



Tema: Ultralyd



**The Celiac ganglion (artery)
compression syndrome (CGCS), s. 14**
Norge Rundt fra Kirkenes, s. 36
Portrettet: Jon Florholmen, s. 40
**Immunhemmende behandling
ved inflammatorisk tarmsykdom, s. 46**

norskastro.no

gastroenterologen.no

For aktiv ulcerøs kolitt



En gang om dagen

Klassisk fasong

Salofalk® 1g
mesalazin

NY

- + rask og langvarig effekt i 24 timer
- + velkjent og pasientvennlig fasong

MEDA

Salofalk «Dr. Falk»
Antiinflammatorisk middel.

ATC-nr.: A07E C02

ENTERODEPOTGRANULAT 1,5 g og 3 g: Hver dosepose inneholder: Mesalazin 1,5 g, resp. 3 g, aspartam, hjelpestoffer. Fargestoff: Titandisid (E 171). **REKTALS-KUM 1 g/dose:** Hver dose inneholder: Mesalazin 1 g, hjelpestoffer. **STIKKPILLER 1 g:** Hver stikkpille inneholder: Mesalazin 1 g, hardfett. **Indikasjoner:** Enterodepot-granulat: Til behandling av akutte episoder og vedlikehold ved remisjon av ulcerøs kolitt. Rektalskum: Til behandling av aktiv, mild ulcerøs proktosigmoiditt. Stikkpiller: Til behandling av akutt mild til moderat ulcerøs kolitt, begrenset til rektum (ulcerøs proktitt). **Dosering:** Brukes regelmessig og konsekvent for å oppnå ønsket terapeutisk effekt. **Enterodepotgranulat:** Voksne og eldre: Individuell dosering. 1 eller 2 doseposer 1 gang daglig (tilsv. 1,5-3 g mesalazin daglig). Barn og ungdom (6-18 år): Begrenset dokumentasjon på effekt. Anbefales normal dose ved vekt >40 kg. Totaldosen bør ikke overskride anbefalt voksendose. Pga. høyt innhold av mesalazin passer ikke preparatet til barn <40 kg. **Rektalskum:** Voksne: 2 doser 1 gang daglig. En akutt episode med mild, ulcerøs kolitt går vanligvis over etter 4-6 uker. Vedlikeholdsbehandling med oral mesalazin anbefales. Barn: Liten erfaring og kun begrenset dokumentasjon på effekt. **Stikkpiller:** Behandlingsvarigheten bestemmes av lege. Voksne og eldre: 1 stikkpille daglig (tilsv. 1 g mesalazin daglig). Barn og ungdom: Liten erfaring og bare begrenset dokumentasjon på effekt. **Spesielle pasientgrupper:** Nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon: Se Kontraindikasjoner og Forsiktighetsregler. **Administrering:** Enterodepot-granulat: Bør tas om morgenen, regelmessig og konsekvent. Legges på tungen og svelges med rikelig væske, uten å tygges. **Rektalskum:** 2 doser gis ved sengetid. Følg nøye bruksanvisning i pakningsvedlegget. Har pasienten problemer med å holde på denne mengden skum, kan dosen administreres i 2 separate applikasjoner, 1. dose ved sengetid, 2. dose i løpet av natten (etter tømming av 1. dose) eller tidlig om morgenen dagen etter. Best resultat ved tømming av tarmen før administrering. **Stikkpiller:** Innføres i endetarmen. Bør helst administreres ved sengetid, regelmessig og konsekvent. **Kontraindikasjoner:** Kjent overfølsomhet for salisylsyre- og dets derivater, eller noen av hjelpestoffene. Alvorlig nedsatt lever- og nyrefunksjon. **Rektalskum:** Sår i mage/tarm. Diathesis hemorrhagica. **Forsiktighetsregler:** Blodtester (differensiell blodtelling, leverfunksjonstest som ALAT og ASAT, serumkreatinin) og urinstatus (urinrøst) tas for og under behandling, etter behandlede leges skjønn. Kontroll anbefales 14 dager etter behandlingsstart, deretter 2 eller 3 ganger med 4 ukers mellomrom. Ved normale resultater, hver 3. måned. Ved ytterligere symptomer, øyeblikkelig kontroll. Forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon. Preparatet anbefales ikke ved nedsatt nyrefunksjon. Mesalazindusert renal toksisitet skal mistenkes ved forverret nyrefunksjon under behandlingen. Pasienter med lungesykdommer, særlig astma, overvåkes spesielt. Pasienter med tidligere overfølsomhet for sulfasalazinpreparater, overvåkes nøye ved behandlingsoppstart. Behandlingen avbrytes øyeblikkelig ved akutte reaksjoner, som f.eks. kramper, akutte magesmerter, feber, alvorlig hodepine og utslett. **Enterodepotgranulat:** Doseposer 1,5 g og 3 g inneholder, hhv. aspartam 3 mg og 6 mg som omdannes til hhv. fenylalanin 1,68 mg og 3,36 mg. Vær oppmerksom på dette ved fenylketonuri. **Rektalskum:** Forsiktighet utvises ved behandling med rektalskum hos astmatikere, skummet inneholder sulfitt som kan forårsake overfølsomhetsreaksjoner. I isolerte tilfeller kan overfølsomhetsreaksjoner pga. sulfittinnhold, hovedsakelig i form av respirasjonsproblemer, også oppstå hos pasienter som ikke har astma. Inneholder propylenglykol som kan forårsake melkesyreacidose, hyperosmolaritet, hemolyse og CNS-depresjon. Lett til mild hudirritasjon pga. innhold av propylenglykol kan oppstå. Inneholder cetostearylalkohol som kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontaktdermatitt). **Interaksjoner:** Spesifikke interaksjonsstudier ikke utført. Interaksjoner kan forekomme ved samtidig administrering av: Kumarinantikoagulantia med mulig potensering av antikoagulerende effekt (som øker risikoen for gastrointestinal blødning). Glukokortikoider med mulig økning av bivirkninger fra mage/tarm. Sulfonylureapreparater med mulig økning av blodsukkersenkende effekt. Metotreksat med mulig økning av toksisk potensiale ved metotreksat. Probenecid/sulfonpyrazon med mulig reduksjon av urikosurisk effekt. Spirinolololton/foremid med mulig reduksjon av diuretisk effekt. Rifampicin med mulig reduksjon av tuberkulostatisk effekt. Laktulose eller lignende legemidler som senker pH i feces med mulig nedsatt frigivelse av mesalazin fra granulatet pga. nedsatt pH som følge av

bakteriell metabolisme. Hos pasienter som får samtidig behandling med azatioprin eller 6-merkaptopurin, bør mulige økte myelosuppressive virkninger av azatioprin eller 6-merkaptopurin tas i betraktning. Det er mulig at mesalazin kan redusere warfarins antikoagulerende effekt. **Graviditet/Amming:** Overgang i placenta: Ingen adekvate data fra bruk til gravide. Resultater fra et begrenset antall eksponeringer tyder ikke på at mesalazin utøver noen negativ effekt under graviditeten/på fosteret/det nyfødte barnet. Ingen relevante epidemiologiske data foreligger. Ett tilfelle av nedsatt nyrefunksjon hos nyfødt barn er rapportert etter høye mesalazindoser (2-4 g, peroralt) til den gravide. Dyrestudier tyder ikke på direkte/indirekte skadelige effekter mhp. graviditet, embryonal/føtal utvikling, parturitio forløsning eller postnatal utvikling. Gis ikke til gravide hvis ikke fordelene oppveier mulig risiko. **Overgang i morsmelk:** N-acetyl-5-aminosalisylsyre og i mindre grad mesalazin utskilles i brystmelk. Tilstrekkelig erfaring ved bruk under amningsperioden finnes ikke. Overfølsomhetsreaksjoner, som f.eks. diaré, kan ikke utelukkes. Preparatet skal kun gis til ammende hvis fordelene oppveier mulig risiko. Amming avsluttes om det diende barnet utvikler diaré. **Bivirkninger:** Alle legemiddelformer: **Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):** Gastrointestinale: Buksmerter, diaré, flatulens, kvalme, oppkast. Hjerter/kar: Myokarditt, perikarditt. Nevrologiske: Hodepine, svimmelhet. Svært sjeldne (<1/10 000): Blod/lymfe: Forandringer i antall blodlegemer (aplastisk anemi, agranulocytose, pancytopeni, nøytropeni, leukopeni, trombocytopeni). Gastrointestinale: Akutt pankreatitt. Hud: Alopeci. Immunsystemet: Allergisk eksantem, temperaturstigning (legemiddelindusert feber), bronkospasme, peri- og myokarditt, akutt pankreatitt, allergisk alveolitt, lupus erythematosus syndrom, pankolitt. Kjønsorganer/bryst: Oligospermi (reversibel). Lever/galle: Forandringer i leverfunksjonsparametre (økt konsentrasjon av transaminase og cholestaseverdi), hepatitt, cholestatisk hepatitt. Luftrøier: Allergiske og fibrotiske lungereaksjoner (dyspné, hoste, bronkospasme, alveolitt, pulmonær eosinofili, lungeinfiltrasjon, pneumonitt). Muskel-skjelettsystemet: Myalggi, artralgi. Nevrologiske: Perifer neuropati. Nyre/urinveier: Svakert nyrefunksjon, bl.a. akutt og kronisk interstiell nefritt og nyresvikt. **Rektalskum:** Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Abdominal distensjon. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Gastrointestinale: Analt ubehag, irritasjon på applikasjonsstedet, rektal tenesmer. **Stikkpiller:** Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Forstoppelse, kvalme, oppkast og/eller magesmerter. Nevrologiske: Hodepine. **Overdosering/Forgiftning:** Symptomer: Enterodepot-granulat og rektalskum: Ingen tilfeller rapportert. Stikkpiller: Noen sjeldne rapporter om overdose (selvmordsforsøk med høye mesalazindoser), som ikke indikerte nyre- eller levertoksisitet. **Behandling:** Intet spesifikt antidot. Om nødvendig kan i.v. infusjon av elektrolytter (tungen diuresis) tas i betraktning ved ev. overdose. Symptomatisk og støttende. Se Giftinformasjonens anbefalinger A07E C02 side d. **Oppbevaring og holdbarhet:** **Rektalskum:** Holdbarhet etter første avgitte dose: 12 uker. Oppbevares ved høyst 25°C. Oppbevares ikke i kjøleskap eller fryses. Trykkbeholderen inneholder 3,75 vektprosent brennbart drivgass. Unngå kontakt med flammer, gnister, brennbart materiale, inkl. sigaretter. Beskyttes mot direkte sollys og temperaturer >50°C. Må ikke stikkes hull i brennes, selv når beholderen er tom. **Pakninger og priser:** **Enterodepotgranulat:** 1,5 g: 100 stk. (dosepose) kr 932,10. 3 g: 50 stk. (dosepose) kr 890,00. **Rektalskum:** 14 doser³ kr 385,20. **Stikkpiller:** 30 stk.³ kr 410,90. **Refusjon:** 1A07E C02. 1. Mesalazin - Stikkpille 1g Refusjonsberettiget bruk: Behandling av aktiv ulcerøs proktitt. Refusjonskode: . ICPK Vilkår nr D94 Ulcerøs proktitt - ICD Vilkår nr K51.2 Ulcerøs (kronisk) proktitt - Vilkår: Ingen spesifisert. 2A07E C02. 4. Mesalazin - Enterodepotgranulat Refusjonsberettiget bruk: Til behandling av akutte episoder og vedlikehold ved remisjon av ulcerøs kolitt. Refusjonskode: . ICPK Vilkår nr D94 Kronisk enteritt/ulcerøs kolitt - ICD Vilkår nr K51 Ulcerøs kolitt - Vilkår: Ingen spesifisert. 3A07E C02. 6. Mesalazin - Rektalvæske, rektalskum, stikkpille 500 mg Refusjonsberettiget bruk: Ulcerøs proktosigmoiditt hos pasienter som ikke tåler eller av andre grunner ikke kan bruke sulfasalazin. Refusjonskode: . ICPK Vilkår nr D94 Kronisk enteritt/ulcerøs kolitt - Vilkår nr D94 Kronisk enteritt/ulcerøs kolitt - K51 Ulcerøs kolitt - Vilkår: Ingen spesifisert.

