leukocyttkjemotakse og nedsetter dannelsen av cytokiner, leukotriener og frie radikaler. *Absorpsjon:* Depottabletter og depotgranulat: Ca. 30-50%. Absorberes hovedsakelig i tynntarmen. Reduseres ved samtidig matinntak. Rektalvæske: Ca. 15-20%. Stikkpiller: Ca. 10%. *Proteinbinding:* Mesalazin: Ca. 50%. Acetylert metabolitt: Ca. 80%. *Fordeling:* Depottabletter og depotgranulat frigjør virkestoffet kontinuerlig i løpet av passasjen gjennom tarmkanalen, uavhengig av pH-forhold og matinntak. Rektalvæsken frigjør virkestoff i distale deler av tarmen, til og med colon descendes. Stikkpillene frigjør virkestoff i rectum. *Halveringstid:* Depottabletter og depotgranulat: Mesalazin: Ca. 40 minutter. Acetylert metabolitt: Ca. 70 minutter. Steady state nås etter 5 dager. *Terapeutisk serumkonsentrasjon:* Depottabletter og depotgranulat: Maks. plasmakonsentrasjon nås etter 1-4 timer. Ikke detekterbar etter 12 timer. Acetylert metabolitt har tilsvarende kurve, men høyere konsentrasjon og langsommere eliminasjon. *Metabolisme:* Acetylering i tarmslimhinnen og i lever samt til en viss grad via tarmbakterier. *Utskillelse:* I urin og feces. I urin hovedsakelig som acetylmesalazin.
Pakninger og priser pr. desember 2012: ***Pentasa: Depottabletter: 500 mg:*** 100 stk. (blister) kr 324,50. 3 × 100 stk. (blister) kr 903,50. ***1 g:*** 60 stk. (blister) kr 382,40. ***Rektalvæske:*** 7 × 100 ml kr 234,40. ***Stikkpiller:*** 28 stk. (blister) kr 460,60. ***Pentasa Sachet: Depotgranulat: 1 g:*** 150 stk. (dosepose) kr 1043,60. ***2 g:*** 60 stk. (dosepose) kr 820,60.
Refusjon: *Refusjonsberettiget bruk:* ***Pentasa: Depottabletter:*** Ulcerøs kolitt og Crohns sykdom hos pasienter som ikke tåler eller av andre grunner ikke kan bruke sulfasalazin. ***Rektalvæske:*** Ulcerøs proktosigmoiditt hos pasienter som ikke tåler eller av andre grunner ikke kan bruke sulfasalazin. ***Stikkpiller:*** Behandling av aktiv ulcerøs proktitt. ***Pentasa Sachet: Depotgranulat 1 g:*** Ulcerøs kolitt og Crohns sykdom hos pasienter som ikke tåler eller av andre grunner ikke kan bruke sulfasalazin. ***Depotgranulat 2 g:*** Ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. *Refusjonskode: ICPC:* ***Pentasa: Depottabletter:*** D94 Kronisk enteritt/ulcerøs kolitt (-). ***Rektalvæske:*** D94 Kronisk enteritt/ulcerøs kolitt (-). ***Stikkpiller:*** D94 Ulcerøs proktitt (-). ***Pentasa Sachet: Depotgranulat:*** D94 Kronisk enteritt/ulcerøs kolitt (-). *ICD:* ***Pentasa: Depottabletter:*** K50 Crohns sykdom (-), K51 Ulcerøs kolitt (-). ***Rektalvæske:*** K51 Ulcerøs kolitt (-). ***Stikkpiller:*** K51.2 Ulcerøs (kronisk) proktitt (-). ***Pentasa Sachet: Depotgranulat:*** K50 Crohns sykdom (-), K51 Ulcerøs kolitt (-).

For fullstendig preparatomtale (SPC), se www.legemiddelverket.no.

PENTASA®
MESALAZIN

Referanser:
1) Bokemeyer et al. Journal of Crohn's and Colitis (2012) 6, 476-482
2) Hagåge et al. Poster # P1432. UEGW 20-24 Oct.2012

Ferring Legemidler AS
Nydalsveien 36B
Postboks 4445 Nydalen
0403 Oslo
Tlf.: 22 02 08 80
mail@oslo.ferring.com, www.ibd.os

FERRING
PHARMACEUTICALS

PEN/003/02/2013

Immunologi ved uforklart, selvrapportert matoverfølsomhet

Ubehag i magen og intoleranse for forskjellige typer mat synes å være et økende helseproblem. De fleste pasienter med slik selvrapportert, uforklart matoverfølsomhet har irritabel tarm syndrom (ITS) og mange har betydelig ekstra-intestinal komorbiditet, det vil si plager som tradisjonelt i stor grad har blitt tilskrevet psykopatologi (1). Klassisk IgE-mediert matallergi er sjelden årsaken til slike symptomer, men en rekke nye studier tyder på at immunsystemet kan være involvert i patogenesen.

Arnold Berstad, professor emeritus, dr.med., seniorforsker. Jørgen Valeur, ph.d., LIS, Unger-Vetlesens institutt, Lovisenberg Diakonale Sykehus, Oslo

Arnold Berstad

Jørgen Valeur

Undersøkelser i Bergen

Ved Haukeland Universitetssjukehus startet vi i 2001 «MAI (MatAllergi og Intoleranse)-prosjektet», en tverrfaglig, systematisk utredning av pasienter med mageplager, henvist på grunn av matoverfølsomhet (figur 1) (2). Basert på sykehistorie og funn hadde 62 % av pasientene en eller annen form for atopisk sykdom. Ved blodprøver og dobbelt-blindede provokasjonstester kunne vi imidlertid sjelden dokumentere at mageplagene var IgE-medierte (3). Det passer med det mange andre finner: Selv om pasienter med ITS har økt antall mastceller i tarmen, regner man ikke med at klassisk IgE-mediert allergi er årsaken til symptomene (4). Mastceller har membranreseptorer for IgE som fanger opp sirkulerende IgE-antistoffer. Kristine Lillestøl kunne i sitt doktorarbeid vise god korrelasjon mellom IgE-armerte mastceller i duodenalslimhinnen og total IgE i serum (3), og det er mulig at høyt antall armerte mastceller i slimhinnen («atopic bowel») kan gjøre tarmen overfølsom for en rekke stimuli, inkludert mekanisk distensjon. Visceral hypersensitivitet er et karakteristisk funn hos pasienter med ITS, og flere studier har vist symptomatisk effekt av mastcellestabilisatorer, men ikke av vanlige antihistaminer (5).

Figur 1. «Haukelandsmodellen» for tverrfaglig utredning av pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet. Illustrasjon: Jørgen Valeur.

Pasientene hadde økt forekomst av angst og nevrotisisme («mental overfølsomhet») tilsvarende det vi tidligere fant hos pasienter med magesår (6). Som hos magesårpasientene tror vi at disse psykologiske forstyrrelsene kan være sekundære (7). Å gå med uforklarte mageplager i årevis kan være en betydelig psykologisk belastning.

Undersøkelser i Oslo

Ved Lovisenberg Diakonale sykehus (LDS) undersøkte vi i perioden fra november 2010 til oktober 2012, 141 tilsvarende pasienter. «Inngangsbilletten» til undersøkelse var den samme som i Bergen, men ved LDS kom pasientene primært til gastroenterologisk og ikke til allergologisk utredning. Vi undersøkte pasientene ved hjelp av validerte spørreskjemaer: Ett skjema for diagnostikk av ITS, ett skjema for å evaluere alvorlighetsgraden av ITS-plagene, ett skjema for skåring av muskelskjelett-smerter og ett skjema for diagnostikk og gradering av fatigue. I tillegg brukte vi et legeadministrert skjema med fokus på fatigue. Resultatene fra pasientens og legens skjema viste god korrelasjon (8).

Ved LDS var pasientenes alder i gjennomsnitt 37 år og 69 % var kvinner. Som i Bergen hadde praktisk talt alle pasientene ITS. På tross av at 50 % av pasientene oppgav diaré som sin dominerende avføringsforstyrrelse, klaget 87 % over ufullstendig tarmtømming. Hos 55 % ble ITS-symptomene gradert som alvorlige. Fibromyalgi-liknende plager med morgenstivhet uten hovne/ømme ledd var et problem hos 71 %, og 85 % hadde betydelig fatigue, mange i en slik grad at det tilfredsstilte kravene til en ME-diagnose (8). På tross av at pasientene klaget over intoleranse for forskjellig type mat, var gjennomsnittlig kroppsmasseindeks (KMI) 23.5 kg/m2, det vil si nær grensen for overvekt (KMI 25.0 kg/m^2). Et annet paradoks var at 26 % av pasientene hadde økt utskillelse av fett i avføringen, forenlig med malabsorbsjon (9).

Forsinket immunaktivering?

Halvparten av pasientene hadde over 10 års sykehistorie og hos de fleste startet problemene gradvis med mageplager. Hos noen (ca 30 %) begynte plagene imidlertid brått, for eksempel etter en akutt gastroenteritt eller antibiotikakur. Fibromyalgi- og fatigue-problemene kom til mye senere. Også etter Giardia-epidemien i Bergen i 2004, hvor mange fikk ITS like etter infeksjonen, var kronisk fatigue blitt det største problemet 6 år senere (10). Ved etterundersøkelsen hadde fatigue-pasientene immunologiske endringer, som høyt antall CD8+ T-celler og lavt antall NK-celler i blodet. Forskjellige immunologiske endringer rapporteres nå av mange hos tilsvarende pasientgrupper.
For eksempel fant vi økte nivåer av ”B-cell activating factor” i blod og tarmskyllevæske (11;12) og endrede dendrittiske celler i blod (13) hos våre

Figur 2. Mastceller «armert» med IgE-antistoffer kan være involvert i patogenesen ved IBS. Illustrasjon: Jørgen Valeur.

matoverfølsomme pasienter. En rekke andre forfattere har rapportert tegn til immunaktivering (4;14) og funn av auto-antistoffer (15) hos pasienter med ITS. Aktivering av B-celler og mulig autoimmunitet er forenlig med at Fluge og medarbeidere hos pasienter med alvorlig kronisk fatigue fant signifikant symptomatisk effekt av rituximab, et medikament som supprimerer B-cellefunksjonen (16;17).

«Autointoksikasjon»?

Samtidig forekomst av matoverfølsomhet, IBS, fibromyalgi og kronisk fatigue tyder på en felles årsak (figur 2). Vår arbeidshypotese er at det dreier seg om en form for «autointoksikasjon» (18), fortrinnsvis fra tarmen siden det er der problemene som regel starter. Mette Helvik Morken og Jørgen Valeur viste i sine doktorarbeider at pasientenes hverdagsproblemer kunne reproduseres av oralt inntak av 10 gram laktulose (19;20). Siden laktulose ikke absorberes i tynntarmen, men fermenteres av bakterier i tykktarmen, tyder resultatene på at fermentering i tykktarmen har med plagene å gjøre. Generelt skyldes ikke symptomene ved karbohydratmalabsorpsjon malabsorpsjonen som sådan, men forhold knyttet til fermenteringen av de malabsorberte karbohydratene (21). Å utelukke tungt fordøyelige, men fermenterbare karbohydrater (såkalte FODMAP; "Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols") fra kosten, er følgelig blitt en viktig del av behandlingen ved ITS (22).

«Lekk tarm»?