Sist endret: 04.06.2013

Leder

Reidar Fossmark
Gastroenterologisk seksjon
St. Olavs hospital
reidar.fossmark@ntnu.no

Kasserer

Arne Christian Mohn
Gastrokir. Avd.
Haugesund sjukehus
T: 0 52 53
M: 91 57 95 49
arne.christian.mohn@helse-fonna.no

Styremedlemmer:

Björn I Gustafsson
Gastroenterologisk seksjon
St. Olavs hospital
bjorn.gustafsson@ntnu.no

Øistein Hovde
Medisinsk avdeling
Sykehuset innlandet, Gjøvik
T: 61 15 70 02
Oistein.Hovde@sykehuset-innlandet.no

Lene Larssen
Gastromedisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus, Ullevål
lene.larssen@medisin.uio.no

Ellen Melsom
Medisinsk avdeling
Sykehuset Kristiansund
ellen.melsom@helsenr.no

Kari Desserud
Stavanger universitetssykehus
karidesserud@gmail.com

Redaktør:

Stephan Brackmann
Lovisenberg Diakonale Sykehus
Akershus Universitetssykehus
23 22 50 00 / 400 44 360
stephan.brackmann@medisin.uio.no

Redaksjonskomité:

Vemund Paulsen
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
vempau@ous-hf.no

Kim Ånonsen
Oslo universitetssykehus, Ullevål
kim@kanonsen.no

NGFs hjemmeside:

www.norskgastr.no
Kontakt: Kristinn Eriksen
mceiriks@gmail.com

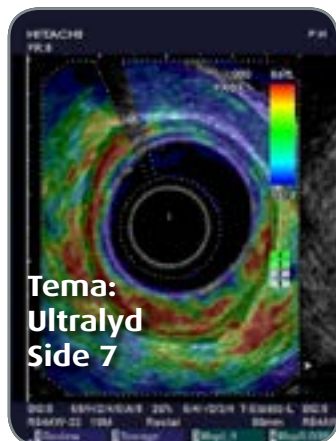
NGF-nyttets hjemmeside:

www.gastroenterologen.no
Kim Ånonsen
kim@kanonsen.no

Forsidefoto:

Vemund Paulsen

Innhold



5 Redaktørens hjørne

5 Leder

Tema: Ultralyd

7 Innledning

9 Gastroenterologisk ultrasonografi

12 Ultralyd brukt i diagnostikken av ikkje-kardiale
brystsmerter

14 The Celiac ganglion (artery) compression
syndrome (CGCS)

20 Transabdominal ultralyd som ledd i endoskopisk
sekretintest

23 Transabdominal og Endoskopisk Ultralyd ved
kronisk pankreatitt

26 EUS av cystiske pankreaslesjoner

28 Endoskopisk ultrasonografi med elastografi
av pankreassvulster

30 Mikroblobteknologi og ultralyd

32 Preoperativ sonoelastografi ved utredning av
rektumsvulster

Faste spalter

36 Norge rundt – Gastroseksjonen i Kirkenes

40 Portrettet: Jon Florholmen - et liv i forskningens tjeneste

Nytt fra fagmiljøene

44 Gastronet nyhetsbrev

45 Euroson school Bergen 2013 – kurs i avansert
gastrointestinal ultralyd

46 Immunhemmende behandling ved inflammatorisk
tarmsykdom

49 Snublefot

49 Bildequiz

50 Blinksquddet

52 Stipender, møter og kurs

Annonser i NGF-nytt

Gjennom NGF-nytt når du eksklusivt norske gastrointeresserte leger.
Foreningen har ca. 600 leger som medlemmer.
NGF-nytt distribueres også til alle avdelingsoverlegene på
medisinske og kirurgiske avd. ved norske sykehus. Annonser i
NGF-nytt legges også ut på NGFs hjemmeside og formidles til
medlemmene pr. epost.

1. Annonsepriser:

- Helseide, 4-farge – 10.000,-
- Halvside stående, 4-farge – 6.000,-
- Halvside liggende, 4-farge – 6.000,-
- Kvartside, 4-farge – 4.000,-
- Årsavtale: 20% rabatt på innrykk av 4 helsider pr. år.
- Prisene er eks. mva.

2. Annonseformat:	Bredde	Høyde
1/1 side (satsflate)	190	277 mm
1/1 side (utfallende)	210 (+5) mm	297 (+5) mm
1/2 side (satsflate)	190 mm	138,5 mm
1/2 side (utfallende)	210 (+5) mm	148,5 (+5) mm
Kvartside (satsflate)	91	138 mm

Utgivelsesplan 2013

Nr.	Materiellfrist	Utgivelse
Nr. 4	1/12	15/12

Design, produksjon og annonsesalg:

DRD • DM, Reklame & Design AS, www.drd.no
Annonser: Ragnar Madsen: 22 59 90 07 / 92 84 84 02



Simponi[®]

golimumab



MSD (Norge) AS, Pb. 458 Brakerøya, 3002 Drammen, tlf. 32 20 73 00, faks 32 20 73 10, www.msd.no
Copyright © 2013 Merck Sharp & Dohme Corp., et datterselskap av Merck & Co., Inc. All rights reserved.
GAST-1093687-0009 09/13



Stephan Brackmann
Redaktør

Kjære lesere

Parallelt med Indremedisineren har høstutgaven til NGF-nytt ultralyd som tema. Artiklene i disse to bladene er samstemte. Mens Indremedisineren tar for seg ultrasonografi i de ulike grenspesialitetene i indremedisin i mer generelle vendinger, går NGF-nytt i dybden og presenterer anvendelsen av ultrasonografi ved gastroenterologiske problemstillinger. En stor takk til miljøet i Bergen som med Svein Ødegaard i spissen har bidratt med å utforme den røde tråden i denne utgaven.

Som gjesteforeleser deler Professor Scholbach fra Klinik für Kinder und Jugendmedizin in Chemnitz, Tyskland sine erfaringer vedrørende „Celiac ganglion (artery) compression syndrome“, som årsak til ”intraktable” abdominale smerter også hos yngre voksne. Diagnosen av tilstanden kan stilles med fargedoppler-ultrasonografi.

I Norge Rundt stopper vi denne gangen i Kirkenes, og portrett blir det av Jon Florholmen fra UNN. I Nytt fra miljøene presenteres det oppdaterte retningslinjer for immunhemmende behandling ved IBD og et innblikk i Euroson school i Bergen 2013. Gastronet har sin faste nyhetsspalte. Og selvfølgelig presenterer vi som vanlig snublefot, blinkskudd og bildequiz.

Legg merke til utlysning av stipender, kurs og konferanser, og ikke minst den nye datoen for vintermøtet.

Til slutt en stor takk til alle forfattere som har bidratt med sin tid og ekspertise i en altfor travel hverdag.

God lesning!

Stephan Brackmann

LEDER



Reidar Fossmark
Leder NGF

Kjære NGF-medlemmer

Tema for denne utgaven av NGF-nytt er gastrointestinal ultralyd. Gastroenterologers bruk av ultralyd har i Norge vært dominert av et sterkt ultralyd-miljø i Bergen, noe som også reflekteres i forfatterlisten for artiklene i dette nummeret av NGF-nytt. Godt støttet av stadige teknologiske fremskritt har man utfordret og flyttet grenser for hvordan ultralyd kan tenkes brukt i klinikken. Det er blant annet dynamikk, høy oppløsning og muligheten for kort avstand til vevet som skal undersøkes som gir ultralyd fortrinn sammenliknet med andre bildediagnostiske modaliteter. Dette gjelder for non-invasiv diagnostikk, men i stor grad også ved invasive ultralydveiledede prosedyrer. Ultralyddiagnostikk ble for flere år siden ett av de fem obligatorisk kursene som inngår i spesialistutdannelsen i gastroenterologi.

Det gastroenterologiske ultralydmiljøet får med dette nummeret av NGF-nytt, samt som arrangører av temamøtet på NGFs Årsmøte i 2014, en svært god anledning til å presentere det beste fra sitt fagfelt. Jeg regner med at det er stor interesse for begge deler blant NGFs medlemmer.

Til sist vil jeg ønske alle som i disse dager presenterer abstracts på UEG Week i Berlin lykke til.

Ha en fortsatt fin høst!

Reidar Fossmark

Ha tillit til HUMIRA

Største sikkerhetsdatabase blant TNF-legemidler¹

Flere enn

600.000 pasienter på verdensbasis²

9 godkjente indikasjoner³

10 år siden første godkjenning i Norge

23.458 pasienter i kliniske studier¹

71 kliniske studier¹

15 år med kliniske studier⁴

HUMIRA | **10** YEARS
adalimumab

Referanser:

1. Burmester GR, Panaccione R et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. Ann Rheum Dis. 2013;72(4):517-524 (<http://ard.bmj.com/content/72/4/517.full.pdf+htm>).
2. Årsrapport for Abbott 2012 (<http://www.abbottinvestor.com/phoenix.zhtml?c=94004&p=irol-proxy>)
3. HUMIRA SPC
4. Colombel J-f. Adalimumab Safety in Global Clinical Trials of Patients with Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis 2009;15:1308-1319

abbvie



Det er utgitt flere bøker om ultralyd fra miljøet i Bergen, nyttig lesning om man har planer om å lære seg denne disiplinen!

Tema: Ultralyd

Av: Kim Ånonsen

Vi tar stadig flere CT- og MR-bilder. Det er så greit; det er bare å fylle ut skjemaet (ikke glem å fylle ut sjekk-listen til MR!) og så blir resultatet presentert av en ekspert. Hva med en ultralydundersøkelse der og da?

NGF-nytt's redaksjon ser fordelene med en målrettet, live og dynamisk undersøkelse av en kliniker. Det gir muligheter for rask diagnostikk og behandling. Mange pasienter lever som bomeranger fra det tidspunkt en utredning starter - med gastrokirurg eller -medisiner som det faste punktet. Enda en undersøkelse som ikke ga fullgodt svar, og så innom poliklinikken igjen. Ultralyd i klinikerens hånd kan spare pasienten for en luftetur.

Men hva med kvaliteten? Ultralyd er en obligatorisk del av utdannelsen i fordøyelssykdommer, men ute på

sykehusene er mentorer og strukturert opplæring mangelvare. Alle kan jo ikke jobbe i Bergen. Et samarbeid med radiologene er et alternativ.

Utstyr til endoskopisk ultralyd dukker støtt og stadig opp på nye sykehus. Opplæringen bør starte med trans-abdominal UL, sies det. Og det er sant, orienteringsevnen ved EUS svinner idet man svinger seg ut av cardia. Læringskurven er lang.

I høstnummeret av NGF-nytt tar vi et dypdykk i ultralydens verden for læring og inspirasjon. Redaksjonen takker Nasjonalt senter for gastrointestinal ultrasonografi for bistand i utformingen av dette nummeret, og alle bidragsyterne takkes spesielt.

God lesning! ■



Ethicon Endo-Surgery

Powered ECHELON FLEX™ ENDOPATH® Stapler

Compression with Stability. Power with Control.



Ethicon
Endo-Surgery

Gastroenterologisk ultrasonografi

av Svein Ødegaard og Odd Helge Gilja, Nasjonalt Senter for Gastroenterologisk Ultrasonografi (NSGU), Medisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus og Klinisk institutt 1, Universitetet i Bergen, Bergen.

Ultrasonografi benyttes nå innen mange medisinske spesialiteter. Ultralyd skiller seg fra tradisjonelle røntgenologiske bildemetoder ved at metoden er ufarlig noe som gjør ultralydteknologi egnet til bruk både i sengeavdelinger, ved poliklinikker, i akutt-mottak samt i praksis. Den er blitt en klinisk metode som legen ofte kan utføre i sitt første møte med pasienten.



Svein Ødegaard



Odd Helge Gilja

Ultralyd ble tidlig tatt i bruk av gastroenterologer i tyskspråklige land, og metoden ble mange steder sidestilt med endoskopiske undersøkelser. Når ultrasonografi inkluderes i gastroenterologisk klinikk på linje med endoskopiske undersøkelser, får gastroenterologen flere øyne å se med. Mange norske gastroenterologer har til nå dessverre ikke benyttet de store muligheter ultralydteknologien gir innen forskning og klinikk, men metoden har etterhvert blitt tatt i bruk i økende grad.

Avansert ultralyd

Ultralyd i gastroenterologien omfatter først og fremst den generelle abdominale ultralydundersøkelse, men avanserte ultralydmetoder har tilført klinisk diagnostikk nye dimensjoner. Ultralyd er bl.a. blitt kombinert med andre modaliteter som endoskopi (endoskopisk ultralyd), trykkmåling og scintigrafi, og avanserte teknologiske løsninger og dataprogrammer har muliggjort detaljert diagnostikk av tidligere vanskelig tilgjengelig områder. Eksempelvis utføres nå endosonografisk styrt biopsitaking og terapeutiske prosedyrer, motilitetsundersøkelser av GI-kanalen, dyspepsiutredning ved kombinert B-bilde og Doppler av magesekken, elastografi for vurdering av hardhetsgrad av svulster og leverfibrose, vurdering av allergiske mucosareaksjoner og kontrastforsterket ultralyd av tumorer. Betydningen av tredimensjonal avbildning i sanntid kan øke presisjonsnivået, og kombinasjon av ultralyd med andre metoder kan spare pasienten for flere og mer belastende undersøkelser.

Det er grunn til å tro at ultralyd i kommende år vil styrke sin posisjon som en viktig undersøkelsesme-

tode fordi teknologien blir billigere, mer fleksibel og mer brukervennlig. Utvikling av miniaturiserte ultralydskannere, først i bærbar PC-format og nå i lommeformat gjør metoden mobil og lett tilgjengelig. Slike mobile enheter kan også kobles opp mot arbeidsstasjoner for avansert bildebehandling og eventuell telemedisinsk kommunikasjon. Også gastrokirurger har behov for peroperative undersøkelser både ved åpen og laparoskopisk kirurgi, noe som bedrer diagnostikken og gjør kirurgiske prosedyrer sikrere. Ultralyd brukes nå også i økende grad ved undersøkelse av barn, og metoden aksepteres godt også av de minste barna.

Endoskopi og ultralyd – ja takk, begge deler

Hvorfor bør gastroenterologer sidestille ultralyd med endoskopi? Ved endoskopiske prosedyrer sees hovedsakelig gastrointestinalkanalens overflate, mens ultralyd kan avbilde strukturer under overflaten som de subepiteliale vegglag i GI-kanalen. Ved kliniske undersøkelser kan ultralyd gi rask og ofte avgjørende diagnostisk informasjon om abdominale organer og eventuelle patologiske funn f.eks. ved uklare palpasjonsfunn.

Gastroenterologens behov for diagnostikk og behandling ved spesielle problemstillinger har medført nye bruksområder for ultralyd ved bl.a. inflammatorisk tarmsykdom, motilitetsforstyrrelser, stadieinndeling av svulster, oppfølging av kroniske lever- og pankreas-sykdommer, dopplerundersøkelse av kar m.m. Den hurtige bildeoppdateringen av det ultrasonografiske B-bilde gjør at man kan se detaljerte bevegelser i noe som muliggjør studier av mage-tarmkanalens motilitet. Dette gjør metoden velegnet til å undersøke (patofysiologiske mekanismer.

Endoskopisk ultralyd

Kombinasjonen av endoskopi og ultralyd (EUS) er i dag en veletablert og på flere områder den eneste godkjente prosedyre til både diagnostikk og behandling. Metoden er den beste til stadieinndeling av overfladiske svulster i GI-kanalen og til å vurdere om det kan utføres endomucosal reseksjon (EMR) eller om konvensjonell kirurgi må utføres. EUS er en meget god, og ofte den eneste, metode til å styre biopsinåler og andre invasive inngrep bl.a. ved punksjoner av lymfeknuter i mediastinum, drenasje av pankreascyster og

coeliacusblokkade. Dersom man har tenkt å arbeide med EUS er ultralydtraining et "must" på samme nivå som endoskopi.

Velkommen til Bergen!

Fordi en ultralydundersøkelse er ufarlig og kan utføres med små bærbare maskiner, er metoden velegnet som et pasientnært verktøy som bør implementeres i gastroenterologens utdanning og i det diagnostiske armamentarium på linje med endoskopiske undersøkelser. Praktisk trening er lettere nå enn før grunnet de små maskinene og man kan nå få muligheter til utdanning både ved enkelte norske og ved en rekke utenlandske sentra. NGF har i mange år hatt en interessegruppe for gastroenterologisk ultralyd, og ved Haukeland universitetssykehus har man en nasjonal kompetansetjeneste for GE-ultralyd (NSGU: <http://www.helse-bergen.no/omoss/avdelinger/gastroenterologisk-ultrasonografi/Sider/enhet.aspx>) som kan bistå med informasjon om ultralydens mange muligheter innenfor det gastroenterologiske fagområde. Senteret har som mål å være et viktig nasjonalt og internasjonalt miljø for forskning, utvikling, undervisning og utdanning innen abdominal ultrasonografi og vil forløpende studere og evaluere nytten av ultralyd ved sykdommer i abdomen, samt vurdere ultralydmetodikk i forhold til andre overlappende diagnostiske metoder. NSGU ønsker velkommen kandidater som ønsker opplæring eller fordypning og har opplegg for hospitering både for transabdominal og endoskopisk ultralyd. NSGU lager også skreddersydde kurspakker og stiller med foredragsholdere og UL-skannere dersom du vil arrangere kurs på ditt lokale sykehus.

Norsk Forening for Ultralyddiagnostikk (NFUD) er en tverrfaglig forening som er knyttet til både den europeiske (EFSUMB) og den globale (WFUMB) ultralydforening. En rekke møter og kurs arrangeres i deres regi. Det er mye og godt oppdatert litteratur om gastroenterologisk ultralyd på markedet, og Euroson School-kursene i regi av EFSUMB (www.efsumb.org) er meget gode. Etter hvert er det også kommet mye bra undervisningsstoff på hjemmesidene til disse organisasjonene. Vi anbefaler å avlegge disse web-sidene et besøk og dermed kan du starte din UL-opplæring fra din egen datamaskin ■

Viktig sikkerhetsinformasjon om Simponi

Simponi® (golimumab) er en TNFα-hemmer, 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn og sprøyte til subkutan bruk.

Indikasjoner:

• Revmatoid artritt • Psoriasisartritt • Ankyloserende spondylitt • Ulcerøs Kolitt

Dosering:

Simponi 50 mg gis en gang i måneden, på samme dato hver måned, til pasienter med de revmatologiske indikasjonene. For pasienter med ulcerøs kolitt og kroppsvækt under 80 kg: 200 mg som første dose, 100 mg 2 uker etter første dose, og deretter 50 mg hver 4. uke. For pasienter med ulcerøs kolitt og kroppsvækt over eller lik 80 kg: 200 mg som første dose, 100 mg 2 uker etter første dose og deretter 100 mg hver 4. uke. Etter tilstrekkelig trening i subkutan injeksjonsteknikk kan pasienter injisere Simponi selv dersom legen vurderer dette som hensiktsmessig. Pasienter skal instrueres i å injisere hele mengden med Simponi i henhold til de utfyllede instruksjonene i pakningsvedlegget. Feil ved Simponi penn el. sprøyte bes rapportert til MSD Norge. Tilleggsinformasjon er tilgjengelig på andre medier (f.eks. DVD).

Kontraindikasjoner:

Pasienter med kjent hypersensitivitet for golimumab eller for noen av hjelpestoffene. Pasienter med tuberkulose (TB), hepatitt-B virus (HBV) eller andre alvorlige infeksjoner som sepsis, abscesser og opportunistiske infeksjoner. Pasienter med moderat eller alvorlig hjertesvikt (NYHA, klasse III/IV).

Forundersøkelser og oppfølging:

Før oppstart med Simponi skal pasienten screenes for aktiv og latent TB og HBV.

Etter oppstart av Simponi skal pasientene overvåkes for anafylaktiske eller andre alvorlige allergiske reaksjoner (og behandlingen avsluttes), infeksjoner inkludert tegn til tuberkulose, hepatitt-B virus, og sepsis, nyoppstått eller forverring av hjertesvikt, abnormale leververdier, hematologiske reaksjoner, neurologiske forand-

ringer inkludert demyeliniserende sykdommer, maligniteter, lymfoproliferative sykdommer og autoimmune prosesser (lupus-liknende syndrom). Regelmessig hudundersøkelse med tanke på hudkreft anbefales, spesielt for pasienter som har risikofaktorer for hudkreft. Alle pasienter med ulcerøs kolitt som har økt risiko for dysplasi eller kolonkarsinom (f. eks. pasienter med langvarig ulcerøs kolitt eller primær skleroserende galle-gangbetennelse) eller som tidligere har hatt dysplasi eller kolonkarsinom bør screenes for dysplasi med jevne mellomrom for behandling og under sykdomsforløpet. Denne evalueringen bør inkludere koloskopi og biopsier i henhold til lokale anbefalinger. Hos pasienter med nylig diagnostisert dysplasi som behandles med Simponi, bør fordeler og risiko for den individuelle pasient gjennomgås nøye og det bør overveies om behandlingen skal fortsette.Vis forsiktighet ved bruk av Simponi hos unge, mannlige pasienter med inflammatorisk tarmsykdom som også behandles med azatioprin eller 6-merkaptopurin på grunn av risiko for hepatosplenisk T-celle lymfom (rapportert ved bruk av andre tumornekrosefaktor alfa-hemmende preparater i denne pasient-populasjonen).

Det anbefales at levende vaksiner ikke gis samtidig med Simponi.

Simponi er ikke anbefalt for bruk under graviditet og amming.

Pasientvarselskort inneholder sikkerhetsinformasjon til pasienten. Kortet skal utleveres til pasienten med forklaring av bruken og vise dette til enhver behandlende lege under og i 6 måneder etter Simponi behandling.

Detaljert informasjon om bl.a. effekt og sikkerhet kan finnes i gjeldende preparatomtale og www.felleskatalogen.no

Før forskrivning av Simponi® se preparatomtalen.

c Simponi Janssen Biologics

Immunsuppressivt middel.

ATC-nr.: L04A B06

INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning *50 mg: Hver ferdigfylte penn/sprøyte (0,5 ml) inneha*: Golimumab 50 mg, sorbitol 20,5 mg, L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.
Indikasjoner: *Revmatoid artritt (RA)*: I kombinasjon med metotreksat for behandling av moderat til alvorlig, aktiv revmatoid artritt hos voksne når responsen på sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs), inkl. metotreksat, har vært utilstrekkelig og ved behandling av alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt hos voksne som tidligere ikke er behandlet med metotreksat. Golimumab har i kombinasjon med metotreksat vist å kunne redusere progresjonsraten av leddskade. *Psoriasisartritt (PsA)*: Alene eller i kombinasjon med metotreksat for behandling av aktiv og progredierende psoriasisartritt hos voksne, når responsen på tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs) har vært utilstrekkelig. Golimumab har vist å redusere progresjonsraten av perifer leddskade målt ved hjelp av røntgen hos pasienter med polyartikulære symmetriske subtyper av sykdommen og å bedre den fysiske funksjonen. *Ankyloserende spondylitt (AS)*: Behandling av alvorlig, aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling. *Ulcerøs kolitt (UC)*: Behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos voksne som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling inkl. kortikosteroider og 6-merkaptopurin eller azatioprin, eller som ikke tåler eller har medisinske kontraindikasjoner for slik behandling.
Dosering: Igangsettes og følges opp av kvalifisert lege med erfaring i diagnostisering og behandling av revmatoid artritt, psoriasisartritt, ankyloserende spondylitt eller ulcerøs kolitt. Pasienten skal få utlevert det spesielle pasientvarselkortet. *Revmatoid artritt*: 50 mg gis 1 gang i måneden (samme dato hver måned). Bør gis i kombinasjon med metotreksat. *Psoriasisartritt og ankyloserende spondylitt*: 50 mg gis 1 gang i måneden (samme dato hver måned). Hos pasienter >100 kg som ikke oppnår tilstrekkelig klinisk respons etter 3 eller 4 doser, kan det vurderes å øke dosen til 100 mg 1 gang i måneden. Fortsatt behandling bør revurderes hos pasienter som ikke viser tegn til terapeutisk bedring etter å ha fått ytterligere 3-4 doser på 100 mg. *Ulcerøs kolitt*: *Voksne med kroppsvækt <80 kg*: Gis som en initial dose på 200 mg, fulgt av 100 mg ved uke 2, deretter 50 mg hver 4. uke. *Voksne med kroppsvækt ≥80 kg*: Gis som en initial dose på 200 mg, fulgt av 100 mg ved uke 2, deretter 100 mg hver 4. uke. Under vedlikeholdsbehandling kan kortikosteroider trappes ned iht. klinisk praksis. Klinisk respons oppnås vanligvis innen 12-14 ukers behandling (etter 4 doser). Fortsatt behandling bør revurderes hos pasienter som ikke viser tegn til bedring innen denne tidsperioden. *Uteblitt dose*: Den glemte dosen injiseres så snart pasienten husker det. Man skal ikke injisere dobbel dose for å erstatte en glemt dose. Neste dose administreres etter følgende retningslinje: Dersom dosen er <2 uker på etterskudd, injiseres den glemte dosen, og deretter holdes den opprinnelige månedssplanen. Dersom dosen er >2 uker på etterskudd, injiseres den glemte dosen, og deretter etableres en ny månedssplan for injisering fra denne datoen. *Spesielle pasientgrupper*: *Nedsatt nyre- og leverfunksjon*: Ikke undersøkt. *Barn (<18 år)*: Ikke anbefalt. *Eldre (>65 år)*: Ingen dosejustering er nødvendig. *Administrering*: Skal injiseres s.c. Etter trening i s.c. injeksjonsteknikk kan pasienten injisere golimumab selv, dersom legen vurderer dette som hensiktsmessig. Hele mengden golimumab skal injiseres iht. instruksjonene i pakningsvedlegget. Dersom flere injeksjoner er nødvendig, bør disse settes på forskjellige steder på kroppen.
Kontraindikasjoner: Aktiv tuberkulose eller andre alvorlige infeksjoner som sepsis og opportunistiske infeksjoner. Moderat eller alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III/IV). Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene.
Forsiktighetsregler: *Infeksjoner*: Pasienter som får TNF-hemmere er mer mottagelige for alvorlige infeksjoner. Potensielle risikofaktorer for infeksjon bør unngås. Pasienten må overvåkes nøye for infeksjoner inkl. tuberkulose før, under og i 5 måneder etter behandling (eliminasjonen av golimumab kan ta opptil 5 måneder). Pasienter som utvikler en ny infeksjon under behandling skal overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisk utredning. Bør ikke gis ved en aktiv infeksjon av klinisk betydning. Forsiktighet må utvises ved behandling av pasienter med kronisk infeksjon eller som har hatt tilbakenvendende infeksjoner. Bakterielle (inkl. sepsis og pneumoni), mykobakterielle (inkl. tuberkulose), invasive soppinfeksjoner og andre opportunistiske infeksjoner, inkl. dødelige, er sett. Både immunsuppressiv behandling og underliggende sykdom kan predisponere for infeksjoner. Behandling skal avsluttes dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis, og egnet antimikrobiell eller antifungal behandling skal iverksettes inntil infeksjonen er under kontroll. For pasienter som har vært bosatt i eller reist til områder hvor invasive soppinfeksjoner som histoplasmos, koksidiomykose eller blastomykose er endemiske, skal nytte/risikoforholdet ved golimumab-behandling overveies nøye før behandlingsstart. Ved bytte fra en biologisk behandling til en annen skal pasienten overvåkes for tegn på infeksjon, ettersom overlappende biologisk aktivitet kan øke risikoen for bivirkninger, inkl. infeksjon.
Tuberkulose: Tuberkulose er rapportert, primært ekstrapulmonal, beskrevet som lokal eller disseminert sykdom. Før oppstart med golimumab skal alle pasienter undersøkes for både aktiv og latent tuberkulose. Undersøkelsen skal inneholde en detaljert anamnese med tanke på tidligere forekomst av tuberkulose eller mulig tidligere kontakt med tuberkulose og tidligere og/eller pågående immunsuppressiv behandling. Relevante screening-tester dvs. tuberkulin hud- eller blodtest og lungerøntgen skal utføres på alle pasienter (lokale retningslinjer kan benyttes). Det anbefales at gjennomføringen av disse testene noteres i pasientens varselkort. Forskrivere påminnes risikoen for falsk negativ tuberkulintest, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller immunsupprimerte. Dersom aktiv tuberkulose diagnostiseres, kan ikke golimumab-behandling startes opp. Dersom latent tuberkulose mistenkes, bør lege med ekspertise i tuberkulosebehandling konsulteres. I alle situasjoner beskrevet under skal nytte/risikoforholdet ved golimumabbehandling vurderes svært nøye. Dersom latent tuberkulose diagnostiseres skal behandling startes iht. lokale retningslinjer før oppstart av golimumab. Ved flere eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose og negativ test for latent tuberkulose, eller ved tidligere latent eller aktiv tuberkulose hvor adekvat behandling ikke kan bekreftes, bør antituberkulosebehandling vurderes før oppstart med golimumab. Alle pasienter skal informeres om å søke medisinsk hjelp dersom tegn/symptomer på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, tæring/vekttap, lav feber) oppstår under eller etter golimumabbehandling.
Reaktivering av hepatitt-B virus (HBV): Sett hos kroniske bærere av viruset. Noen tilfeller har hatt dødelig utfall. Pasienter skal testes for HBV før oppstart. Ved positiv test anbefales henvisning til lege med ekspertise på HBV. Bærere av HBV skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandlingene og i flere måneder etter avsluttet behandling. Ved reaktivering av HBV skal golimumab seponeres og effektiv antiviral behandling med egnet støttebehandling igangsettes.
Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer: Forsiktighet må utvises ved vurdering av TNF-hemmende behandling til pasienter med tidligere malignitet eller som utvikler malignitet. Mulig risiko for utvikling av lymfomer, leukemi, hepatosplenisk T-cellelymfom eller andre maligniteter kan ikke utelukkes. Mulig risiko for malignitetet hos barn som behandles med TNF-hemmere kan ikke utelukkes.
Andre maligniteter: Forsiktighet bør utvises i behandlingen av KOLS-pasienter. Dette gjelder også ved økt risiko for maligniteter som skyldes omfattende røyking.
Kolondysplasi/karsinom: Ved nylig diagnostisert dysplasi bør det for den individuelle pasienten nøye overveies om behandlingen skal fortsette.
Hudkreft: Melanom og merkelcellekarsinom er rapportert hos pasienter behandlet med TNF-hemmere. Regelmessig hudundersøkelse er anbefalt, spesielt ved risikofaktorer for hudkreft.
Hjertesvikt: Bør brukes med forsiktighet ved mild hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Pasienten bør overvåkes nøye, og behandling skal seponeres ved utvikling av nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt.