Flere studier tyder på at en svekket mukosabarriere kan gjøre at toksiner fra tarmen lekker over til blodet. Lekkasje av for eksempel lipopolysakkarid (LPS) fra Gram-negative bakterier kan være en viktig patogenetisk mekanisme ved sykelig overvekt og metabolsk syndrom(23;24). LPS er svært immunogent og translokasjon av LPS kan kanskje forklare både vektproblemene og immunaktiveringen hos våre matoverfølsomme pasienter (25). Vi har imidlertid ikke kunnet bekrefte at akkurat dette toksinet er av avgjørende betydning (upubliserte data). En rekke andre mikrobeproduserte enterotoksiner og metabolitter er imidlertid aktuelle. For eksempel kan D-laktat, en intermediær metabolitt når melkesyrebakterier fermenterer karbohydrat, absorberes og akkumulere og gi D-laktat-acidose med kognitive problemer og nevrologiske forstyrrelser hos pasienter med karbohydratmalabsorbsjon på grunn av kort-tarmsyndrom (26). Vi merker oss derfor med interesse at nye studier med MR spektroskopi har vist høye konsentrasjoner av laktat i hjerneventriklene hos pasienter med ME (27). Andre metabolitter og toksiner, som metylglyoksal (28), er også i søkelyset – og det blir spennende å se hva videre forskning vil vise.

Konklusjon

Vi konkluderer med at immunaktivering ved selvrapportert, uforklart matoverfølsomhet er et uavklart, men spennende forskningsområde. Både den sentrale (psykologiske) og den perifere (immunologiske) aktiveringen hos pasientene kan være sekundære manifestasjoner, forårsaket av forstyrrelser i tarmfloraen. Hvordan vi "fører" våre små samboere kan være av største betydning, både patogenetisk og terapeutisk.

Artikkelen er tidligere publisert i NGF-nytt.

Referanser:

1. Vandvik PO, Wilhelmsen I, Ihlebaek C et al. Comorbidity of irritable bowel syndrome in general practice: a striking feature with clinical implications. Aliment Pharmacol Ther 2004;20(10):1195-203.
2. Lied GA, Lillestol K, Lind R et al. Perceived food hypersensitivity: a review of 10 years of interdisciplinary research at a reference center. Scand J Gastroenterol 2011;46(10):1169-78.
3. Lillestol K, Helgeland L, Arslan LG et al. Indications of 'atopic bowel' in patients with self-reported food hypersensitivity. Aliment Pharmacol Ther 2010;31(10):1112-22.
4. Barbara G, Cremon C, Carini G et al. The immune system in irritable bowel syndrome. J Neurogastroenterol Motil 2011;17(4):349-59.
5. Klooker TK, Braak B, Koopman KE et al. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. Gut 2010;59(9):1213-21.
6. Lillestol K, Berstad A, Lind R et al. Anxiety and depression in patients with self-reported food hypersensitivity. Gen Hosp Psychiatry 2010;32(1):42-8.
7. Berstad A, Valeur J, Lillestol K et al. Matoverfølsomhet - et paradigmeskifte. Allergi i Praxis 2011;(1):30-3.
8. Berstad A, Undseth R, Lind R et al. Functional bowel symptoms, fibromyalgia and fatigue: a food-related triad? Scand J Gastroenterol 2012;47:914-9.
9. Berstad A, Morken MH, Arslan LG et al. Fecal fat excretion in irritable bowel syndrome. Scand J Gastroenterol 2012;8-9(47):1120-1.
10. Hanevik K, Kristoffersen EK, Sornes S et al. Immunophenotyping in post-giardiasis functional gastrointestinal disease and chronic fatigue syndrome. BMC Infect Dis 2012;12(1):258.
11. Lied GA, Lillestol K, Valeur J et al. Intestinal B cell-activating factor: an indicator of non-IgE-mediated hypersensitivity reactions to food? Aliment Pharmacol Ther 2010;32(1):66-73.
12. Lied GA, Berstad A. Functional and clinical aspects of the B-cell-activating factor (BAFF): a narrative review. Scand J Immunol 2011;73(1):1-7.
13. Lied G, Vogelsang P, Berstad A et al. Dendritic cell populations in patients with self-reported food hypersensitivity. Int J Gen Med 2011;4:389-96.
14. Ohman L, Simren M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7(3):163-73.
15. Ohlsson B, Sjoberg K, Alm R et al. Patients with irritable bowel syndrome and dysmotility express antibodies against gonadotropin-releasing hormone in serum. Neurogastroenterol Motil 2011;23(11):1000-6, e459.
16. Fluge O, Mella O. Clinical impact of B-cell depletion with the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome: a preliminary case series. BMC Neurol 2009;9:28.
17. Fluge O, Bruland O, Risa K et al. Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. PLoS One 2011;6(10):e26358.
18. Valeur J, Berstad A, Midtvedt T. [Intestinal auto-intoxication--still a current disease mechanism?]. Tidsskr Nor Laegeforen 2011;131(19):1875-6.
19. Morken MH, Nysaeter G, Strand EA et al. Lactulose breath test results in patients with persistent abdominal symptoms following Giardia lamblia infection. Scand J Gastroenterol 2008;43(2):141-5.
20. Valeur J, Morken MH, Norin E et al. Carbohydrate intolerance in patients with self-reported food hypersensitivity: comparison of lactulose and glucose. Scand J Gastroenterol 2009;44(12):1416-23.
21. He T, Priebe MG, Harmsen HJ et al. Colonic fermentation may play a role in lactose intolerance in humans. J Nutr 2006;136(1):58-63.
22. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. J Gastroenterol Hepatol 2010;25(2):252-8.
23. Cani PD, Amar J, Iglesias MA et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes 2007;56(7):1761-72.
24. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. Curr Pharm Des 2009;15(13):1546-58.
25. Maes M, Mihaylova I, Leunis JC. Increased serum IgA and IgM against LPS of enterobacteria in chronic fatigue syndrome (CFS): indication for the involvement of gram-negative enterobacteria in the etiology of CFS and for the presence of an increased gut-intestinal permeability. J Affect Disord 2007;99(1-3):237-40.
26. Oh MS, Phelps KR, Traube M et al. D-lactic acidosis in a man with the short-bowel syndrome. N Engl J Med 1979;301(5):249-52.
27. Shungu DC, Weiduschat N, Murrough JW et al. Increased ventricular lactate in chronic fatigue syndrome. III. Relationships to cortical glutathione and clinical symptoms implicate oxidative stress in disorder pathophysiology. NMR Biomed 2012;25(9):1073-87.
28. Campbell AK, Matthews SB, Vassel N et al. Bacterial metabolic 'toxins': a new mechanism for lactose and food intolerance, and irritable bowel syndrome. Toxicology 2010;278(3):268-76.

C **Xarelto «Bayer Pharma AG»**
Antitrombotisk middel. ATC-nr.: B01A F01

T **TABLETTER,** ***filmdrasjerte 10 mg, 15 mg og 20 mg:*** *Hver tablett inneh.:* Rivaroksaban 10 mg, resp. 15 mg og 20 mg, laktosemonohydrat 27,9 mg, resp. 25,4 mg og 22,9 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** ***10 mg:*** Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi. ***15 mg og 20 mg:*** Forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall. Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne. For LE-pasienter som er hemodynamisk ustabile, se Forsiktighetsregler. **Dosering:** ***Forebygging av VTE etter elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi:*** 10 mg 1 gang daglig. Initialdose gis 6–10 timer etter kirurgisk inngrep, forutsatt etablert hemostase. Behandlingsvarighet: Bestemmes av VTE-risiko avhengig av type ortopedisk inngrep. Større hofteleddskirurgi: 5 uker. Større kneleddskirurgi: 2 uker. Forebygging av slag og systemisk emboli: 20 mg 1 gang daglig. Behandling bør pågå over lengre tid forutsatt at fordeler ved forebygging av slag og systemisk emboli er større enn blødningsrisiko. ***Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall:*** Ved behandlingsoppstart ved akutt DVT eller LE: 15 mg 2 ganger daglig de første 3 ukene, deretter 20 mg 1 gang daglig ved fortsatt behandling/forebygging av tilbakefall. Behandlingens varighet bør bestemmes individuelt etter nøye vurdering av nytte vs. blødningsrisiko. Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør baseres på forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig utført kirurgi, traume, immobilisering), og lengre behandlingsvarighet bør baseres på permanente risikofaktorer eller idiopatisk DVT eller LE. ***Glemt dose:*** Ved glemt dose skal dosen tas umiddelbart, og neste dag fortsetter man med 1 daglig dose. Dobbel dose skal ikke tas i løpet av én og samme dag som erstatning for glemt dose. Ved glemt dose ved behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall i fasen med 15 mg 2 ganger daglig (dag 1–21), bør dosen tas umiddelbart for å sikre innntaket på 30 mg pr. dag. 2 tabletter 15 mg kan da tas samtidig. Neste dag bør det fortsettes som anbefalt med 15 mg 2 ganger daglig. ***Overgang fra/til andre antikoagulanter:*** *Overgang fra vitamin K-antagonister (VKA) til Xarelto:* Ved forebyggende behandling av slag og systemisk emboli bør VKA-behandling avbrytes og behandling med rivaroksaban initieres når INR er ≤ 3,0. Ved behandling av DVT, LE og forebyggende behandling av tilbakefall bør VKA-behandling avbrytes og behandling med rivaroksaban initieres når INR er ≤ 2,5. Det er en falsk økning i INR-verdi etter rivaroksabaninntak. INR er ikke egnet til å måle antikoagulerende aktivitet for Xarelto, og bør derfor ikke brukes. *Overgang fra Xarelto til VKA:* Utilstrekkelig antikoagulering kan oppstå. Vedvarende tilstrekkelig antikoagulering bør sikres ved enhver overføring til alternativ antikoagulant. Xarelto kan bidra til økt INR. Ved overgang fra Xarelto til VKA, bør VKA gis samtidig inntil INR er ≥ 2,0. I de første 2 dagene i overgangsperioden bør standard initiell VKA-dosering benyttes, etterfulgt av VKA-dosering iht. INR-testing. Ved bruk av både Xarelto og VKA bør INR ikke testes før det er gått minst 24 timer siden forrige dose, men før neste dose med Xarelto. Så snart Xarelto er seponert, kan pålitelig INR-testing tidligst utføres 24 timer etter siste dose. *Overgang fra parenterale antikoagulanter til Xarelto:* Pasienter som samtidig får parenteral antikoagulant, bør få Xarelto 0–2 timer før neste planlagte administrering av det parenterale legemidlet (f.eks. lavmolekylært heparin) eller når et kontinuerlig administrert parenteralt legemiddel seponeres (f.eks. intravenøs ufraksjonert heparin). Overgang fra Xarelto til parenterale antikoagulanter: 1. dose med parenteral antikoagulant gis når neste dose med Xarelto skulle vært gitt. ***Spesielle pasientgrupper:*** *Nedsatt nyrefunksjon:* Moderat eller alvorlig (kreatininclearance på hhv. 30–49 ml/minutt eller 15–29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon:

Forebygging av slag og systemisk emboli	15 mg 1 gang daglig
Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall	15 mg 2 ganger daglig i de 3 første ukene. Deretter 20 mg 1 gang daglig. Dosereduksjon fra 20 mg til 15 mg 1 gang daglig skal vurderes dersom blødningsrisikoen antas å være høyere enn risikoen for tilbakefall. Bruk av 15 mg er basert på farmakokinetisk modellering og er ikke undersøkt ved disse kliniske forholdene.