Nevrologiske tilstander: Bruk av golimumab har vært forbundet med tilfeller av debut eller forverring av kliniske symptomer og/eller radiografiske tegn på demyeliniserende lidelser i sentralnervesystemet, inkl. multipel sklerose og perifer demyeliniserende lidelser. Risiko/risiko må derfor vurderes nøye før oppstart med golimumab ved eksisterende eller nylig intr truffet debut av demyeliniserende tilstander. Dersom noen av disse lidelsene utvikles skal seponering av golimumab vurderes.
Kirurgi: Det foreligger begrenset sikkerhetserfaring fra kirurgi inkl. artroplastikk. Den lange halveringstiden bør tas i betraktning dersom kirurgi er planlagt. En pasient som trenger kirurgi bør overvåkes nøye for infeksjoner, og passende tiltak bør iverksettes.
Immunsuppresjon: TNF-hemmende legemidler kan påvirke vertsforsvaret mot infeksjoner og maligniteter, siden TNF medierer inflammasjon og modulerer den cellulære immunresponsen.
Autoimmune prosesser: Det relative underskuddet av TNFα forårsaket av anti-TNF-behandling kan utløse en autoimmuniseringsprosess. Dersom en pasient utvikler sykdommer som indikerer et lupuslignende syndrom etter behandling, og pasienten utvikler antistoffer mot dobbelttrådet DNA, må behandlingen avsluttes.
Hematologiske reaksjoner: Det er rapportert pancytopeni, leukopeni, nøytropeni, aplastisk anemi og trombocytopeni hos pasienter behandlet med TNF-hemmere. Med golimumab er cytopenier inkl. pancytopeni rapportert sjelden. Pasienter bør anbefales å søke øyeblikkelig medisinsk hjelp dersom de utvikler tegn og symptomer på blod dyskrasier (f.eks. vedvarende feber, blåmerker, blødning, blekhet). Ved bekreftede signifikante hematologiske abnormalteter skal seponering vurderes.
Samtidig behandling med andre biologiske legemidler: Samtidig bruk av golimumab og andre biologiske legemidler som brukes mot de samme sykdommene, anbefales ikke, pga. muligheten for økt risiko for infeksjoner, og andre potensielle farmakologiske interaksjoner.
Vaksinasjoner: Pasienten kan vaksineres, men ikke med levende vaksiner. Administrering av levende vaksiner til spedbarn som har vært utsatt for infliksimab i livmoren, er ikke anbefalt de første 6 måneder etter morens siste infusjon under svangerskapet.
Allergiske reaksjoner: Alvorlige systemiske hypersensitivitetsreaksjoner (inkl. anafylaktisk reaksjon) er sett. Noen har oppstått etter 1. administrering av golimumab. Dersom en anafylaktisk reaksjon eller annen alvorlig allergisk reaksjon oppstår, skal golimumab seponeres umiddelbart og nødvendig behandling igangsettes. Svimmelhet kan forekomme etter administrering og kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.
Lateksoverfølsomhet: Beskyttelseshetten på den ferdigfylte sprøyten og pennen inneholder lateks og kan forårsake allergiske reaksjoner hos individer som er overfølsomme for lateks. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke ta preparatet da det inneholder sorbitol.
Eldre (>65 år): Forsiktighet bør utvises og man skal være spesielt oppmerksom på infeksjoner.
Nedsatt nyre- og leverfunksjon: Ikke undersøkt. Bør brukes med forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon.
Interaksjoner: Alvorlige infeksjoner og nøytropeni er sett ved samtidig bruk av anakinra og anti-TNF-behandling. Samtidig bruk med andre biologiske legemidler som brukes til behandling av de samme sykdommene, inkl. anakinra og abatacept, er assosiert med økt risiko for infeksjoner, inkl. alvorlige infeksjoner. Kombinasjon med abatacept eller anakinra anbefales derfor ikke. Levende vaksiner bør ikke gis samtidig med golimumab. Selv om kombinert bruk med metotreksat resulterer i høyere steady state through-konsentrasjoner av golimumab hos pasienter med RA, PsA eller AS, er det ingen data som støtter behovet for dosejustering av hverken golimumab eller metotreksat.
Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet*: Risiko kan ikke utelukkes pga. begrenset erfaring. Bruk hos gravide anbefales ikke; skal kun gis dersom det foreligger et klart behov. Golimumab hemmer TNFα og det er derfor mulig at bruk under graviditet kan påvirke normale immunresponser hos den nyfødte. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon for å unngå graviditet under og i minst 6 måneder etter siste behandling.
Amming: Overgang i morsmelk er ukjent, men golimumab utskilles i morsmelk hos aper, og humane immunoglobuliner skiller ut i melk. Amming frarådes under og i minst 6 måneder etter siste behandling.
Bivirkninger: *Svært sjeldne (>1/10)*: Infeksiøse: Øvre luftveisinfeksjon (nasofaryngitt, faryngitt, laryngitt og rhinitt). *Vanlige (>1/100 til <1/10)*: Blod/lymfe: Anemi. Gastrointestinale: Dyspepsi, gastrointestinal smerte, buksmerte, kvalme. *Hjerte/kar*: Hypertensjon. *Hud*: Kløe, utslett. Immunsystemet: Allergiske reaksjoner (bronkospasme, hypersensitivitet, urticaria), autoantistoff-positiv. Infeksiøse: Bakterieinfeksjoner (f.eks. cellulitt), virusinfeksjoner (f.eks. influensa og herpes), bronkitt, sinusitt, overflatiske soppinfeksjoner. *Lever/galle*: Økt ALAT og ASAT. *Nevrologiske*: Svimmelhet, hodepine. Øvrige: Feber, asteni, reaksjon på injeksjonsstedet (erytem på injeksjonsstedet, urticaria, indurasjon, smerte, blåmerker, pruritus, irritasjon, parestesi). *Mindre vanlige (>1/1000 til <1/100)*: Blod/lymfe: Leukopeni, trombocytopeni, pancytopeni. Endokrine: Thyreoidaeftorstyrrelse (f.eks. hypotyreoidisme, hypertyreoidisme og struma). Gastrointestinale: Forstoppelse, gastrointestinale inflammatoriske sykdommer (f.eks. gastritt og kolitt), gastrøsophageal refluks, stomatitt. *Hjerte/kar*: Hjertesvikt (nyoppstått eller forverret), arytmi, iskemiske koronare arteriesykdommer, trombose (f.eks. dyt venetrombose eller aortatrombose), Raynauds fenomen, rødming. *Hud*: Psoriasis (nyoppstått eller forverring av eksisterende psoriasis, palmar/plantar og pustules), urticaria, vaskulitt (kutan), alopesi, dermatitt. Infeksiøse: Septisk sjøkk, sepsis, nedre luftveisinfeksjon (f.eks. pneumoni), opportunistiske infeksjoner (f.eks. invasive soppinfeksjoner (histoplasmos, koksidiomykose, pneumocystose), bakteriell, atypisk mykobakteriell infeksjon og protozoiske), abscess, bakteriell artritt. *Kjønnsorganer/bryst*: Brystsykdommer, menstruasjonsforstyrrelser. *Lever/galle*: Gallestein, leversykdommer. *Luftveier*: Astma og relaterte symptomer (f.eks. pipende pust, og bronkial hyperaktivitet), interstiell lungesykdom. *Nevrologiske*: Demyeliniserende lidelser (sentrale og perifer), balanseforstyrrelser, smaks-forstyrrelse, parestesi. *Nyre/urineirer*: Sykdommer i urinblære, nyresykdommer. *Psysiske*: Depresjon, insomni. *Stoffskifte/ernæring*: Økt blodglukose, økte lipider. *Svulster/cyster*: Svulster (f.eks. hudkreft, plateepitel-karsinom og melanocyttnevus). Øye: Synsforstyrrelser (f.eks. tåkesyn og svekket synsskarphet), konjunktivitt, allergi i øyet (f.eks. kløe og irritasjon). Øvrige: Benfrakturer, ubehag i brystet. *Sjeldne (>1/10 000 til <1/1000)*: *Hud*: Hudavfalling. Immunsystemet: Alvorlige systemiske hypersensitivitetsreaksjoner (inkl. anafylaktisk reaksjon), vaskulitt (systemisk), sarkoidose. Infeksiøse: Hepatitt B-reaktivering, tuberkulose, pyelonefritt, infeksjøs bursitt. Muskel-skjelettsystemet: Lupuslignende syndrom. *Svulster/cyster*: Lymfom, leukemi, melanom. Øvrige: Svekket tilheling. *Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent*: Blod/lymfe: Aplastisk anemi. *Svulster/cyster*: Merkelcellekarsinom, hepatosplenisk T-cellelymfom.
Overdosering/Forgiftning: Enkeltdose ≤10 mg/kg gitt i/r har ikke medført toksiske effekter. Ved overdose skal pasienten overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger og symptomatisk behandling iverksettes umiddelbart. Se Giftinformasjonens anbefalinger L04A B06 side 4.
Egenskaper: *Klassifisering*: Humant IgG₁k monoklonalt antistoff. *Virkningsmekanisme*: Tumornekrosefaktor alfa (TNFα)-hemmer. Bindes med høy affinitet til både løselige og transmembrane bioaktive former av humant TNFα, og forhindrer binding av TNFα til dens reseptorer. Nøytraliserer TNFα-indusert ekspresjon av adhesjonsmolekylene E-selektin, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) og ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) på celleoverflaten til humane endotelceller. In vitro hemmes også TNF-indusert utskillelse av interleukin-6 (IL-6), IL-8 og GM-CSF (granulocytt-makrofag-kolonistimulerende faktor) fra humane endotelceller.
Absorpsjon: T_{max} = 2-6 dager. Biotilgjengelighet 51%. *Fordeling*: Distribusjonsvolum = 115 ± 19 ml/kg. *Halveringstid*: Terminal t_{1/2} = 12 ± 3 dager. Steady state nås etter ≤12 uke. Clearance = 6,9 ± 2 ml/dag/kg. **Oppbevaring og holdbarhet**: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Skal ikke fryses. Skal ikke omrystes. Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. **Pakninger og priser**: 1 stk. (ferdigfylt penn) kr 9476,30. 1 stk. (ferdigfylt sprøyte) kr 9476,30.

Sist endret: 19.09.2013

NYHET!