Barn < 18 år: Anbefales ikke da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. ***Administrering:*** *Tabletter 10 mg:* Kan tas med eller uten mat. *Tabletter 15 mg:* Skal tas sammen med mat. *Tabletter 20 mg:* Skal tas sammen med mat. ***Kontraindikasjoner:*** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Klinisk signifikant aktiv blødning. Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkl. cirrhosepasienter med «Child-Pugh» B og C. Graviditet og amming. *15 mg og 20 mg:* Lesjoner/tilstander med betydelig risiko for alvorlig blødning slik som nåværende eller nylig gastrointestinal ulcussykdom, eksisterende ondartede svulster med høy blødningsrisiko, nylig skade i hjerne eller ryggrad, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øyeregion, nylig intrakraniell blødning, kjent eller mistenkt øsofagusvaricer, arteriovenøs misdannelse eller vaskulær aneurisme eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter. Samtidig behandling med alle andre antikoagulanter, f.eks. ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinuks etc.), orale antikoagulanter (warfarin, apixaban, dabigatran etc.), unntatt ved bytte av behandling til eller fra rivaroksaban eller når ufraksjonert heparin administreres for å holde sentralt vene- eller arteriekateter åpent. **Forsiktighetsregler:** Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) kan plasmanivået av rivaroksaban være signifikant forhøyet, noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Må brukes med forsiktighet ved kreatininclearance 15–29 ml/minutt. Bruk ved kreatininclearance < 15 ml/minutt anbefales ikke. Brukes med forsiktighet ved samtidig behandling som påvirker hemostasen, f.eks. NSAIDs, acetylsalisylsyre, blodplateaggregasjonshemmere eller andre antitrombotiske midler. Bruk av andre antitrombotiske midler er kontraindisert for indikasjoner med 15 mg og 20 mg. Passende profylaktisk behandling kan vurderes til pasienter med risiko for ulcerøs gastrointestinal sykdom. Rutinemessig overvåking av koagulasjonsparametre og eksponering kreves ikke, men dersom klinisk indisert (f.eks. til hjelp ved kliniske avgjørelser ved overdosering og hastekirurgi) kan rivaroksabannivå måles vha. kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester. Bør ikke brukes ved sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Ved bivirkninger som synkope og svimmelhet bør pasienten ikke kjøre bil eller bruke maskiner. *Spesielt for forebygging av VTE etter elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi:* Ved økt blødningsrisiko må pasienten overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter behandlingsstart, f.eks. ved regelmessig klinisk undersøkelse, nøye observasjon av operasjonssår med ev. drenasje, og regelmessig hemoglobinmåling. Uforklarlige fall i hemoglobinnivå/blodtrykk må undersøkes for å lokalisere blødning. Må brukes med forsiktighet ved økt blødningsrisiko, f.eks. ved kongenitale eller ervervede blødningsforstyrrelser, ukontrollert, alvorlig arteriell hypertensjon, aktiv ulcerøs gastrointestinal sykdom, nylig gastrointestinal ulcussykdom, vaskulær retinopati, nylig intrakraniell eller intracerebral blødning, intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øyeregion, og bronkiektasi eller tidligere blødning i lungene. Må brukes med forsiktighet ved moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–49 ml/minutt) når pasienten samtidig får andre legemidler som gir økning i plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban. Effekt og sikkerhet ved bruk til pasienter som gjennomgår hoftefrakturkirurgi er ikke undersøkt og rivaroksaban anbefales ikke. Risiko for utvikling av epidural eller spinalt hematom, som kan føre til langvarig eller permanent lammelse, når nevroaksial anestesi (spinal-/epiduralanestesi) eller spinal-/epiduralpunksjon brukes. Risikoen kan øke ved postoperativ bruk av permanente epiduralkatetre, samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen eller ved traumatisk eller ved gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasienten må overvåkes nøye mht. tegn og symptomer på nedsatt nevrologisk funksjon (f.eks. nummenhet eller svakhet i ben, tarm- eller blæredysfunksjon). Rask diagnostisering og behandling er nødvendig dersom nevrologisk utfall oppdages. For nevroaksial intervensjon må lege vurdere nytte/risiko hos antikoagulerte pasienter og hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse. Epiduralkateter må ikke fjernes før det er gått 18 timer etter siste rivaroksabandose. Neste rivaroksabandose må ikke gis før 6 timer etter at kateteret er fjernet. Ved traumatisk punksjon må rivaroksabanadministrering utsettes i 24 timer. *Spesielt for forebygging av slag og systemisk emboli, behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbakevendende DVT og LE:* Klinisk overvåking i tråd med praksis for antikoagulasjon er anbefalt gjennom hele behandlingsperioden. Pasienten skal observeres nøye for tegn på blødning. Brukes med forsiktighet ved økt blødningsrisiko. Pasienten må overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter behandlingsstart. Administrering skal avbrytes ved alvorlig blødning. Uforklarlige fall i hemoglobinnivå eller blodtrykk må undersøkes for å lokalisere blødning. Anbefales ikke ved økt blødningsrisiko ved kongenitale eller ervervede blødningsforstyrrelser, ukontrollert, alvorlig arteriell hypertensjon, aktiv ulcerøs gastrointestinal sykdom, vaskulær retinopati og bronkiektasi eller tidligere blødning i lungene. Blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal-, og urogenitalblødninger) og anemi er sett hyppigere under langtidsbehandling med rivaroksaban sammenlignet med VKA-behandling. I tillegg til egnet klinisk overvåking kan hemoglobin-/hematokrittester være nyttig for å oppdage skjulte blødninger, der dette er hensiktsmessig. Bør brukes med forsiktighet ved nedsatt nyrefunksjon og samtidig bruk av potente CYP 3A4-hemmere (f.eks. klaritromycin, telitromycin). Sikkerhet og effekt av rivaroksaban er ikke undersøkt hos pasienter med kunstige hjerteklaffer. Anbefales derfor ikke til disse pasientene. Anbefales ikke som alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile eller som kan få trombolyse eller lungeembolektomi, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått ved slike kliniske tilstander. Ved behov for invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep, bør behandling avbrytes minst 24 timer før inngrepet, dersom dette er mulig, basert på en klinisk vurdering. Dersom inngrepet ikke kan utsettes, skal økt blødningsrisiko vurderes mot behovet for rask utførelse av inngrepet. Behandling bør gjenopptas så snart som mulig etter invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep, dersom klinisk situasjon tillater dette, og tilstrekkelig hemostase er etablert. **Interaksjoner:** Rivaroksaban hverken hemmer eller induserer viktige isoenzymer, som CYP 3A4. Sterke CYP 3A4- og P-gp-hemmere, f.eks. azolantimykotika som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol, eller hiv-proteasehemmere (f.eks. ritonavir), kan øke AUC, C_{max} og farmakodynamiske effekter av rivaroksaban, noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Samtidig behandling anbefales ikke. Sterke hemmere av bare én av eliminasjonsveiene, enten CYP 3A4 eller P-gp, forventes å øke plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban i mindre grad. Klaritromycin, erytromycin og flukonazol gir økt AUC og C_{max}, men økningene anses ikke som klinisk relevant. Samtidig administrering med dronedaron bør unngås pga. begrensede data. Etter samtidig administrering av enoksaparin (40 mg enkeltdose), er det observert additiv effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten, uten tilleggseffekter på koagulasjonsprøver (PT, aPTT). Enoksaparin påvirker ikke rivaroksabans farmakokinetikk. Forsiktighet må utvises ved samtidig behandling med andre antikoagulantia, pga. økt blødningsrisiko. Bruk av andre antitrombotiske midler er kontraindisert for indikasjoner med 15 mg og 20 mg. Ved overgang fra warfarin (INR 2,0–3,0) til rivaroksaban (20 mg) eller fra rivaroksaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0–3,0) økte protrombintid/INR (Neoplastin) mer enn additivt, mens effekter på aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og endogent trombinpotensial var additive. Ved behov for å teste farmakodynamiske effekter av rivaroksaban i overgangsperioden kan anti-faktor Xa-aktivitet, PiCT og HepTest brukes, da disse testene ikke påvirkes av warfarin. På 4. dag etter siste warfarindose, viste alle testene (inkl. PT, aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og ETP) kun effekten av rivaroksaban. Ved behov for å teste de farmakodynamiske effektene av warfarin i overgangsperioden, kan INR-målinger benyttes ved $C_{«trough»}$ for rivaroksaban (24 timer etter forrige inntak av rivaroksaban), da denne testen påvirkes minimalt av rivaroksaban ved dette tidspunktet. Ingen farmakokinetisk interaksjon er sett mellom warfarin og rivaroksaban. Samtidig bruk av rivaroksaban og sterke CYP 3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt), kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av rivaroksaban og forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk. Koagulasjonsparametre (f.eks. PT, aPTT, HepTest) påvirkes som forventet iht. rivaroksabans virkningsmekanisme.Vis DRUID-interaksjoner for B01A F01 (utvid) **Graviditet/Amming:** Kontraindisert ved graviditet og amming. Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. Kvinner i fertil alder bør unngå å bli gravide under behandling. Effekter på fertilitet hos hann- og hunnrotte er ikke sett. *Overgang i morsmelk:* Data fra dyr indikerer at rivaroksaban utskilles i morsmelk. Det må vurderes hvorvidt amming skal avbrytes eller om pasienten skal avstå fra behandling. **Bivirkninger:** Kan forbindes med økt risiko for skjult eller synlig blødning fra vev/organer, noe som kan føre til posthemoragisk anemi. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad (inkl. dødelig utgang) varierer ut fra lokalisering, grad eller omfang av blødningen og/eller anemien. Blødningsrisiko kan være økt hos visse pasientgrupper, f.eks. ved ukontrollert alvorlig arteriell hypertensjon og/eller ved samtidig behandling med andre legemidler som påvirker hemostasen. Menstruasjonsblødninger kan øke og/eller bli forlenget. Blødningskomplikasjoner kan manifesteres som svakhet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlig hevelse, dyspné og uforklarlig sjokk. Symptomer på hjerteiskemi som brystsmerter eller angina pectoris kan oppstå som en konsekvens av anemi. Komplikasjoner sekundært til alvorlig blødning, som kompartmentsyndrom og nyresvikt pga. hypoperfusjon, kan oppstå. Det må derfor tas hensyn til muligheten for blødning ved evaluering av tilstanden til enhver antikoagulert pasient. ***Forebygging av VTE etter elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi:*** Uønskede hendelser hos totalt ca. 73 % av pasientene som ble eksponert for minst 1 rivaroksabandose. Ca. 24 % fikk bivirkninger vurdert til å være forbundet med behandlingen. *Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10):* Blod/lymfe: Anemi (inkl. respektive laboratorieparametre). Gastrointestinale: Blødning i gastrointestinaltractus (inkl. gingival og rektal blødning), gastrointestinale/abdominale smerter, dyspepsi, kvalme, obstipasjon[1], diaré, oppkast[1]. Hjerte/kar: Takykardi, hypotensjon, hematom. Hud: Pruritus (inkl. mindre vanlige tilfeller av generalisert pruritus), utslett, ekkymose. Luftveier: Epistaksis. Muskel-skjelettsystemet: Smerter i ekstremiteter[1]. Nevrologiske: Svimmelhet, hodepine, synkope. Nyre/urinveier: Blødninger i urogenitaltractus (inkl. hematuri og menoragi). Undersøkelser: Forhøyede transaminaser. Øye: Øyeblødninger (inkl. konjunktival blødning). Øvrige: Feber[1], perifert ødem, nedsatt generell styrke og energi (inkl. fatigue, asteni), blødning etter inngrep (inkl. postoperativ anemi og blødning fra sår), kontusjon, sårsekresjon[1]. *Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100):* Blod/lymfe: Trombocytose (inkl. økt blodplatetall)[1]. Gastrointestinale: Munntørrhet. Hud: Urticaria, kutan og subkutan blødning. Immunsystemet: Allergisk reaksjon, allergisk dermatitt. Lever/galle: Unormal leverfunksjon. Luftveier: Hemoptyse. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Nevrologiske: Cerebral og intrakraniell blødning. Nyre/urinveier: Nedsatt nyrefunksjon (inkl. forhøyet s-kreatinin og s-urea). Undersøkelser: Forhøyet bilirubin, forhøyet alkalisk fosfatase i blodet[1], forhøyet LDH[1], forhøyet lipase[1], forhøyet amylase[1], forhøyet GGT[1]. Øvrige: Uvelhet (inkl. sykdomsfølelse), lokalt ødem[1]. *Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000):* Lever/galle: Gulsott. Muskel-skjelettsystemet: Muskelblødning. Undersøkelser: Forhøyet konjugert bilirubin (med eller uten samtidig forhøyet ALAT). Ukjent frekvens: Hjerte/kar: Pseudoaneurisme etter perkutan intervensjon. Muskel-skjelettsystemet: Kompartmentsyndrom sekundært til en blødning. Nyre/urinveier: Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til en blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon. ***Forebygging av slag og systemisk emboli, behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbakevendende DVT og LE:*** Uønskede hendelser hos totalt ca. 67 % av pasientene som ble eksponert for minst 1 rivaroksabandose. Ca. 22 % fikk bivirkninger vurdert til å være forbundet med behandlingen. *Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10):* Blod/lymfe: Anemi (inkl. respektive laboratorieparametre). Gastrointestinale: Gingivalblødning, blødning i gastrointestinaltractus (inkl. rektal blødning), gastrointestinale/abdominale smerter, dyspepsi, kvalme, obstipasjon[1], diaré, oppkast[1]. Hjerte/kar: Hypotensjon, hematom. Hud: Pruritus (inkl. mindre vanlige tilfeller av generalisert pruritus), utslett, ekkymose, kutan/subkutan blødning. Luftveier: Epistaksis, hemoptyse. Muskel-skjelettsystemet: Smerter i ekstremiteter[1]. Nevrologiske: Svimmelhet, hodepine. Nyre/urinveier: Blødninger i urogenitaltractus (inkl. hematuri og menoragi)[2], nedsatt nyrefunksjon (inkl. forhøyet kreatinin, forhøyet urea)[1]. Undersøkelser: Forhøyede transaminaser. Øye: Øyeblødninger (inkl. konjunktival blødning). Øvrige: Feber[1], perifert ødem, nedsatt generell styrke og energi (inkl. fatigue, asteni), blødning etter inngrep (inkl. postoperativ anemi og blødning fra sår), kontusjon, sårsekresjon[1]. *Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100):* Blod/lymfe: Trombocytose (inkl. økt blodplatetall)[1]. Gastrointestinale: Munntørrhet. Hjerte/kar: Takykardi. Hud: Urticaria. Immunsystemet: Allergisk reaksjon, allergisk dermatitt. Lever/galle: Unormal leverfunksjon. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Nevrologiske: Cerebral og intrakraniell blødning, synkope. Undersøkelser: Forhøyet bilirubin, forhøyet alkalisk fosfatase i blodet[1], forhøyet LDH[1], forhøyet lipase[1], forhøyet amylase[1], forhøyet GGT[1]. Øvrige: Uvelhet (inkl. sykdomsfølelse). *Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000):* Lever/galle: Gulsott. Muskel-skjelettsystemet: Muskelblødning. Undersøkelser: Forhøyet konjugert bilirubin (med eller uten samtidig forhøyet ALAT). Øvrige: Lokalt ødem[1], vaskulær pseudoaneurisme (sett som mindre vanlig ved forebygging av kardiovaskulær død og myokardinfarkt etter perkutan intervensjon). *Ukjent:* Muskel-skjelettsystemet: Kompartmentsyndrom sekundært til en blødning. Nyre/urinveier: Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til en blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon. 1. Observert ved forebygging av VTE hos voksne som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi. 2. Svært vanlig hos kvinner < 55 år ved behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall. **Overdosering/Forgiftning:** Symptomer: Sjeldne tilfeller av overdoser > 600 mg uten blødningskomplikasjoner eller andre bivirkninger er rapportert. Pga. begrenset absorpsjon forventes maksimal effekt og ingen ytterligere økning i gjennomsnittlig plasmaeksponering ved supraterapeutiske doser på ≥ 50 mg. Behandling: Intet spesifikt antidot. Medisinsk kull kan vurderes. Ved blødning kan doseutsettelse eller seponering vurderes. Rivaroksaban er antagelig ikke dialyserbart pga. høy grad av plasmaproteinbinding. Egnet symptomatisk behandling kan brukes ved behov, f.eks. mekanisk kompresjon (f.eks. ved alvorlig epistaksis), kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter (pakkede røde blodceller eller ferskfrosset plasma, avhengig av anemi eller koagulopati) eller blodplater. Dersom blødningen ikke kan kontrolleres med nevnte tiltak bør administrering av en spesifikk reverserende prokoagulant vurderes, f.eks. protrombinkomplekskonsentrat (PCC), aktivert protrombinkompleks-konsentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa). Anbefalingen baseres på begrensede prekliniske data. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa skal vurderes og titreres, avhengig av forbedringer i blødningsstatus. Ingen erfaring med antifibrinolytiske midler eller hemostatika foreligger. Se Giftinformasjonens anbefalinger B01A F01. **Sist endret:** 22.05.2013 (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag). **Basert på SPC godkjent av SLV:** 05.2012 **Pakninger og priser:** ***10 mg:*** 10 stk. (blister), varenr: 131817, kr. 251,80. 30 stk. (blister), varenr: 131828, kr. 698,00. 100 × 1 stk. (endose), varenr: 131840, kr. 2 181,10. ***15 mg:*** 28 stk. (blister), varenr: 179552, kr. 645,40. 42 stk. (blister), varenr: 039141, kr. 936,40. 98 stk. (blister), varenr: 549674, kr. 2 138,20. 100 × 1 stk. (endose), varenr: 126926, kr. 2 181,10. ***20 mg:*** 28 stk. (blister), varenr: 499273, kr. 645,40. 98 stk. (blister), varenr: 483217, kr. 2 138,20. 100 × 1 stk. (endose), varenr: 525720, kr. 2 181,10. (Priser fra 19.02.2013) **Refusjonsbestemmelser:** *Refusjonsberettiget bruk:* Forebyggelse av venøs tromboembolisme hos voksne pasienter som får innsatt hofteledds- eller kneleddsprotese. Refusjonskoder: ICPC –20, ICD –20. Vilkår: 136. Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder. *Refusjonsberettiget bruk:* Forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder f.o.m 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall. Refusjonskoder: ICPC K78, ICD I48. Vilkår: Ingen spesielle. *Refusjonsberettiget bruk:* Behandling av dyp venetrombose (DVT) og forebygging av tilbakevendende DVT og lungeemboli (LE) etter akutt DVT hos voksne. Refusjonskoder: ICPC K94, ICD I80, I82. Vilkår: Ingen spesielle. *Refusjonsberettiget bruk:* Behandling av lungeemboli (LE) og forebygging av tilbakevendende dyp venetrombose (DVT) og LE hos voksne pasienter. ICPC K93, ICD I26. Vilkår: Ingen spesielle.

First in ORAL, Direct Factor Xa Inhibition

Xarelto®
rivaroksaban

Bayer HealthCare
Bayer AS, Postboks 14, 0212 Oslo, Tlf.: 24 11 18 00

L.NO.08.2013.0739 August 2013

Xarelto® (rivaroksaban) – ett legemiddel i stedet for to[1]

Bilbo & Co

Nyhet! Xarelto nå med full refusjon også ved behandling av lungeemboli[1]

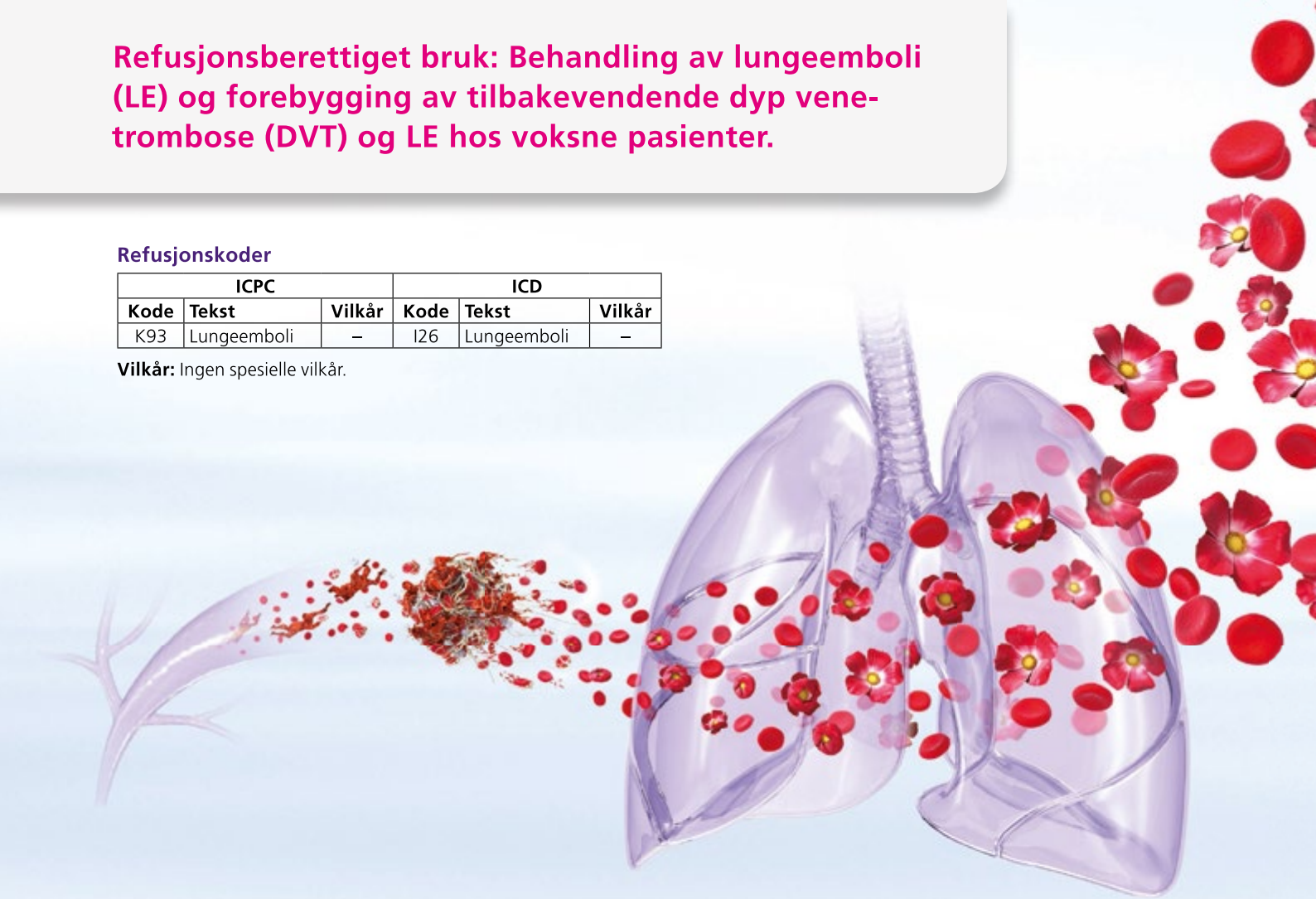
- **Xarelto – oral monoterapi like effektiv som enoksaparin/VKA[2]**
- **Xarelto – signifikant færre alvorlige blødninger sammenlignet med enoksaparin/VKA[2]**
- **Xarelto – enklere behandling av lungeemboli fra dag 1[2]**

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av lungeemboli (LE) og forebygging av tilbakevendende dyp vene-trombose (DVT) og LE hos voksne pasienter.

Refusjonskoder

ICPC			ICD		
Kode	**Tekst**	**Vilkår**	**Kode**	**Tekst**	**Vilkår**
K93	Lungeemboli	–	I26	Lungeemboli	–

Vilkår: Ingen spesielle vilkår.



Sikkerhetsinformasjon: Som med andre antitrombotiske midler, så må rivaroksaban brukes med forsiktighet hos pasienter med økt blødningsrisiko. For utfyllende informasjon, se forskriverveiledning eller SPC. Xarelto er ikke anbefalt som et alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile eller som kan få trombolyse eller lungeembolektomi, da sikkerhet og effekt for Xarelto ikke er fastslått ved slike kliniske tilstander.

Referanser: 1. Xarelto SPC. 2. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med 2012;366(14):1287-1297.