SIMPONI (golimumab)

- nå godkjent for behandling av ulcerøs kolitt*

SIMPONI: Effekt som varer

Kontinuerlig klinisk respons gjennom 54 uker^{1a}

- **Rask respons:** Den første TNF α -hemmeren som har vist klinisk respons, klinisk remisjon, slimhinnetilheling og bedring i livskvalitet (IBDQ) ved uke 6¹⁻³
- **Kontinuerlig respons:** Den eneste TNF α -hemmer som har vist kontinuierlig klinisk respons gjennom 54 uker¹⁻³
- **Utviklet med tanke på pasienten:** Vedlikeholdsbehandling med **dosering hver 4. uke.**

Simponi dosering:

	For pasienter <80 Kg	For pasienter $\geq$ 80 Kg
uke 0	200mg	200mg
uke 2	100mg	100mg
hver 4. uke	50mg	100mg



* SIMPONI er nå godkjent for behandling av moderat til alvorlig ulcerøs kolitt hos voksne pasienter som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling med kortikosteroider, 6-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA), eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjon mot slike behandlinger. Fra før er SIMPONI godkjent ved revmatoid artritt (RA), ankyloserende spondylitt (AS) og psoriasis artritt (PsA). Se preparatomtalen for fullstendig indikasjonstekst.

Ved utstedelse av H-resept er den nasjonale særkode WL000 – koden for Simponi er 4AB06

Helsedirektoratet – Innsatsstyrt finansiering 2013

Før forskrivning av Simponi®, se preparatomtalen

^a Sykdomsaktivitet hos UC-pasientene ble vurdert hver 4. uke ved bruk av partiell Mayo score (tap av effekt ble bekreftet med endoskopi).¹

TNF= tumor necrosis factor
IBDQ= Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

Referanser: 1. SIMPONI SPC 19.09.13 2. REMICADE SPC Mai 2013.
3. HUMIRA SPC April 2013


Simponi®
golimumab



MSD (Norge) AS, Pb. 458 Brakerøya, 3002 Drammen, tlf. 32 20 73 00, faks 32 20 73 10, www.msd.no
Copyright © 2013 Merck Sharp & Dohme Corp., et datterselskap av Merck & Co., Inc. All rights reserved.
GAST-1093687-0008 09/13

Ultralyd brukt i diagnostikken av ikkje-kardiale brystmerter

av Dag Arne Lihaug Hoff, Ålesund Sjukehus, dag.hoff@helse-mr.no og Jan Gunnar Hatlebakk, Haukeland Universitetssjukehus, jhat@helse-bergen.no

Ikkje-kardiale brystmerter er vanlege. Øsofagus er ikkje sjeldan eit mistenkt utgangspunkt for smerta. Objektivt er det ein utfordring å finne relasjonen mellom symptomet og kjelda til symptomet.



Dag Arne Lihaug Hoff



Jan Gunnar Hatlebakk

Brystmerter

I dei fleste høve er det reflux frå ventrikel til øsofagus som er kjelda til smerteopplevinga, dernest motilitetsforstyrningar og funksjonelle smerter med opphav i øsofagus. Av desse tilstandane er reflux den som byr på minst problem å diagnostisere, og i mange høve lukkast ein med å verifisere ein signifikant samanheng mellom reflux og pasienten sitt symptom. Slik samanheng er sjeldnare å finne med motilitetsforstyrningar og funksjonelle brystmerter, som m.a. fører til eit meir krevjande diagnostisk og behandlingssmessig forløp.

Innovative utgreingsmetodar

Ikkje-kardiale brystmerter med mistenkt utgangspunkt i øsofagus kan ha sin årsak perifert i øsofagus

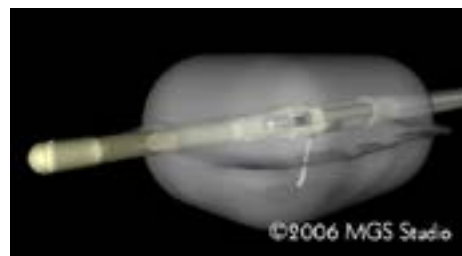
eller i det sentrale nervesystemet (CNS). Om det er stimulering av kjemo-, termo-, mekano-reseptorar eller ein forstyrra sirkulasjon er forsøkt kartlagd. Dei siste 15-20 åra har innovative metodar, utan eller med stimuleringssekvensar, blitt utvikla for å avdekke patologiske forhold og/eller responsar i øsofagus. I ei rekke av desse forsøka har høgfrekvent intraluminal ultrasonografi (HFIUS, miniprobe, 20-30 Mhz) vorte nytta, både i dyre- og humane studiar. HFIUS har vorte nytta åleine eller kombinert i såkalla *multimodal devices* med ein eller fleire andre modalitetar som manometri, pH-måling, impedance-planimetry, laser Doppler flowmetry (1-3). I tillegg har ulike provokative stimuli (t.d. kjemiske/termiske) samstundes blitt nytta for kartlegge den sensorisk-motoriske responsen frå øsofagus (1;2).

HFIUS, det longitudinelle muskellaget og smerter i øsofagus

Miller og medarbeidarar var dei fyrste som tideleg på 90-talet nytta HFIUS for å studere øsofagus (4) (figur 1 og 2). Mittal og medarbeidarar nytta frå slutten av 90-talet HFIUS for å karakterisere kva som skjedde i dei ulike muskellaga i øsofagus ved ikkje-kardiale brystmerter. Dei skildra fenomenet *sustained esophageal contractions (SEC)* kor ein særskild kunne tilføre ny informasjon om det longitudinelle muskellaget (5). Dei kunne vise at i 18 av 24 spontane tilfeller av brystmerter kom det ein kraftig kontrak-



Figur 2. Ultralydbilete (radial skanning) frå provokativ baggdistensjon i øsofagus.



Figur 3. Ultralydprobe bygd inni kateteret som ligg sentralt i baggen, til bruk i øsofagus.



Figur 1. Ultralyd miniprobe (20 MHz).

sjon i øsofaguskulaturen som gjennomsnittleg varte i 68 sekund (5). Dei synta også at muskellaget i framkant av provosert smerte (edrophonium, ein test), kontraherte vedvarande og gjennomsnittleg i 110 sekund (5). Deira konklusjon var at det låg føre ein samanheng i tid mellom den mekaniske kontraksjonen og smerteresponsen, og at tidsperspektivet (lengda av kontraksjonen) var meir vesentleg enn kor kontrahert (tjukk/forkorta) øsofagus vart. I ein seinare studie såg same gruppa på SEC og korrelasjonen til brystbrann/brystsvie både ved spontan sur reflux og infusjon av syre (Bernstein test) (6). Konklusjonen var nok ein gong at SEC kunne vere årsaken til brystbrann/brystsvie i og med at SEC kunne påvisast i framkant av symptomopplevinga. Mittals gruppe har vidare

Hogfrekvent intraluminal ultralyd (HFIUS) er ein modalitet som i forskning har vore med å kartlegge fysiologiske og patofysiologiske forhold i øsofagus, ein foresetnad i kartlegginga av potensielle kjelder til ikkje-kardiale brystmerter

mha. HFIUS sett på relasjonen mellom øsofagus veggtykk og intraluminalt trykk hjå pasientar med *nutcracker* øsofagus og øsofagusspasme – ein hyperkontraktil øsofagus. I den studien synte dei at pasienten med øsofagusspasme hadde ein auka basal veggtykk sett i høve til øsofagus hjå ein med normal motilitet, og vidare auka veggtykk i distal retning i øsofagus. Dei fann liten korrelasjon mellom veggtykk og maksimal trykkamplitude i den hyperkontraktile øsofagus og spekulerte på om dysfagi i samband med hyperkontraktilitet særskild kunne ha sin årsak i veggtykna meir enn den maksimale trykkamplituden (7). Same fenomenet fann dei også i ein seinare studie kor 40 friske og 94 pasientar med symptom (dysfagi, brystmerter, brystbrann og regurgitasjon) vart samanlikna. Omlag ¼ av pasientane med dei nemnde symptomane, men normal manometri hadde auka veggtykk, som dei meina kunne vere ein viktig markør for dysmotilitet (8). Mittals gruppe har også, hjå friske, nytta kombinert HFIUS og manometri for å studere distensjonsutløyste symptom og biomekaniske forhold (stress og strain) i øsofagusveggen. Dei fann god korrelasjon mellom øsofagus strain (relativ deformitet) og spesielt symptomet brystbrann, og konkluderte med at strain i øsofagusveggen stimulerte mekanoreseptorar i øsofagusveggen (9).

HFIUS, biomekanikk og ischemi i øsofagus

Frøkjær og medarbeidarar nytta HFIUS plassert inni ein bag distalt i øsofagus. Mha. distensjon (infusjon av vatn) i baggen nytta som smerteprovokasjon kunne dei studere samanhengen mellom biomekaniske parameter (stress, strain) og symptomscore i øsofagus. Dei kunne mellom anna vise at det var stress i øsofagusveggen hadde sterkast korrelasjon til distensjonsutløyste smerte (3). Dei såg på metoden som eit nyttig verktøy for å seie noko om mekano-sensoriske forhold i øsofagus. Hoff og medarbeidarar utvikla denne metoden vidare for å studere distensjonsutløyste smerte hjå pasientar med funksjonelle brystmerter og

samanlikna dei med friske (2). Instrumentet dei nytta var bygd opp kring eit kateter med ein distal bag (figur 3). Inne i baggen vart både ein HFIUS probe samt ein laser Doppler probe plassert (figur 3). Ein kunne måle trykket inni og proksimalt for baggen. Ein fekk på denne måten registrert trykkdata frå baggen, veggtykk og luminal radius i øsofagus og dermed kunne tverrsnittsareal (CSA) av øsofagus reknast ut. Tverrsnittsarealet vart nytta for å kalkulere stress og strain i øsofagusveggen under smerte provokasjonen. Laser Doppler gav samtidige *perfusjonsdata*, eit relativt uttrykk for grad av ischemi. Ein konkluderte med at dei provoserte brystmertene hadde sterkast assosiasjon til endringar i biomekaniske parameter (stimulering av mekanoreseptorar) og då særskild stress i øsofagusveggen. Ein kunne ikkje vise at endringar i sirkulasjonen påverka symptomscore hjå pasientane (2). Mittals gruppe har studert dette vidare, med anna metodologi og fann signifikant sirkulasjonsfall hjå friske frivillige når dei svelgde ein bolus vatn, men altså utan smerte (10). Siste ordet m.o.t. sirkulasjonsforstyringar som utløysande årsak til ikkje-kardiale smerter er ikkje sagt, og HFIUS er fortsatt ein aktuell modalitet.

Hogfrekvent intraluminal ultralyd (HFIUS) er ein modalitet som i forskning har vore med å kartlegge fysiologiske og patofysiologiske forhold i øsofagus, ein foresetnad i kartlegginga av potensielle kjelder til ikkje-kardiale brystmerter. HFIUS inngår sjeldan som ein klinisk rutinemetode for diagnostikk som omhandlar ikkje-kardiale brystmerter med tenkt utgangspunkt i øsofagus, men den har potensielt til å kunne verte nytta som ein alternativ metode for å studere motilitet i djupare struktur i øsofagusveggen (11) ■

Reference List

- (1) Drewes AM, Schipper KP, Dimcevski G, Petersen P, Andersen OK, Gregersen H, Arendt-Nielsen L. Multimodal assessment of pain in the esophagus: a new experimental model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002 July;283(1):G95-103.
- (2) Hoff DA, Gregersen H, Odegaard S, Hjertaker BT, Hatlebakk JG.

Sensation evoked by esophageal distension in functional chest pain patients depends on mechanical stress rather than on ischemia. *Neurogastroenterol Motil* 2010.

- (3) Frøkjær JB, Andersen SD, Lundbye-Christensen S, Funch-Jensen P, Drewes AM, Gregersen H. Sensation and distribution of stress and deformation in the human oesophagus. *Neurogastroenterol Motil* 2006 February;18(2):104-14.
- (4) Miller LS, Liu JB, Colizzo FP, Ter H, Marzano J, Barbarevich C, Helwig K, Leung L, Goldberg BB, Hedwig K. Correlation of high-frequency esophageal ultrasonography and manometry in the study of esophageal motility. *Gastroenterology* 1995 September;109(3):832-7.
- (5) Balaban DH, Yamamoto Y, Liu J, Pehlivanov N, Wisniewski R, DeSilvey D, Mittal RK. Sustained esophageal contraction: a marker of esophageal chest pain identified by intraluminal ultrasonography. *Gastroenterology* 1999 January;116(1):29-37.
- (6) Pehlivanov N, Liu J, Mittal RK. Sustained esophageal contraction: a motor correlate of heartburn symptom. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001 September;281(3):G743-G751.
- (7) Pehlivanov N, Liu J, Kassab GS, Beaumont C, Mittal RK. Relationship between esophageal muscle thickness and intraluminal pressure in patients with esophageal spasm. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002 June;282(6):G1016-G1023.
- (8) Dogan I, Puckett JL, Padda BS, Mittal RK. Prevalence of increased esophageal muscle thickness in patients with esophageal symptoms. *Am J Gastroenterol* 2007 January;102(1):137-45.
- (9) Takeda T, Nabae T, Kassab G, Liu J, Mittal RK. Esophageal wall stretch: the stimulus for distension induced esophageal sensation. *Neurogastroenterol Motil* 2004 December;16(6):721-8.
- (10) Jiang Y, Bhargava V, Kim YS, Mittal RK. Esophageal wall blood perfusion during contraction and transient lower esophageal sphincter relaxation in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012 September 1;303(5):G529-G535.
- (11) Mittal RK. Longitudinal muscle of the esophagus: its role in esophageal health and disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2013 July;29(4):421-30.