First in ORAL, Direct Factor Xa Inhibition

Xarelto® rivaroksaban

Bayer HealthCare
Bayer AS, Postboks 14, 0212 Oslo, Tlf.: 24 11 18 00

L.NO.08.2013.0739 August 2013

Rapport fra Indremedisinsk høstmøte

Høstmøtet i Norsk Indremedisinsk Forening, er årets høydepunkt for mange av oss. Slik ble det også med Indremedisinsk høstmøte 2013. Det var mange flotte og spennende innlegg av generell interesse både for leger i spesialisering og for ferdige spesialister. Her følger en rapport fra møtet.

Ole Kristian H. Furulund, redaksjonen Indremedisineren

Ole Kristian H. Furulund

Dag 1: 31. oktober 2013
Klinisk symposium

Tema for symposiet var feber av ukjent årsak, som fortsatt er en aktuell og viktig problemstilling på mange medisinske avdelinger. Vi fikk høre at det som oftest er forårsaket av betennelse, kreft eller infeksjon, men at årsakene kan være over 200 forskjellige.

Revmatolog Øyvind Molberg presenterte de viktigste revmatologiske differensialdiagnosene slik som bindevevssykdommer, leddsykdommer og systemiske vaskulitter og viste til aktuelle eksempler som Adult Still sykdom, Takotsubo cardiomyopati, temporalis arteritt og systematisk lupus erythematosus (SLE).

Endokrinolog Anders P. Jørgensen konkluderte med at hormonsykdommer sjelden er årsak til feber av ukjent årsak, men thyroiditter og hyperthyreose kunne være eksempler på viktig endokrinologisk differensialdiagnostikk.

Kardiolog Trygve Husebye holdt et interessant innlegg om endokarditt og viste en rekke flotte ultralydbilder med vegetasjoner på hjerteklaffer m.v. Han understreket at selv om endokarditt var en viktig differensialdiagnose, var dette en sjelden årsak til feber uten kjent årsak utefra hans erfaring, og at det var viktig med klinisk mistanke om endokarditt før man rekvirerte ekkokardiografi.

Gastroenterolog Mathis Heibert gjennomgikk viktige gastroenterologiske årsaker til feber uten kjent årsak, slik som abscesser i buken og inflammatoriske tarmsykdommer, men også sjeldne årsaker slik som cytomegalovirus (CMV) infeksjon hos immunsupprimerte og serositt etter alfa-TNF behandling.

Hematolog Petter Meyer trakk frem febril nøytropeni som en viktig differensialdiagnose til feber av ukjent årsak i vår tid, og at empirisk behandling består av penicillin og aminoglykosid, med unntak av de pasientene som behandles med cisplatin, høydose metotrexat eller har redusert nyrefunksjon.

Nefrolog Knut Aasarød omtalte renale vaskulitter, slik som granulomatøs polyangitt (tidligere Wegners granulomatose), mikroskopisk polyangitt og Churg Strauss sykdom som viktige, men sjeldne systemsykdommer som årsak til feber uten kjent årsak. Han minnet også om viktigheten av å huske på uvanlige infektiøse agens hos nyretransplanterte som CMV og pneumocystis jiroveci som mulig årsak til feber uten kjent årsak hos denne pasientgruppen.

Infeksjonsmedisiner Børre Fevang tok for seg årsaker utenfor sykehus, slik som infeksjoner (abscesser, endokarditt, mykobakterier), kreft (lymfom, myelomatose, leukemi) eller betennelse (vaskulitter, SLE, Adult Still med flere). Han demonstrerte også noen eksempler på sjeldne årsaker til feber uten kjent årsak diagnostisert ved Rikshospitalet, slik som intravaskulær B-celle-lymfom og Castlemans syndrom.

Øvrige kliniske emner 31. oktober 2013

Per Olav Vandvik fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten har vært med på å utvikle de nye nasjonale retningslinjene for antitrombotisk behandling som nylig har kommet ut (se eget innlegg). Han gjennomgikk arbeidet med å utvikle disse og hva som lå i begrepene sterk versus svak anbefaling, og han redegjorde for videre planer om egen app og integrering i DIPS.

Stipendiat Marit Stordal Bakken viste til at 10 – 20 % av innlagte pasienter over 65 år hadde legemiddelrelaterte problemer og understreket viktigheten av å tenke på dette som en aktuell differensialdiagnose. En bør gjennomgå legemidlene og vurdere om de kan forårsake pasientens plager, og eventuelt forsøke å ta vekk disse medisinene.

Bilde 1: Høstmøtekomiteen (fra venstre til høyre): Rune Isene (OUS), Maya Bass og Trond Vartdal (SAB).

Helsepolitisk debatt

Høstmøtet hadde i år en debatt over et temaet hvordan man skal styre sykehusene. Representantene i panelet var professor og initiativtaker til Helsetjenesteaksjonen *Torgeir Bruun Wyller*, generalsekretær i Norsk Luftambulanse/tidligere sykehusdirektør *Erik Kreyberg Normann*, leder for HR-utvikling i OUS, *Lars Erik Kjekshus* og stortingsrepresentant *Tove Karoline Knutsen (Ap)*. Ordstyrer for debatten var overlegetillitsvalgt ved medisinsk klinikk, OUS, *Jon Willy Haukeland*. Vedlagt følger et forsøk på å gjengi enkelte av hovedpunktene:

Wyller redegjorde for bakgrunnen for at Helsetjenesteaksjonen ble opprettet, og han mente new public management ikke hadde gitt mindre kostnader, men forårsaket økt antall byråkrater og omdømmekonsulenter i sykehusene, kreativ DRG-koding, ventelistejuks, interne konflikter p.g.a. internfakturering.

Normann ønsket debatten velkommen, han hadde vært for omorganisering i Oslo, men ikke slik utfallet ble.

Knutsen mente at å legge ned de regionale helseforetakene ville svekke den regionale styringen, fordi man da måtte lage et nytt sykehusdirektorat i Oslo. Og hun syntes Helsetjenesteaksjonen gjorde feil ved ikke å peke på betydningen av økt privatisering i helsevesenet.

Kjekshus understreket betydningen av god ledelse i sykehusene, og uttrykte at han forstod frustrasjonen, men mente Helsetjenesteaksjonen også måtte komme med forslag til løsninger for å bringe prosessen videre.

Ved den påfølgende mentometervoteringen var det flertall blant de fremmøtte for både å fjerne de regionale helseforetakene og DRG-systemet. Det var stort engasjement i debatten, og vi har vel neppe hørt siste debattinnlegg om dette i årene som kommer…

Dag 2 – 1. november 2013
Nytt fra grenspesialitetene

Geriater og professor Anette Hylen Ranhoff gjennomgikk akutt funksjonssvikt hos eldre. Tilstanden er fortsatt like aktuell, like vanlig og vanskelig ved akutt sykdom hos eldre. Hun gjennomgikk flere aktuelle kasuistikker på ulike årsaker til dette, slik som postrenal nyresvikt med alvorlig hyperkalemi og hjertestans, lobær pneumoni og DVT.

Bilde 2: Debattpanelet (fra v. til h.): Erik Kreyberg Normann (leder Norsk luftambulanse), Tove Karoline Knutsen (Stortingsrepresentant (Ap), Lars Erik Kjekshus (leder HR-utvikling OUS) og Torgeir Bruun Wyller (professor i geriatri og leder av Helsetjenesteaksjonen).

Gastroenterolog Helge Waldum fortalte om erfaringer fra sin forskning på gastrin og kom også inn på effekten av gastrin blokkereren netazepid.

Hematolog Waleed Ghanima hadde et svært nyttig foredrag om riktig bruk av orale direkte antikoagulantia (DOAK) og lanserte 10 bud man skulle følge for å gi disse medisinene på en riktig måte.

Post. doc. stipendiat Bård Waldum viste til hvordan hjertesykdom og nyresvikt virket inn på hverandre. Han understreket betydningen av å tenke på disse sykdommene i sammenheng, og at både nefrologer og kardiologer måtte samarbeide om medikamentell behandling av disse pasientene: For ACE-hemmere understreket han: ”Start low and go slow” – ”some is better than none”.

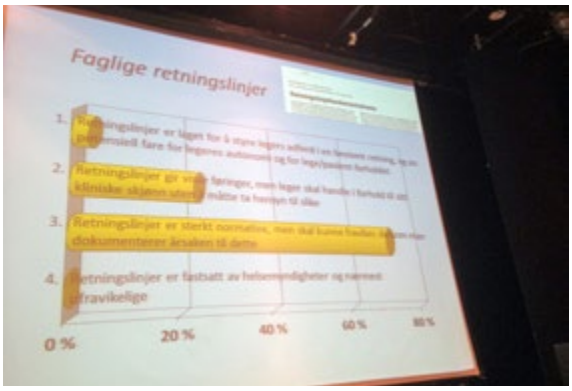
I *endokrinolog Valdemar Grill* sitt innlegg om latent adult-onset autoimmune diabetes (LADA), fremkom at LADA står for cirka 10 % av all diabetes i Norge, og at man også bør utrede pasienter som ser ut til å ha diabetes mellitus type 2 for LADA.

Lungelege Aina Akerø gjennomgikk betydningen av kronisk lungesykdom ved flyreiser, og hvordan man skulle utrede og behandle pasienter med kronisk lungesykdom for å sikre dem en trygg flyreise.

Kardiolog Kristina Haugaa presenterte ulike genetiske årsaker til hjertesykdom og plutselig hjertedød, slik som arytmogen høyre ventrikkel dysplasi (ARVC), hypertrofisk kardiomyopati (HCM), langt QT-syndrom med flere.

Avslutningsvis gikk *infeksjonsmedisiner Jon Birger Haug* gjennom rasjonalet bak aminoglykosider i de nye norske, nasjonale faglige retningslinjene for antibiotikabehandling i sykehus. Det har vært debatt om retningslinjer i ”Tidsskrift for den norske legeforening”. På mentometerspørsmål, oppfattet de fleste nasjonale faglige retningslinjer som sterkt normative, men de kunne fravikes dersom man dokumenterte årsaken til dette. Haug var glad for at flesteparten oppfattet det på denne måten. Han påpekte også at resistensen blant E. Coli mot gentamycin er kommet opp i 5 %, og ESBL-resistensen har kommet opp i 7 %. Slik kan de empiriske retningslinjene for sepsis behandling i sykehus måtte endres etter hvert dersom antibiotikabruken og resistensen tiltar fremover.

Alle anbefales å lese foredragene. De vil legges ut på våre hjemmesider, og forhåpentlig også komme på trykk i Indremedisineren.



Bilde 3: Deltakernes svar på spørsmål om faglige retningslinjer fra infeksjonsmedisiner Jon Birger Haug.

Det norske medicinske Selskab

Det norske medicinske Selskab har eksistert i 180 år, men står stadig for faglig oppdatering. Foreningen arrangerer månedlige spennende fagmøter som spenner over brede temaer. Foreningen utgir også tidsskriftet Michael som har rukket å bli ti år og har etablert seg som medisinsk tidsskrift i Norge med fire årlige utgivelser.

Ved Unni Ånstad, redaksjonen

Unni Ånstad

Det norske medicinske Selskab er den eldste medisinske sammenslutning i Norge. Selskabet har som formål å være et forum for videre- og etterutdanning av leger. Selskabet hadde sin spede begynnelse allerede i 1826, da som en slags lesesirkel for leger i hovedstaden. Det var i de tider liten tilgang til den internasjonale tidsskriftlitteraturen, og i det nye leseselskapet abonnerte man på tidsskrifter som så gikk på omgang blant medlemmene. I 1833 ble dette formalisert som en forening. Mange regner derfor 1833 som Selskabets fødselsår, selv om det egentlig er eldre.

Regelmessige møter har vært en av Selskabets kjerneaktiviteter i alle år. Der diskuterte medlemmene blant annet sine kasuistiske erfaringer fra sykehus og legepraksis. Men etterhvert ble det mer og mer fagpolitiske debatter, diskusjoner av studieplaner ved Universitetet, samfunnsmedisinske forhold osv. Selskabet fikk status som et fristed der hovedstadens medisinske fagfolk kunne møtes og drøfte viktige saker - før de gikk tilbake og behandlet de samme sakene i de formelle organer de representerte, for eksempel i Det medisinske fakultet ved Universitetet, innenfor helsemyndighetene eller i andre sammenhenger.

Figur 1.

Figur 2.

Figur 3.

Selskabets første medlemmer, blant dem Norges første medisinske professor Michael Skjelderup (1769-1852), forsto meget tidlig at for å skape en nasjonal medisin, måtte man også ha en nasjonal fagpresse. De startet derfor i 1826 Norges første medisinske tidsskrift, som het *Eyr*, oppkalt etter den norrøne gudinne for helse. Miljøet var imidlertid lite, så dette tidsskriftet måtte gi opp i 1837. Men i 1840 kom Selskabets store satsning, *Norsk Magazin for Lægevidenskaben*, som ble det sentrale kommunikasjonsorgan for norsk medisin, innad og utad, helt til 1939. Her var det også referater fra møtene.

I 1939 ble Magazinet slått sammen med andre nordiske tidsskrifter til tidsskriftet *Nordisk Medicin*, som i mange år var et prestisjetungt faglig publikasjonsorgan. Inntil 1972 mottok alle Selskabets medlemmer dette nordiske tidsskriftet hver uke, men etter den tid endret det både profil og målgruppe.

I 2003 tok Selskabet opp igjen publikasjonsvirksomheten og det nye kvartalstidsskriftet *Michael* kom med sin første årgang, fra 2010 med navnet *Michael Quarterly*, fig 1. Alle medlemmer i Det norske medicinske Selskab får tilsendt tidsskriftet *Michael Quarterly.*

Regelmessig møtevirksomhet foregår fortsatt, nå stort sett en gang hver måned. Møtestedet er auditoriet i bygget Domus & Medicus, hvilket er det gamle Rikshospitalets kvinneklinikk i Stensberggata i Oslo, fig 2.

På møtedagene, vanligvis onsdager kl 1915-2100, inviteres foredragsholdere fra inn- og utland til å ta opp temaer som gjerne berører flere medisinske fagområder og derfor er egnet for et tverrfaglig forum. Møter arrangeres også som samarbeidsprosjekter med andre foreninger. Av og til avholdes dagsseminarer over temaer som fordrer en bredere belysning. På vårparten i de senere år har Selskabet, i samarbeid med Stiftelsen Nasjonalt Medisinsk Museum, arrangert en studietur i medisinsk historie. I 2013 gikk turen til Bologna, Italia, med innlagt utflukt til Padova, fig 3.

I 2013 arrangerte Selskabet ni møter. De fem møtene i vårhalvåret handlet om psykoseforskning, kreftvaksiner, forskning basert på helseregistre, overdiagnostikk og overbehandling samt fremtidens spesialiststruktur. I høstsemesteret var temaene rettsmedisin, Oslo *ischeamia study*, velferdsstaten og Det medisinske fakultet i Oslos 200 års jubileum.

Å være medlem i Det norske medicinske Selskab koster for tiden kr. 250,- pr. år. Anmodning om å bli medlem sendes pr. e-mail til sekretæren, dr. Astrid Nylenna, (astrid@dnms.no, eller astr id nylenna@gmail.com).

Program for våren 2014
Møtested: Auditoriet, Domus & Medicus, Pilestredet Park 7, Oslo, fra kl 1915-2100.

Onsdag 22.01.14 kl19.15
"Statistikk som middel til å trekke kausale slutninger i medisinsk forskning" ved Odd Aalen

"Arbeidende eller forsørgede? Om kategorisering av kvinners arbeid i norske folketellinger mellom 1865 og 1930" ved Hege Roll-Hansen

Onsdag 120214 kl 1915
Program annonseres senere. Se nettsidene våre www.dnms.no

Onsdag 12.03.14 kl 19.15
"Nanoteknologiens inntog i klinisk medisin" ved Gareth Wyn Griffiths, Institutt for biovitenskap, UiO (Foredraget vil bli holdt på engelsk)

Onsdag 23.04.14 kl 1915
"HelseOmsorg21 – nasjonal strategi for forskning og innovasjon" ved John Arne Røttingen, Prof II Universitetet i Oslo/konst. ass.dir. Folkehelseinstituttet

Onsdag 140514 kl 1915
"Bevarte skjelettrester etter Olav den hellige og Sigurd Jorsalfarer. Er de ekte?" ved Per Holck.
Etter foredraget blir det årsmøte i Det norske medicinske Selskab

Mer informasjon om Selskabet og Selskabets aktiviteter finnes på www.dnms.no

Det norske medicinske Selskab ønsker nye medlemmer hjertelig velkommen!

”Intensive Review of Internal Medicine”

Flere amerikanske læresteder tilbyr oppdateringskurs i indremedisin. I sommer deltok jeg på Harvard sitt kurs. Det ble et hyggelig besøk i Boston og en konsentrert og lærerik uke.

Stephen Hewitt, redaksjonen

Stephen Hewitt

En mail på vårparten vekket min interesse, der den annonserte for kurset med den ambisiøse tittelen ”Intensive Review of Internal Medicine”. En kursarrangør som Harvard Medical School borget jo også for standard. De tilbyr også en rekke andre aktuelle kurs (1). På denne måten endte denne sommeren med en USA-ferie, som ble avsluttet med 8 dagers intensiv gjennomgang av indremedisinen.

I amerikansk historie var Boston det viktigste sete til britene, og viktige historiske hendelser fant sted her. I 1636 startet byggingen av et college, og i 1638 donerte John Harvard deler av sin formue og en stor boksamling til dette, hvilket ble grunnsten i byggingen av det kjente Harvard universitetet (2). I 1776 ledet George Washington det avgjørende slaget i den amerikanske revolusjonen og amerikansk uavhengighet i denne byen (3). Boston bærer fortsatt et betydelig preg av europeisk innflytelse med sine bygninger, folk og tradisjoner. Det er en ganske vakker by, med moderne høyhus, historiske bygninger, grøntområder og Charles River som renner ut i sjøen. Størrelsen på byen er omtrent som Oslo, målt i innbyggertall, og for en tilreisende som meg var det fullt mulig å få oversikt i løpet av noen dager i forkant.

Kurset var nr 36 i sin rekke, og ble arrangert på hotellet Renaissance Boston Waterfront, som lå fint til i forhold til både sentrum og sjøen. Nefrologen Ajay K Singh overtok kursledelsen for få år siden - etter den verdenskjente nefrologen Barry M. Brenner. Kurset har kanskje sin viktigste funksjon i det amerikanske etterutdannelsesprogrammet. Men også andre amerikanere og utenlandske tilreisende ønsket en oppdatering innen fagområdet, uavhengig av krav om resertifisering.

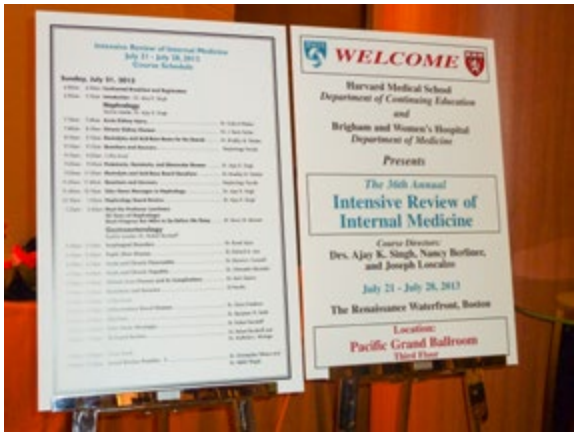
Kurset hadde 2 daglige bolker, i alt 15, som hver inneholdt ulike fagområder samt emner som generell indremedisin og ”critical care”. Det var konsentrerte innlegg med engasjerte forelesere, fra tidlig morgen til ut på kvelden. Det ble et ganske intenst kurs. På samme måte som det er utfordrende å dekke det indremedisinske fagområdet på 1 uke, var det utfordrende å være deltaker. Og jeg skjønte tidlig at det ble vanskelig å følge alle resonnementene i de ulike fremføringene, og etter hvert forsøkte jeg mest å samle meg om hovedlinjene. Jeg fikk inntrykk av at det opplevdes slik også for de andre deltakerne. Det ble blant annet sagt at det fantes enkelte ”enklere kurs” på andre læresteder.

Min målsetting var først og fremst å få en oppdatering på hva som rører seg innenfor de ulike fagområdene, og kurset dekket så absolutt dette. Å gå i detaljer her blir fort mangelfullt. Innholdet var i stor grad klinisk orientert med lite dypdykk i teori og detaljer, som en kliniker nærmest ikke bruker. Det var også interessant å forstå hvor sammenfallende våre medisinske tradisjoner alt i alt er, og at forskjellene ikke er så store som det ofte hevdes.

Også deler av reumatologi, onkologi, nevrologi og dermatologi ble presentert, som jo inngår i amerikansk indremedisin. Dels ga dette anledning til litt bedre innblikk i disse fagområdene, men også til ”en liten pust i bakken”. Kurset var en glimrende anledning til å forfriske sin indremedisin. Det ga en god oversikt over faget, og det stimulerte til videre fordypning. Jeg mener kursets innhold gjerne kan og helst bør, repeteres flere ganger. Vi fikk utdelt boken ”The Brighams intensive review of internal medicine” ved Ajay K. Singh og Joseph Localzo, og 2 tilsvarende tykke, heftede bøker med forelesningsbildene. Slik kursdeltakelse er en god måte å tilegne seg ny kunnskap og holde seg faglig oppdatert på.

Referanser

1) http://cme.hms.harvard.edu/index.asp?SECTION=SEARCH&SEARCHTYPE=DATE
2) http://snl.no/Harvard_University. Harvard University (2012, 21. Mai). I Store norske leksikon. (11. September 2013)
3) http://snl.no/Boston/by_i_USA. Boston: By i USA. (2013, 6. April). I Store norske leksikon. (11. September 2013)



Et liv i forskningens tjeneste
– portrettintervju med professor Jon Florholmen

Jon Florholmen er professor og gastroenterolog ved Universititetssykehuset Nord-Norge. Med sitt årelange engasjement innenfor gastroenterologisk forskning (inflammatorisk tarmsykdom (IBD), gastrointestinal kreft, hepatitt C og tarm-hjerne-aksen) utdanning av gastroenterologer, og tro på tverrfaglig tilnærming i pasientomsorgen, har han vært med på å forme det gastroenterologiske miljøet i landsdelen gjennom snart førti år.

Ved Richard Heitmann, gastromedisinsk avdeling, UNN Tromsø

Richard Heitmann

Bondesønnen fra Meråker kommer ikke fra noen akademikerfamilie. Han er lite "professoral" i sin væremåte. Om dette skyldes oppveksten, eller alle de år han har bodd i nord, vites ikke. Kontordøren står alltid på gløtt. Han tar seg alltid tid til å lytte, og er flink til å motivere. En kollega sa at den beste egenskapen til professor Florholmen er evnen til å finne noe positivt ved enhver situasjon.

Hvorfor ble du gastroenterolog?
– Fra 1972 hadde jeg vikariater som assistentlege på Ullevål sykehus og møtte storhetene i norsk gastroenterologi. På Ullevål var det unge leger og forskere som senere har blitt selve ryggraden innenfor norsk gastroenterologi. Men jeg hadde opprinnelig tenkt å bli distriktslege. Etter sykehusturnus i Namsos dro jeg til Stjørdal for distriktsturnus, men skjønte ganske fort at dette ikke var min stil. Jeg var nok påvirket av det miljøet jeg hadde møtt på Ullevål. Etter distriktsturnus i 1976 fikk jeg jobb ved Kirkenes sykehus. De hadde en ledig plass på bedriftsfotballaget, og på den tiden var jeg fotballspiller på 2. divisjonslaget Råde, og var derfor særdeles velkommen. I Kirkenes fikk jeg en bred indremedisinsk utdannelse.