Figur 1. Ultralyd miniprobe (20 MHz)

Figur 2. Ultralydbilete (radial skanning) frå provokativ baggdensjon i øsofagus

Figur 3. Ultralydprobe bygd inni kateteret som ligg sentralt i baggen, til bruk i øsofagus

The Celiac ganglion (artery) compression syndrome (CGCS)

av Thomas Scholbach Hospital for Children and Adolescents, Chemnitz Clinics, Chemnitz, Germany t.scholbach@skc.de

Acknowledgement

I thank Dr. Annegret Klimas for insightful discussions about CGCS.

A preface

This article is solicited by the journal's editor and it is a joy for me (as well as an opportunity to present a personal view of the subject) to use this opportunity to express my gratitude to the Norwegian Ultrasound Society who invited me to give some lectures at its annual congress in Trondheim in 2011.

We report here our experience with sonographic diagnosis in more than 1000 cases with actually 53 operated on. It was in Trondheim that some Norwegian colleagues expressed their interest in my talk dealing with abdominal vascular compression syndromes and now inspired this contribution to this journal. But the links to Norway and the Nordic countries in general go deeper – especially with respect to this topic. It is not only that the Finnish surgeon Harjola described for the first time – and successfully operated on – this vascular compression syndrome but I draw a lot from the Norwegian Doppler pioneers as Liv Hatle, Bjørn Angelsen and Sturla Eik-Nes, all from Trondheim, which were my remote teachers by means of their books and publications when we tried to catch up with the western technique and technology while we were shut away behind the “iron curtain” living in the GDR. It was barely inconceivable to give back something someday. Now we have got so many friends and colleagues just in Norway – in part due to many German doctors living here in part due to the

openness of mind in many Norwegian colleagues with whom I had the privilege to make friends with. This still moves me and the whole story reminds me to another deep experience related not only to Doppler and blood flow: πάντα ρεῖ – everything flows ... and thus changes.

A clinical approach to CGCS

The clinical apprehension of CGCS has changed from its first description [1] – and still does.

Historical notes

Harjola and Lahtiharju [2] coined the term “celiac axis syndrome” for a symptom complex consisting of postprandial epigastric pain, commencing 20 to 60 minutes after a meal, in addition of epigastric fullness and vomiting or diarrhea in some of the reported 13 patients (10 women and 3 men, 32–63 years old).

In 3 of them, an epigastric bruit was audible prompting the suspicion of an arterial stenosis which was confirmed by preoperative angiography. The other 10 patients underwent surgery for a variety of other reasons, and in all cases, celiac artery compression was found. Harjola's description was refined later on leading to the often repeated so called characteristic (clinical) triad. The constituents of this triad but changed: postprandial pain, vomiting, and weight loss [3], abdominal pain, an epigastric bruit, and

angiographic evidence of celiac compression[4], epigastric pain, postprandial pain and weight loss of more than 5 kg [5], postprandial abdominal pain, weight loss, and vomiting [6]. Nevertheless, not rarely a shortcut constellation of three well defined components has become a mantra to guide vascular surgeons. Others extended the scope of symptoms to include an abdominal bruit (primarily mentioned in Harjola's pioneering paper) [7–9]. Some also describe the change of this bruit's volume with breathing – i.e. diaphragms position and a decrease in inspiration [9]

The coexistence of a variety of symptoms was seen by some authors as clearly disqualifying for the diagnosis of celiac artery compression (“...Patients likely to benefit [from an operation –authors insertion] are those with epigastric pain related to food or hunger who do not have a galaxy of other unrelated symptoms”).[10]

Diverging pathophysiological concepts and therapeutic conclusions

Not rarely the terms compression and stenosis were used interchangeably or even in a joint manner [11, 12] what may have further contributed to blur the apprehension of the exact nature of this syndrome [7, 13, 14].

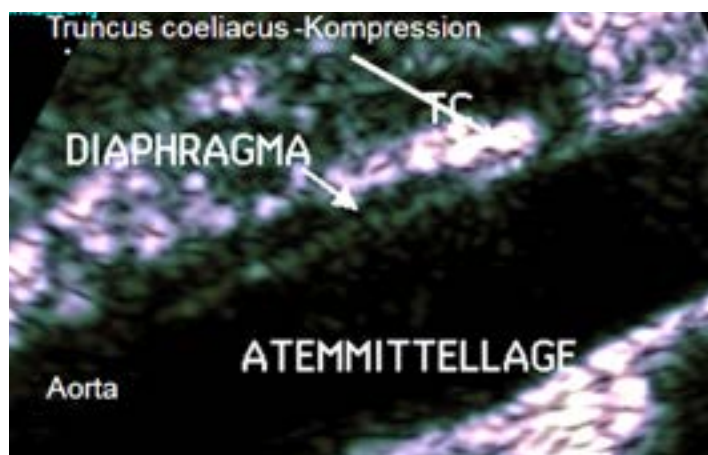


Figure 1. B-mode image of the longitudinal section of the abdominal aorta showing clearly the compression of the celiac trunk (TC) by the inferior portion of the diaphragm – the arcuate ligament (arrow).

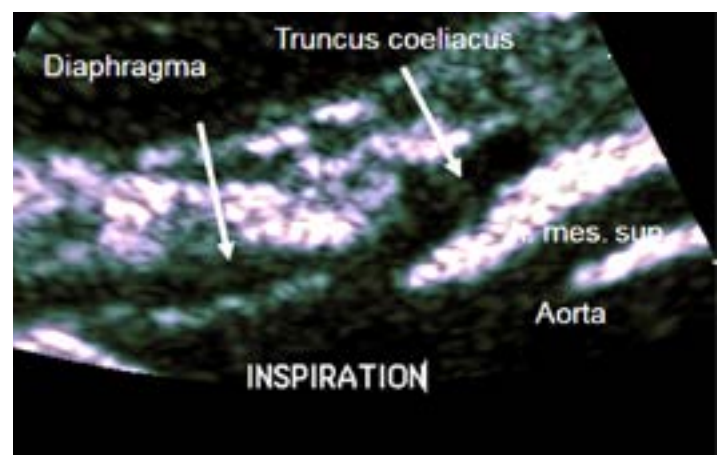


Figure 2. B-mode image of the longitudinal section of the abdominal aorta during inspiration demonstrating the release of the celiac trunk (right arrow) by the retracting diaphragm (left arrow).

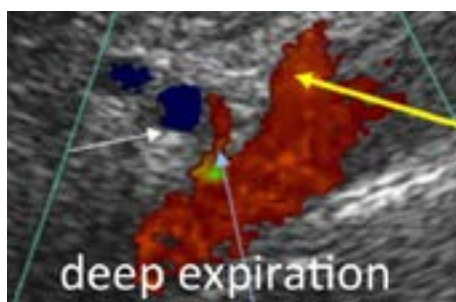
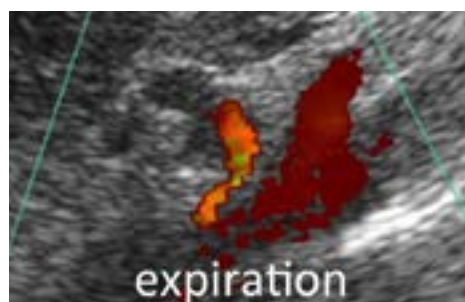
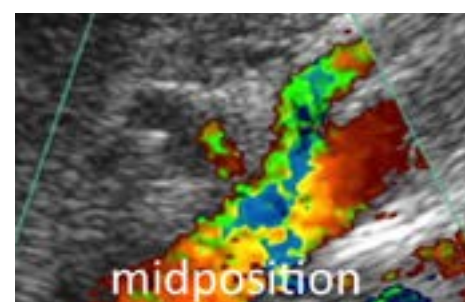
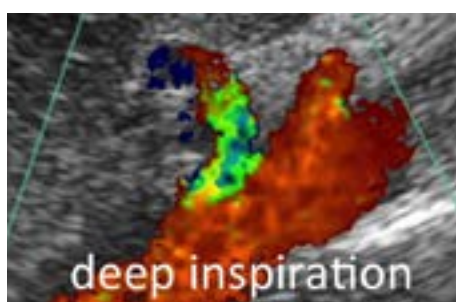
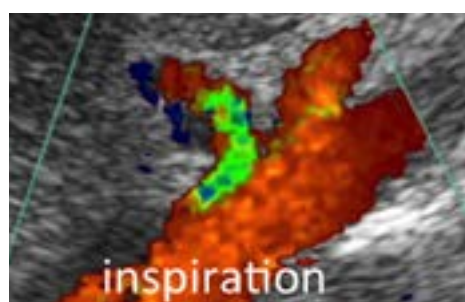


Figure 3. Color Doppler sonograms of the celiac trunk in different diaphragmatic positions during breathing. See the dilation behind the compression site and the filling of collaterals (blue) during deep expiration.

The origin of pain was suspected in diminished blood flow thus causing ischemia downstream the stenosis (i.e. in the stomach, liver and spleen). Some questioned this causal connection and favored the neuropathic origin from the compressed neural tissue of the celiac ganglion [1, 2, 15, 16].

The longstanding uncertainties of the true origin of the prevailing pain [17, 18] has much contributed to the diversification of operation techniques [19–24], recommendations [25] and mixed results [13, 26, 27]. This is the main reason for disbelief of the very existence of the syndrome at all [28] and the decades of debate to find the best operation technique with the longest lasting results [29]. The main objection against the ischemia theory came from the frequent observation, that in severe cases of compression collaterals arising from the superior mesenteric artery bridged the narrowing [30]. For some authors it seemed thus highly unlikely for ischemia to play a major role in the disease [31] or they even declined the entire concept [32, 33]. Others stressed that patency of the celiac artery (CA) in postoperative follow up was linked to persistence of pain relief [29]. Other reasons brought forward against the clinical relevance of celiac artery compression were the discouraging results many observed after successfully restoring the vessel's patency [26] or implementing venous bypasses. Rarely attempts were made to stent the compression site aiming at restoring the original lumen in order to ease the blood flow. The many recommendations often simply ignored the fundamental difference between an arterial stenosis and arterial compression from outside [34]. Often the argument was raised, that the many severe stenoses of the celiac trunk found at autopsies [35] which were completely asymptomatic during lifetime and thus ruled out a causal link of celiac compression and complaints [36]. The results were mixed and so the debate persists to date [37, 38].

Need to distinguish stenosis from compression of the celiac artery

Therefore, it seems worthwhile to highlight the differences between both entities (Scholbach's reply to [12]). The main and fundamental difference is the cause of lumen reduction of the celiac artery. In celiac ganglion compression syndrome (synonyms are Dunbar-syndrome, celiac artery compression syndrome, celiac trunk compression syndrome, median arcuate ligament syndrome [MALS]) the celiac artery and the straddling celiac ganglion are both compressed by the arching arcuate ligament. So, the compression is one sided, guillotine-like and often results in a sharp incision of the celiac artery from above, which is easily visible in color Doppler and very often, but substantially less clear in B-mode images of the longitudinal section of the abdominal aorta (figure 1). This compression is variable with breathing – because while the diaphragm is moving the position of the arcuate ligament is changing thus causing changing degrees of squeezing the vessel (figure 2). The celiac ganglion is not visible with the conventional imaging techniques. Thus it evades the direct

examination and its irritation can only be concluded from the compression of the underlying celiac artery. This fact contributes much to concepts which focus on the vessel's diameter and forget about the ganglion. This is the reason why the author proposes a new name for this condition: celiac ganglion compression syndrome.

Sonographic diagnosis

Color Doppler sonography is the method of choice to rule in and rule out the diagnosis of CGCS. B-mode sonography in many cases can clearly delineate all relevant structures (figure 1) but is of limited value in adipose patients and in cases with a slightly laterally directed CA. Color Doppler, often at a first glance, can show if there are turbulences and depicts the course of the CA quite clearly. Also aneurysms with a typically whirling flow patterns and post-compression dilation are easily recognized. Moreover, collateral arteries from the superior mesenteric artery to distal portions of the CA can be shown – nearly impossible with B-mode ultrasound. The compression is clearly visible in a midposition of the diaphragm (figure 3) and diminished in inspiration. Expiration leads to the strongest compression (figure 4). Often, this position cannot be held for a long time and many patients do not expire deep enough to develop a pronounced increase of flow velocity and a maximum reduction of

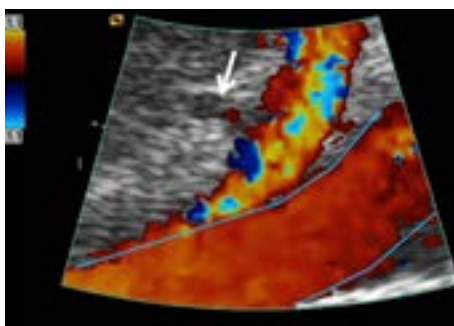


Figure 4a. Deep expiration in CGCS: Only the superior mesenteric artery is still visible. The course of the aorta points to the strong diaphragmatic compression of the celiac trunk bending the underlying vessels (i.e. superior mesenteric artery and aorta). No flow in the celiac trunk (arrow)

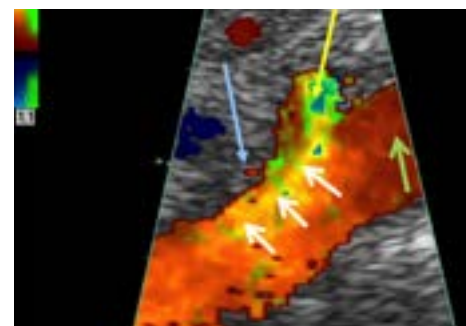


Figure 4b. Deep expiration in CGCS: Only the superior mesenteric artery is still visible. The coloration of the ventral part of the aorta (white arrows) makes evident that here the superior mesenteric artery is pressed into the aortic surface. No flow in the celiac trunk (blue arrow), Slower flow in the aorta itself (green arrow)

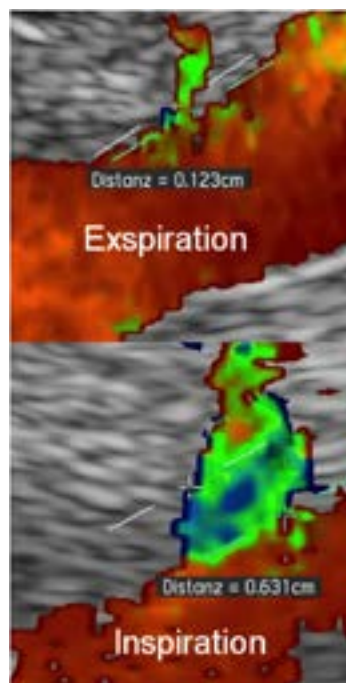


Figure 5. Change of the diameter of the compressed celiac trunk from expiration to inspiration.

the artery's lumen. But a clear change of diameter and flow velocities can always be demonstrated with deep inspiration (figure 5). This maneuver is more easily accomplished by many children – compared to expiration. Another confusing fact is that in many cases a complete compression of the artery occurs with deep expiration (figure 4). In fact, not rarely, a total compression can also be seen already in mid-breathing. If the lumen is near total obstruction the velocities decline instead to rise further. The experienced sonographer surely won't be mocked by this well-known phenomenon which is also observed in closing ventricular septum defects and similar situations. The energy dispersion by the strong turbulences in relation to the decreasing mass of blood which is transported via the increasing narrowing causes an exponentially increasing drop of flow velocities.