Doktorgrad

– Etter 3 år i Kirkenes dro jeg til Tromsø og begynte å forske på hormoner under professor Per Burhols ledelse. I Tromsø hadde Burhol forskere og klinikere som senere skulle bli viktige for oppbyggingen av det gastroenterologiske miljøet i Norge. Spesielt viktig var forskningen som ble gjort på "tarm-hjerne-aksen". I 1982 ble jeg ferdig utdannet gastroenterolog, og samme året tok jeg min doktorgrad på eksperimentell pankreatitt hos gris og trypsinogen.

Utenlandsopphold og videre forskning

– I Tromsø ble vi gode på RIA (radioimmuno-assays), men jeg så at vi var langt unna effektorganet. Jeg skjønte at for å komme videre, så måtte vi ned på cellulært nivå. I 1983 dro jeg derfor til Sverige hvor jeg lærte meg å isolere acinærceller og Langerhanske øyer. Jeg hadde på den tiden en stor interesse for diabetes. Senere hadde jeg to forskningsopphold i USA hvor jeg lærte om intracellulær signaloverføring i betaceller. Etter hvert ble det vanskelig for meg som gastroenterolog å få penger til å drive denne forskningen videre. Men jeg hadde tilegnet meg

mye kunnskap som senere skulle komme til nytte i forskning på IBD.

Tromsømodellen

– Det seponeres biologisk behandling i Norge i dag, men det er få som driver systematisk forskning på området. Mitt prosjekt har vært å finne frem til biologiske markører eller prediktorer for når man kan stoppe biologisk behandling. Det er viktig å forsøke å identifisere de pasientene som ikke har behov for langvarig vedlikeholdsbehandling. Dette er ikke bare et økonomisk spørsmål, siden effekten av medikamentene ser ut til å avta hos pasienter som står på vedlikeholdsbehandling. Strategien her i Tromsø er at vi skal bruke masse penger på biologisk behandling av pasienter som trenger det mest, til egnet tid. Noen skal ha behandling resten av livet, og så får vi håper at effekten vedvarer.

Fremtiden innen IBD-forskning

– Skal vi løse IBD-gåten må vi forstå hvordan tarmen og det uspesifikke immunsystemet kommuniserer. I Tromsø har vi derfor etablert et samarbeid med Harvard School of Medicine, som er gode på det uspesifikke immunsystemet. Videre har vi gode kontakter med IBD-forskere på NTNU og Rikshospitalet. Vi kan svært mye om det innate immunsystemet i mus, men vi har lite forskning på humant materiale, og her kan klinikerne bidra. I tillegg vil nok forskning på epigenetikk bli svært viktig for å forstå hvorfor ikke alle blir syke i familier med opphopning av IBD.

Hvorfor skal klinikere drive med forskning?

– Det gjøres mye interessant basalforskning på transgene mus og rotter, men det mangler ofte immunologisk input fra klinikerne for å dra nytte av denne forskningen. En modell skal gi en idé, og det er viktig at idéene konfirmeres av funn fra klinikken. Klinikere med forskningsbakgrunn gir også grunnlag for raskere overføring av forskningsbasert kunnskap inn i klinikken. Klinikere bør ellers ha en godt utviklet kritisk holdning, og med forskerbakgrunn blir man mer kritisk til valg av undersøkelses- og behandlingsmetoder. Selv om man kan utvikle slike egenskaper på annet vis, er jeg tilhenger av at flest mulig klinikere bør gå forskerskolen, eller i det minste ha deltatt i et forskningsprosjekt.

Kampen mot byråkratiet

– Jeg er skremt over utviklingen i Helse-Norge. Kombinasjonen mye makt og lite faglig kompetanse er farlig. Spesielt gjelder dette de fire regionale helseforetakene (RHF) som fullstendig mangler formeninger om kvalitet. Jeg er medlem i LIS (legemiddelinnkjøpssamarbeidet), og vi har måttet kjempe hardt for å få innført et kvalitetsregister for biologisk behandling, men dette kravet burde kommet ovenfra. Jeg forventer at byråkratene kan noe jeg ikke kan! Jeg vil ha mer samarbeid. RHF'ene klager over at vi bruker for mye penger på anti-TNF behandling, men de har vist liten interesse for effekten av behandlingen og hva de får igjen for pengene. I dag brukes det totalt over 2 milliarder kroner på biologiske legemidler. De burde stilt spørsmål om vi får mer helse ut av dette, hvor mange som behandles, bivirkninger etc. Resultatet av en slik manglende interesse for kvalitet kan få svært uheldige utfall når det gjelder kanalisering av ressurser og prioriteringer. Helse Nord RHF bevilger for eksempel titalls av millioner i år til rehabilitering av pasienter med sykelig overvekt, uten at det stilles et eneste krav til innhold eller at resultatene følges opp. Skal RHF'ene overleve må de tilføres faglig kompetanse.

Rekruttering

– Dersom vi skal klare å få tak i de beste folkene, så må det være høy kvalitet på virksomheten og utdanningen. På et universitetssykehus må det være et godt tilbud både innen klinikken og forskningen. En god kliniker som har en aktiv forskningsbakgrunn er de kandidatene jeg vil ha. Jeg har hatt en forkjærlighet for å utdanne gastroenterologer til Nord-Norge, og vi har nå klinikere med forskningsprosjekter på flere småsykehus i landsdelen.

Tips til yngre kolleger som har lyst til å forske

– Start tidlig med translasjonell forskning rettet mot en pasientgruppe man har spesiell interesse for. Man bør finne et godt forskningsmiljø i Norge som driver med denne typen forskning, og tidlig komme seg ut til et internasjonalt toppmiljø. Sist men ikke minst, så må man ta høyde for at dette ikke er noen "åtte-til-fire-jobb", så det bør klareres med din bedre halvdel. Men det går an å kombinere dette med to karrierer og barn.

Pensjonisttilværelsen

– Jeg gruer meg til den dagen jeg går av med pensjon. Det blir en vanskelig dag. Men det skal bli fint å få mer tid til familien. Jeg har dessuten alltid vært glad i naturen, er ofte på hytta ved Skarsfjorden og har drevet mye med jakt og fiske. Jeg har også vært med å bygge hoppbakkene i Tromsø og er hopptrener på fritiden. Kanskje jeg skal bli hopptrener på fulltid?

Innlegget er en noe forkortet versjon av intervjuet publisert i NGF-nytt nr. 3 2013 og trykkes med tillatelse.

Kongens heder til Amund Gulsvik

Professor dr. med. Amund Gulsvik (f. 1941) ble i mai 2013 tildelt Kongens fortjenestemedalje for sitt arbeid innen norsk og internasjonal lungemedisin.

Gulsvik fullførte medisinsk embetseksamen i Zurich i 1967 og ble godkjent spesialist i indremedisin, hjertesykdommer og lungesykdommer i 1978. Han disputerte ved Universitetet i Oslo i 1979 med avhandlingen: "Obstructive lung disease in an urban populaton". Fra 1984 ble han ansatt som avdelingsoverlege ved Lungeavdelingen, Haukeland sykehus og professor i bistilling ved Universitetet i Bergen, og fra 1997 professor i hovedstilling inntil pensjonsalder i 2011.

Gulsvik hadde meget stor arbeidskapasitet, et godt klinisk skjønn og var opptatt av at kolleger skulle lære god forskningsmetodikk. Han jobbet systematisk og målrettet og har æren for at Haukeland universitetssykehus i dag er i verdensklasse når det gjelder kunnskap og forskning innen lungemedisin. Gulsvik har en enorm vitenskapelig produksjon og har veiledet 36 kandidater til doktorgradsdisputas.

Gjennom en rekke verv både nasjonalt og internasjonalt etablerte han seg som en ener i norsk og internasjonal lungemedisin. Som leder av Sosial- og helsedepartementets arbeidsgruppe for utryddelse av tuberkulose foreslo han i 1998 etableringen av lokale tuberkulosekoordinatorer, noe som ble innført tidlig på 2000 tallet. Han deltok aktivt i det vitenskapelige arbeidet i etableringen av en felles internasjonal definisjon av KOLS i 2001. I 2009-2012 ledet han Helsedirektoratets arbeidsgruppe for Nasjonal faglig retningslinje og veileder for KOLS. Han har vært mangeårig tillitsvalgt for Leger i Vitenskapelige Stillinger og dets leder i 2009-2011 og delegat til landsstyret for Den norske Legeforening i flere år.

Gulsvik har mottatt en rekke æresbevisninger både i inn og utland og er æresmedlem av Norsk Forening for Lungemedisin.

Sjur Humerfelt, dr. med.

DEGUM æresmedlemskap til Professor Emeritus Svein Ødegaard

Professor Emeritus Svein Ødegaard mottok den 11.10.13 æresmedlemskap i den tyske ultralydforeningen DEGUM. Få nordmenn har mottatt en slik æresbesvisning fra DEGUM og dette viser at hans iherdige arbeid for bruk av ultralyd i indremedisin og gastroenterologi oppfattes som viktig av det tyske medisinske ultralydmiljø. Tidligere i år mottok Ødegaard kongens fortjenestemedalje for sin innsats for bruk av Ultralyd i indremedisinske fag og i forskning. Fortjenestemedaljen ble utdelt av Ordfører Trude Drevland 5. juni 2013 på Haukeland Universitetssykehus. Tilstede var flere av Svein Ødegaards mangeårige kolleger, samarbeidspartnere, tidligere stipendiater og hans familie.

Svein Ødegaard (68) ble utdannet Cand. Med. i Bonn i 1970. Han ble spesialist i Indremedisin i 1979 og i Fordøyelsessykdommer i 1980. Han tok doktorgrad ved UiB i 1988 og ble professor samme sted i 1995. Under sin utdanning fikk Ødegaard interesse for og praktisk erfaring med ultralyddiagnostikk som i Tyskland i stor grad gjøres av Indremedisinere selv. Han fikk opplæring i ultralyddiagnostikk i Erlangen under veiledning av bl.a. professor Rettenmeyer og under flere arbeidsopphold i Tyskland.

Svein Ødegaard tok med seg kunnskapen til Norge og etablerte ultralyd som diagnostisk verktøy i gastroenterologi, blant annet endoskopisk ultrasonografi fra tidlig 1980-tall. Fra 2001 ble han grunnlegger og første leder av Nasjonalt Senter for Gastrointestinal Ultrasonografi (NSGU) ved Medisinsk Avdeling på Haukeland Universitetssykehus. Ødegaard har veiledet flere doktorgradskandidater og bl.a. vært leder av Norsk forening for Ultralyddiagnostikk (NFUD). Han har bidratt som styremedlem i den Europeiske Ultralydforening (EFSUMB) og har vært gjesteprofessor ved flere utenlandske universiteter. Overrekkelsen av DEGUM æresmedlemskap fant sted ved årets Euroson konferanse i Stuttgart, hvor han også var invitert foredragsholder.