In most cases the lumen changes are perfectly mirrored by appropriate changes of peak systolic velocity (figure 6). In diaphragmatic midposition the flow velocity exceeds 200 cm/s, often more than 300 cm/s. In inspiration, the velocity drops significantly and rises to maximum values in deep expiration, if the vessel is not pinched to an extent, where flow volume is severely reduced or nearly peters out at all. Then a reduction of flow velocity and a total obstruction with blocked flow can be found. Flow velocities above 2 m/s are one criterion for CGCS, useful especially in children and adolescents. These young patients often show rather fast aortic flow velocities above 1,5 m/s. In elderly patients, where aortic flow velocities above 150 cm/s are rarely found, the most relevant criterion is a significant acceleration of CA flow compared to the aortic flow. Here a twofold increase of peak flow velocity is often requested to make the diagnosis. Most important in elderly patients is the need to demonstrate the change of flow velocities with breathing. Otherwise an atheromatous stenosis is

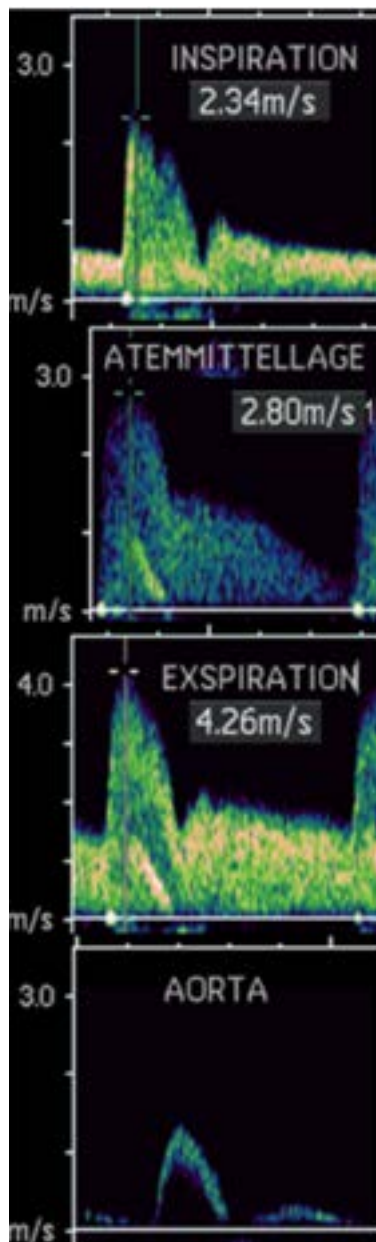


Figure 6. Comparison of angle-corrected flow velocities in the celiac trunk in CGCS. Typically flow velocities decrease from expiration via midposition to inspiration. Aortic flow is substantially slower (less than 50%).

the likely diagnosis if accelerated and turbulent flow is found at the origin of the CA.

In summary, three sonographic constituents must be sought to make the diagnosis of the celiac ganglion compression syndrome:

1. The narrowing of the vessel by compression from above with an elevated flow velocity (>200 cm/s or doubling compared to the aortic flow velocity) and
2. The decrease of compression with inspiration accompanied by the drop of the increased flow velocity.
3. In expiration contradictory changes occur compared to those from midposition to inspiration.

MRI Imaging

MR-Angiography is helpful to provide a preoperative overview and to reassure the surgeon about the diagnosis and its severity. Images in in- and expiration

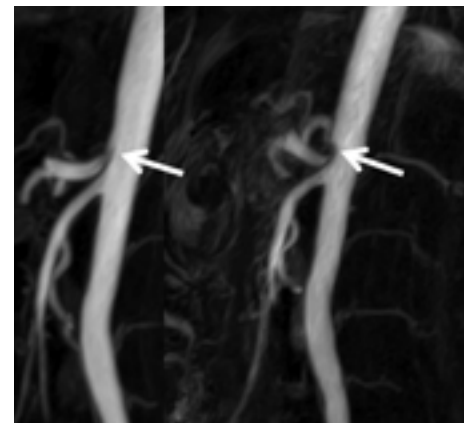


Figure 7. MR-Angiography in CGCS. Clearly visible increase of celiac trunk compression (arrows) from inspiration (left) to expiration (right)

are necessary to demonstrate the characteristic change of compression degree, most pronounced in expiration (figure 7). In very severe compression the CA is sometimes pressed into the aortic lumen for the first centimeter of its course. Then by coalescence of both lumina one might miss the diagnosis since the postcompression segment of the CA seems to be standing erect often rectangularly to the aorta. Only deep inspiration can then disclose the sharp downward course of the CA and helps to discriminate the posterior wall of the CA from the anterior wall of the abdominal aorta. Figure... shows the typical wedge or guillotine-like compression of the CA from above by the straddling arcuate ligament.

Need to correlate and subordinate ultrasound findings under clinical aspects

The diagnosis but cannot be made on sonographic grounds alone. Always a characteristic pattern of clinical symptoms needs to be present. They are mandatory, and emerge from the altered celiac ganglion, which is touched and compressed too. Many individual variations of the ganglion's development, extension and position [39] may be responsible for the inconstant correlation of clinical symptoms to the clearly visible compression of the celiac artery [40].

The invisibility of the ganglion has for long times veiled its pathophysiologic contribution to the fancy clinical spectrum of the disease. Many symptoms can only be explained by referring to its irritation. Pain is the most impressive and outstanding feature but by far not the most frequent one.

Puzzling diversity of mainly vegetative symptoms may mock (not only) the unaware

Many patients complain of a variety of vegetative symptoms that emanate from the ganglion. These are dizziness, vertigo, anorexia, (near)-fainting, diarrheal bouts, gastric fullness soon after starting to eat, nausea, shortness of breath [32]. In animal experiments even eclamptic seizures could be produced by irritating the CG [41]. Difficulties in breathing are often confused with exertional asthma, since many patients complain about shortness of breath in sport activities. The correct diagnosis can be suspected if the patient

is asked to describe clearly if the problem consists of blocked deep inspiration (which is provoked by physical activity – thus pointing to CGCS) or if the expiration is not fully possible (bronchial asthma). My hypothesis is that wide amplitudes of diaphragmatic movements are suppressed by reflexes to diminish the unpleasant sensations caused by the celiac ganglion compression which are substantially aggravated by deep breathing and expiration.

The typical patient is a young girl or woman with slender constitution and deep hollow back. The lordosis can be estimated by the attempt to push the hand between the patient's back and the examination couch. Many afflicted patients have no contact to the bed with their central parts of the lumbar spine while lying supine.

Often they suffer more from vegetative symptoms than from the pain. Pain is not regularly aggravated by eating as often claimed or sought for. It has its focus in the epigastric angle but sometimes radiates to the left thorax or the sternum.

Often another pain component is clearly discernible by its typical location from the celiac pain. This a dull but also activity-dependent pain whose maximum lies about 5 cm more caudally and merely radiates to the left flank, down towards the left paramedian region. Here it has a typical second maximum which often can be clearly demonstrated by one-finger palpation of the region of the left ovary. This is caused, according to my experience, in many cases by the congestion of the left renal vein. This disease is the "older sister" of the celiac ganglion compression syndrome, starting earlier in life and is evoked by the same anatomical constellation: a certain female constitution with a tall physique and a loose connective tissue. The compression of the left renal vein, the so called nutcracker phenomenon, causes large amounts of left renal blood volumes to circumvent the compression site, the aortic-mesenteric arterial pinch, via retroperitoneal collaterals. As a consequence pelvic congestion occurs, easily detected by left ovarian (figure 8) and uterus varices in color Doppler sonography (figure 9).

Preponderance of female sufferers – personal hypothesis

Girls and women make up more than 80% of the sufferers of both disorders. I can offer the following explanation:

With puberty the female pelvis extends more laterally than in boys. The widening of the pelvis [42, 43] pushes both femurs away from each other. Both psoas muscles form a triangle whose basis is the virtual line between both trochantera minora and whose peak is the insertion of both psoas muscles at the lumbar spine. If the basis of this triangle widens and its sides do not elongate to the same extent then only one postural response is possible – the peak is forced to come down. Because the spine is not compressible, only one way out remains – it has to bow in order to reduce the vertical distance to the base of this triangle. This – from my point of view – is the reason for the obvious female body shaping in puberty. A wide pelvis combined with a strong lordosis (compared to males) [44-46] is the dominant female feature. In fact, gender is the only variable that determines the extent of lordosis [46-48], albeit Korean authors could not find gender differences of lumbar lordosis in their local study group [49]. Pregnancies, and height were significantly and positively correlated and weight significantly and negatively correlated to the lordosis degree [50].

If changing lifestyle and body shape is to be blamed for stronger lumbar lordosis in young people due to weaker back muscles and taller statures and thus might increase the susceptibility to CA compression remains an open question due to conflicting reports [50, 51].

If the girl is tall, the flexion of the lumbar spine will be stronger as well as if the connective tissue is less firm. During childhood and adolescence lumbar lordosis, and compensatory thoracic kyphosis, increase in both sexes [52, 53] from 5 to 22 years of age [54-56]. In 5-6 years old children the sex differences of lumbar lordosis are still minimal (0.4°) with the extension ability being slightly stronger in girls than in boys (2.5°). 10 years later, in 15-16 years old adolescents of the same cohort, the lordosis in girls is 4.7° stronger and extension capability of the lumbar spine is 5.0° greater than in boys [57]. Craniofacial morphology and head posture also were correlated to spine curvature with lumbar lordosis correlated to mandible length and prognathism in children [58].

So morphometric data of the vertebral column support the clinical observation that tall, slender adolescent girls with lax ligaments and weak rump muscles are at the highest risk to develop lordosis related vascular

compression syndromes, celiac artery (ganglion) compression syndrome, nutcracker syndrome [59-62] and May-Thurner- Syndrome [63, 64].

It is in fact the lordosis which is the reason for the pronounced compression of the left renal vein and also for the descent of the arcuate ligament. This hypothesis needs to be confirmed, refuted or expanded by measurements of all mentioned components throughout childhood, adolescence and adult life in both sexes.

Our treatment strategy and operation technique

Once the diagnosis is confirmed by color Doppler sonographic examination showing the characteristic pattern of respiratory-dependent changes of celiac artery compression and often synchronously changing shape and course of this vessel we start an observation phase to objectify the type, strength and day-time pattern of symptoms. We use a questionnaire and a pain report which includes also vegetative symptoms and free space for patient remarks (an inexhaustible source of learning) as well as a column for treatment measures. Pain and other symptoms are classified on a 0 to 10 scale according to the patient's internal scale from no to unbearable symptoms. After 4-6 weeks we repeat the ultrasound exam and validate the questionnaire. If the sonographic diagnosis is steadfast an important co-diagnosis needs to be ruled in or out: the nutcracker phenomenon (NKP) of the left renal vein. Its symptoms are similar but nevertheless clearly distinguishable for the experiences investigator. NKP has a pain maximum about 3 cm below the epicenter of the celiac compression pain, also in the midline. In contrast to the latter the NKP also causes lumbar pain, headache and a distinct pain on compression of the left ovary (For details see [65]). The differentiation has therapeutic implications since NKP-complaints can be often completely resolved with a 6 week low dose aspirin treatment [65].