Roald Flesland Havre

Ferinject 50 mg jern/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning. **Kvalitativ og kvantitativ sammensetning:** en ml oppløsning inneholder 50 mg jern som jern(III) karboksymaltose. En ml oppløsning inneholder opp til 5,5 mg (0,24 mmol) natrium, se Advarsler og forsiktighetsregler. For fullstendig liste over hjelpestoffer, se Fortegnelse over hjelpestoffer. **Indikasjoner:** Ferinject er indisert ved behandling av jernmangel når orale jernpreparater er uten virkning eller ikke kan brukes. Diagnosen må baseres på laboratorieprøver. **Dosering og administrasjonsmåte:** den kumulative dosen for jernmetning ved bruk av Ferinject bestemmes på bakgrunn av pasientens kroppsvekt og hemoglobinnivå, og må ikke overskrides. Følgende doser skal brukes: kroppsvekt 35–70 kg, Hb < 10 g/dl: 1500 mg, Hb ≥ 10 g/dl: 1000 mg. Kroppsvekt ≥70 kg, Hb < 10 g/dl: 2000 mg, Hb ≥ 10 g/dl: 1500 mg. Merk: en kumulativ jerndose på 500 mg må ikke overskrides for pasienter med en kroppsvekt < 35 kg. For overvektige pasienter skal et normalt forhold mellom kroppsvekt/blodvolum antas ved bestemmelse av jernbehovet. For pasienter med en Hb-verdi ≥ 14 g/dl skal det gis en intial dose på 500 mg jern og jernparametre kontrolleres før gjentatt dosering. Etter jernmetning bør det foretas regelmessige vurderinger for å kontrollere at jernnivåene korrigeres og opprettholdes. *Maksimalt tolerert engangsdose*: en engangsdose av Ferinject bør ikke overskride 1000 mg jern (20 ml) per dag. Administrer ikke 1000 mg jern (20 ml) oftere enn en gang i uken. *Intravenøs injeksjon:* opptil 1000 mg jern Ferinject (opp til maksimalt 15 mg/kg kroppsvekt) kan administreres via intravenøs injeksjon av ufortynnet oppløsning. For doser større enn 200 mg og opp til 500 mg jern skal Ferinject administreres med en hastighet på 100 mg/min. For doser større enn 500 mg og opp til 1000 mg jern skal Ferinject administreres i løpet av 15 minutter. *Intravenøst drypp (infusjon):* Ferinject kan administreres via intravenøs infusjon opp til en maksimal engangsdose på 1000 mg jern (opp til maksimalt 20 mg/kg kroppsvekt). *Administrasjonsmåte:* Ferinject skal kun administreres intravenøst: ved bolusinjeksjon eller ufortynnet under en hemodialysesekvens gjennom dialysatoren eller ved drypp (infusjon). I tilfeller med infusjon må Ferinject kun fortynnes i steril 9 mg/ml natriumkloridoppløsning som følger:

Ferinject	Jern	Maksimal mengde steril 9 mg/ml natrium-kloridoppløsning	Minimum administrasjonstid
2 til 4 ml	100 til 200 mg	50 ml	-
≥4 til 10 ml	≥200 til 500 mg	100 ml	6 minutter
≥10 til 20 ml	≥500 til 1000 mg	250 ml	15 minutter

Merk: av stabilitetsårsaker er fortynninger under 2 mg jern/ml ikke tillatt. Ferinject må ikke administreres subkutant eller intramuskulært. Hemodialyseavhengig kronisk nyresykdom En enkel maksimal daglig injeksjonsdose bør ikke overstige 200 mg hos hemodialyseavhengige pasienter med kronisk nyresykdom (se også Advarsler og forsiktighetsregler). Pediatrisk populasjon Bruk av Ferinject har ikke vært studert hos barn og anbefales derfor ikke til barn under 14 år. **Kontraindikasjoner:** bruken av Ferinject er kontraindisert ved tilfeller av: • kjent overfølsomhet overfor Ferinject eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene, • anemi som ikke er knyttet til jernmangel, f.eks. annen mikrocytisk anemi, • tegn på jernoverskudd eller forstyrrelser i utnyttelsen av jern. **Advarsler og forsiktighetsregler:** parenteralt administrerte jernpreparater kan forårsake overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktoide reaksjoner som kan være potensielt dødelige (se Bivirkninger). Derfor må utstyr for hjerte-lungeredning være tilgjengelig. Dersom det forekommer allergiske reaksjoner eller tegn til intoleranse, skal behandlingen avbrytes umiddelbart. Hos pasienter med funksjonsforstyrrelse i leveren skal parenteralt jern kun administreres etter en grundig vurdering av nytte og risiko. Parenteral jernadministrering skal unngås hos pasienter med hepatisk funksjonsforstyrrelse der jernoverskudd er en utløsende faktor, spesielt ved Porphyria Cutanea Tarda (PCT). Grundig overvåkning av jernstatus anbefales for å unngå jernoverskudd. Sikkerhetsdata er ikke tilgjengelig for hemodialyseavhengige kroniske nyrepasienter som får enkeltdoser på mer enn 200 mg jern. Parenteralt jern må brukes med forsiktighet ved akutt eller kronisk infeksjon, astma, eksem eller atopiske allergier. Det anbefales at administreringen av Ferinject avbrytes hos pasienter med pågående bakteriemi. Hos pasienter med kronisk infeksjon må det foretas en nytte-risikovurdering, der undertrykking av erytropoiese tas i betraktning. Det skal utvises forsiktighet for å unngå paravenøs lekkasje ved administrering av Ferinject. Paravenøs lekkasje av Ferinject på injeksjonsstedet kan føre til brun misfarging og hudirritasjon. Ved paravenøs lekkasje må administreringen av Ferinject avbrytes øyeblikkelig. En ml med ufortynnet Ferinject inneholder opp til 5,5 mg (0,24 mmol) natrium. Dette må tas i betraktning for pasienter på saltfattig diett. En ml med ufortynnet Ferinject inneholder maksimalt 75 µg aluminium. Dette bør tas hensyn til ved behandling av pasienter som gjennomgår dialyse. Bruken av Ferinject har ikke blitt studert hos barn. Administrer ikke 20 ml (1000 mg jern) som injeksjon eller infusjon mer enn én gang i uken. **Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon:** som med alle former for parenterale jernpreparater, reduseres opptaket av oralt jern når disse gis samtidig. Derfor bør oral jernbehandling, om nødvendig, ikke startes før minst 5 dager etter siste injeksjon av Ferinject. **Fertilitet, graviditet og amming.** *Graviditet:* det finnes ingen kliniske data for bruk av Ferinject blant gravide kvinner. En grundig nytte-risikovurdering kreves før bruk under graviditet, og Ferinject bør ikke bli brukt i løpet av graviditet hvis ikke helt nødvendig. Data fra dyr foreslår at jernet fra Ferinject kan trenge gjennom morkaken, og at bruken av preparatet under graviditet kan ha innvirkning på skjelettutviklingen av fosteret. Jernmangel som oppstår i løpet av det første trimesteret av graviditeten kan i mange tilfeller bli behandlet med oralt jern. Hvis fordelen fra Ferinjectbehandling blir ansett som å veie opp for potensiell risiko for fosteret blir behandlingen anbefalt til det andre og tredje trimesteret. *Amming*: kliniske studier viser at overføringen av jern fra Ferinject til morsmelk var uvesentlig (≤ 1 %). Med grunnlag i begrenset informasjon fra ammende kvinner er det usannsynlig at Ferinject utgjør en risiko for det diende barnet. *Fertilitet*: det er ingen data for virkningen til Ferinject på menneskelig fertilitet. Fertilitet var uberørt som følge av behandling med Ferinject i dyrestudier. **Bivirkninger:** de vanligste rapporterte bivirkningene er hodepine, som forekommer hos 3,3 % av pasientene. *Sjeldne (≥ 1/10000, < 1/1000):* sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum: dyspné. *Mindre vanlige (≥ 1/1000, < 1/100):* forstyrrelser i immunsystemet: overfølsomhet inklusive anafylaktoide reaksjoner. Nevrologiske sykdommer: parestesier. Karsykdommer: hypotoni, hypertoni, rødming. Gastrointestinale sykdommer: dysgeusi, oppkast, dyspepsi, flatulens. Hud- og underhudssykdommer: pruritus, urtikaria. Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett: myalgi, ryggsmerter, artralgi. Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: pyreksi, fatigue, brystsmerter, frostanfall, sykdomsfølelse, perifert ødem. *Undersøkelser:* økt aspartat-aminotransferase, økt gammaglutamyltransferase, økt laktatdehydrogenase i blodet. *Vanlige (≥1/100, <1/10):* nevrologiske sykdommer: hodepine, svimmelhet. Gastrointestinale sykdommer: kvalme, magesmerter, forstoppelse, diaré. Hud- og underhudssykdommer: utslett. Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: reaksjoner på injeksjonsstedet. *Undersøkelser:* forbigående reduksjon av fosfor i blodet, forhøyet konsentrasjon av alanin aminotransferase. Det finnes ingen uønskede bivirkninger med ukjent frekvens. **Farmasøytiske opplysninger. Fortegnelse over hjelpestoffer:** natriumhydroksid (for pH-regulering), saltsyre (for pH-regulering), vann til injeksjonsvæsker. **Uforlikeligheter:** dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler bortsett fra de som er angitt under Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering. Kompatibiliteten med beholdere laget av annet enn polyetylen og glass er ikke kjent. **Holdbarhet:** Holdbarhet for produktet i uåpnet salgspakning: 3 år. Holdbarhet etter første åpning av beholderen: fra et mikrobiologisk synspunkt skal preparater for parenteral administrasjon brukes øyeblikkelig. Holdbarhet etter fortynning med steril 9 mg/ml natriumkloridoppløsning: fra et mikrobiologisk synspunkt skal preparater for parenteral administrasjon brukes øyeblikkelig etter fortynning med steril 9 mg/ml natriumkloridoppløsning. **Oppbevaringsbetingelser:** oppbevares i originalpakningen. Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses. **Emballasje** (type og innhold): 2 ml oppløsning i et hetteglass (type I glass) med kork av bromobutylgummi og aluminiumshette i pakningsstørrelser på 1, 2 og 5 hetteglass. 10 ml oppløsning i et hetteglass (type I glass) med kork av bromobutylgummi og aluminiumshette i pakningsstørrelser på 1, 2 og 5 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført. **Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering:** inspiser hetteglassene visuelt for bunnfall og skade før bruk. Bruk bare hetteglass uten bunnfall, og med homogen oppløsning. Hvert hetteglass med Ferinject er kun ment for engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Ferinject skal kun fortynnes med steril 9 mg/ml natriumkloridoppløsning. Det må ikke brukes andre typer intravenøse fortynningsløsninger eller terapeutiske stoffer da dette kan føre til utfelling og/eller interaksjon. For fortynningsinstruksjoner, se Dosering og administrasjonsmåte. **Pris:** Ferinject er på LIS anbud til redusert pris. **Innehaver av markedsføringstillatelsen:** Vifor France SA. 7–13, Boulevard Paul-Emile Victor 92200 Neuilly-sur-Seine, Frankrike. Tlf. +33 (0)1 41 06 58 90. Faks +33 (0)1 41 06 58 99. **Markedsføringstillatelsesnummer** (numre): 09-7172. **Dato for første markedsføringstillatelse/siste fornyelse:** 26.10.2010. **Oppdateringsdato:** 22.11.2012. Se vidare www.felleskatalogen.no.

B ØKONOMI ÉCONOMIQUE

Returadresse:
Den Norske Legeforening
Pb 1152 Sentrum
0107 Oslo

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

BEHANDLE JERN-MANGEL FOREBYGG ANEMI

Hos halvparten av alle IBD-pasienter som behandles for jernmangel kommer anemien tilbake innen ett år.[1] Men gjennom regelmessig monitorering og behandling med Ferinject (jernkarboksymaltose) så kan anemi unngås.[2] Med standardiserte doser kan du gi din pasient 1 000 mg jern på bare 15 minutter – ved én enkelt behandling.

ferinject®
ferric carboxymaltose

Fyller raskt på jerndepotene

Referanser: 1. Kulnigg S et al. Am J Gastroenterol. 2009; 104: 1460–7. **2.** Evstatiev et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Mar; 11(3): 269–77.

Vifor Pharma Nordiska AB • Torshamnsgatan 30A • SE-164 40 Kista • Sweden • Tlf: +46 (0)8–558 066 00

FER/08/2013/004/NO