Of course, already the primary sonography includes all abdominal viscera to rule out other causes of pain. Gastroscopy, in some cases colonoscopy, laboratory exams (including hydrogen exhalation tests to rule out fructose and lactose mal-absorption/-digestion), and symptom-focused additional diagnostic tests are added. If other causes are excluded a preoperative MR-angiography of the abdominal vessels is carried out in in- and expiration. The celiac axis is recon-

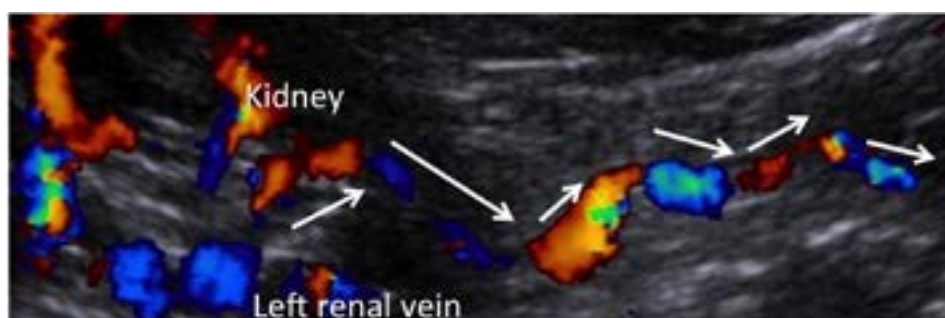


Figure 8. Collateralization of the left renal vein: here via the left ovarian vein. Meandering course with inversed flow towards the left ovary.

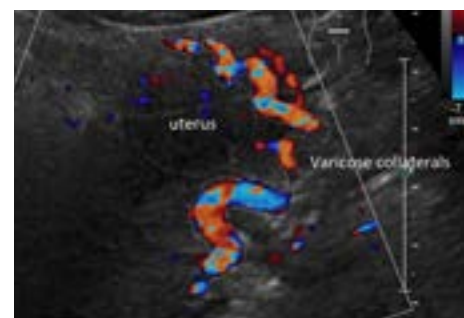


Figure 9. Varicose veins on the left side of the uterus – not rarely seen in patients with ample congestion of the midline organs in left renal vein compression.

structed in a sagittal view and its shape and course is evaluated.

If the clinical symptoms and diagnostic tests are conclusive and the suffering needs to be settled the surgeon decides to operate.

The surgical technique should be a laparoscopic one. Its advantages are earlier relief of symptoms postoperatively (immediate symptom resolution on postoperative day 1), shorter hospital stays, and a higher success rate [66], in one series of 16 adult cases a complete resolution of symptoms at a mean follow-up of 28.3 months in all of them [67]. Earlier reports used an open approach but recently laparoscopic technique has evolved to the preferred method [6, 23, 24, 66, 68-75].

Open surgery is withheld for complications and has the known general drawbacks. Moreover, the visualization of the spider-web-thin fibrotic strands of the celiac ganglion is greatly enhanced by the laparoscopic optics. These fibers, in general, are adjacent to the aortic wall so intimately that they might go unnoticed by the surgeons' naked eye. From my point of view it is but crucial to displace all parts of the celiac ganglion from the compression site, to excise all scarred remnants of the ganglion and to cut out deliberately parts of the diaphragm and its arcuate ligament. These measures should ensure the complete resolution of the celiac artery compression. Finally the vessel stretches straight and pulsates or whirs evidently.

Anesthesia combines epidural and general technique. Immediately after the operation most of the patients describe a completely liberated sensual experience which is described as being freed from a constriction, ability to breathe freely in an unprecedented manner, and, after washout of the anesthetics a complete loss of the former pain and vegetative symptoms.

With follow up ultrasound exams the operation result is documented. In some cases a residual gradient can still be found. Despite this, a complete relief from all symptoms can be stated regularly. The exact description of the pressure gradient in all respiratory phases must be documented. More important than the residual gradient is to state, that there is no variation of this gradient still existent. Especially in adults, operated in an open technique, recurrent pain can occur when the celiac ganglion is not reduced meticulously and sufficiently. Then it is crucial to know the immediate postoperative ultrasound finding. An increase of the pressure gradient might point to recurring compression, now due to scar plates or sprouting neurinomas. In some cases no pressure gradient can be found or no increasing gradient is demonstrated. Then the entire consideration if a recompression of the celiac ganglion warrants a re-operation hinges on the characteristic clinical presentation. Typically vegetative symptoms recur and point to their origin in the celiac ganglion. Intraoperatively, thick fibrotic plates or bulging buds of nervous tissue need to be removed. Sometimes a synthetic mesh can help to prevent keloid development or at least scar compression of the ganglion.

Summary

The CGCS is not as rare as always suspected. Its prevalence is about 2 %. It is easily diagnosed by color Doppler ultrasound. Clinical symptoms are mainly vegetative ones and abdominal pain. Females, mostly slender and tall individuals, comprise 80% of the cases. Laparoscopic resection of the compressing diaphragm (arcuate ligament and sometimes muscular tissue above it) and resection of the damaged parts of the celiac ganglion lead to prompt and lasting relief of all symptoms ■

- Harjola PT: A Rare Obstruction of the Coeliac Artery. Report of a Case. *Annales chirurgiae et gynaecologiae Fenniae* 1963, 52:547-550.
- Harjola PT, Lahtiharju A: Celiac axis syndrome. Abdominal angina caused by external compression of the celiac artery. *American journal of surgery* 1968, 115(6):864-869.
- Chou JW, Lin CM, Feng CL, Ting CF, Cheng KS, Chen YF: Celiac artery compression syndrome: an experience in a single institution in taiwan. *Gastroenterology research and practice* 2012, 2012:935721.
- Aburahma AF, Powell MA, Boland JP: A case study of abdominal angina secondary to celiac compression syndrome. *The West Virginia medical journal* 1995, 91(1):10-12.
- Walter P: [Celiac trunk compression: angiographic phenomenon or cause of ischemic abdominal complaints?]. *Zentralblatt fur Chirurgie* 2005, 130(3):227-234.
- Jaik NP, Stawicki SP, Weger NS, Lukaszczyk JJ: Celiac artery compression syndrome: successful utilization of robotic-assisted laparoscopic approach. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD* 2007, 16(1):93-96.
- Beger HG, Apitzsch D, Meves M: [Compression of the celiac trunk (author's trans)]. *Langenbecks Archiv fur Chirurgie* 1976, 341(4):253-269.
- McSherry JA: Coeliac artery compression syndrome: can we believe our ears? *The Journal of the Royal College of General Practitioners* 1977, 27(184):684-686.
- Kernohan RM, Barros D'Sa AA, Cranley B, Johnston HM: Further evidence supporting the existence of the celiac artery compression syndrome. *Archives of surgery* 1985, 120(9):1072-1076.
- Williams S, Gillespie P, Little JM: Celiac axis compression syndrome: factors predicting a favorable outcome. *Surgery* 1985, 98(5):879-887.
- Ikeeda O, Tamura Y, Nakasone Y, Yamashita Y: Celiac artery stenosis/occlusion treated by interventional radiology. *European journal of radiology* 2009, 71(2):369-377.
- Dubbins AJ: Celiac artery compression in children, adolescents, and young adults. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2006, 25(8):1108; author reply 1108-1109.
- Potashov LV, Sedov VM, Morozov VP: [Method of surgical intervention for compression stenosis of the celiac trunk]. *Vestnik khirurgii imeni I I Grekova* 1984, 132(6):36-39.
- Kolkman JJ, Bargeman M, Huisman AB, Geelkerken RH: Diagnosis and management of splanchnic ischemia. *World journal of gastroenterology : WJG* 2008, 14(48):7309-7320.
- Ghosn PB, Rabbat AG, Trudel J, D'Amico P, Lecours R, Trudel J: Celiac compression syndrome. *Canadian journal of surgery* *Journal canadien de chirurgie* 1982, 25(4):377-379.
- Balaban DH, Chen J, Lin Z, Tribble CG, McCallum RW: Median arcuate ligament syndrome: a possible cause of idiopathic gastroparesis. *The American journal of gastroenterology* 1997, 92(3):519-523.
- Loffeld RJ, Overtoom HA, Rauwerda JA: The celiac axis compression syndrome. Report of 5 cases. *Digestion* 1995, 56(6):534-537.
- Skein N, Cooper LT, Duncan AA, Jabr FI: Median arcuate ligament syndrome: a nonvascular, vascular diagnosis. *Vascular and endovascular surgery* 2011, 45(5):433-437.
- Daskalakis MK: Celiac axis compression syndrome. *International surgery* 1982, 67(4 Suppl):442-444.
- Lampert VD, Holz D, Jager K, Landmann J: [New therapeutic approach in the celiac trunk compression syndrome]. *Helvetica chirurgica acta* 1991, 58(1-2):169-172.
- Gloviczki P, Duncan AA: Treatment of celiac artery compression syndrome: does it really exist? Perspectives in vascular surgery and endovascular therapy 2007, 19(3):259-263.
- Gervaziev VB, Lubianskii VG, Evstigneiev AA, Voronkov SF: [Status of the celiac plexus in patients with extravascular compression of the celiac trunk and its role in the etiology of pain syndrome]. *Klinicheskaia khirurgiia* 1991(7):20-23.
- Aspacher F, Vogel P: [Laparoscopic, minimally invasive techniques in vascular surgery: Dunbar's syndrome (coeliac trunk compression syndrome) as an example]. *Zentralblatt fur Chirurgie* 2009, 134(4):357-361.
- Roayaie S, Jossart G, Gittlitz D, Lamparello P, Hollier L, Gagner M: Laparoscopic release of celiac artery compression syndrome facilitated by laparoscopic ultrasound scanning to confirm restoration of flow. *Journal of vascular surgery* 2000, 32(4):814-817.
- Kohn GP, Bitar RS, Farber MA, Marston WA, Overby DW, Farrell TM: Treatment options and outcomes for celiac artery compression syndrome. *Surgical innovation* 2011, 18(4):338-343.
- Geelkerken RH, van Bockel JH, de Roos WK, Hermans J: Coeliac artery compression syndrome: the effect of decompression. *The British journal of surgery* 1990, 77(7):807-809.
- Riemenschneider T, Kieninger G, Walter E: [Compression syndrome of the celiac trunk]. *Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizin* 1983, 54(8):538-540.
- Szilagyi DE, Rian RL, Elliott JP, Smith RF: The celiac artery compression syndrome: does it exist? *Surgery* 1972, 72(6):849-863.
- Reilly LM, Ammar AD, Stoney RJ, Ehrenfeld WK: Late results following operative repair for celiac artery compression syndrome. *Journal of vascular surgery* 1985, 2(1):79-91.
- Mihai AA, Laws HL, Jander HP: Surgical treatment of the celiac axis compression syndrome. *American journal of surgery* 1977, 133(6):688-691.
- De Cecchis L, Risaliti A, Anania G, Donini A, Terrosu G, Cautero N, Cedolini C: [Dunbar's syndrome: clinical reality or physiopathologic hypothesis?]. *Annali italiani di chirurgia* 1996, 67(4):501-505.
- Scholbach T: Celiac artery compression syndrome in children, adolescents, and young adults: clinical and color duplex sonographic features in a series of 59 cases. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2006, 25(3):299-305.
- Plate G, Eklof B, Vang J: The celiac compression syndrome: myth or reality? *Acta chirurgica Scandinavica* 1981, 147(3):201-203.
- Bech FR: Celiac artery compression syndromes. *The Surgical clinics of North America* 1997, 77(2):409-424.
- Jarvinen O, Laurikka J, Sisto T, Salenius JP, Tarkka MR: Atherosclerosis of the visceral arteries. *VASA Zeitschrift fur Gefasskrankheiten* 1995, 24(1):9-14.
- Kazan V, Qu W, Al-Natour M, Abbas J, Nazzari M: Celiac artery compression syndrome: a radiological finding without clinical symptoms? *Vascular* 2013.
- Holland AJ, Ibach EG: Long-term review of coeliac axis compression syndrome. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 1996, 78(5):470-472.
- Wang X, Impeduglia T, Dubin Z, Dardik H: Celiac revascularization as a requisite for treating the median arcuate ligament syndrome. *Annals of vascular surgery* 2008, 22(4):571-574.
- Sisu AM, Petrescu CI, Cebzan CC, Motoc A, Bolintineanu S, Vaida AM, Niculescu MC, Rusu MC: The adult coeliac ganglion: a morphologic study. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie* 2008, 49(4):491-494.
- Ward EM, Rorie DK, Nauss LA, Bahn RC: The celiac ganglia in man: normal anatomic variations. *Anesthesia and analgesia* 1979, 58(6):461-465.
- Kanayama N, Khatun S, Belayet HM, She L, Terao T: Induction of eclampticlike changes by stimulation of the celiac ganglion in rats. *Hypertension in pregnancy : official journal of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* 1999, 18(3):249-260.
- Greulich WW: [Growth and development of the female pelvis during puberty]. *Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft* 1954:222-234.
- Greulich WW, Thoms H: The Growth and Development of the Pelvis of Individual Girls Before, During, and After Puberty. *The Yale journal of biology and medicine* 1944, 17(1):91-98.
- Chung CY, Park MS, Lee SH, Kong SJ, Lee KM: Kinematic aspects of trunk motion and gender effect in normal adults. *Journal of neuroengineering and rehabilitation* 2010, 7:9.
- Cho SH, Park JM, Kwon OY: Gender differences in three dimensional gait analysis data from 98 healthy Korean adults. *Clinical biomechanics* 2004, 19(2):145-152.

46. Fernand R, Fox DE: Evaluation of lumbar lordosis. A prospective and retrospective study. *Spine* 1985, 10(9):799-803.
47. Lang-Tapia M, Espana-Romero V, Anelo J, Castillo MJ: Differences on spinal curvature in standing position by gender, age and weight status using a noninvasive method. *Journal of applied biomechanics* 2011, 27(2):143-150.
48. Murrie VL, Dixon AK, Hollingworth W, Wilson H, Doyle TA: Lumbar lordosis: study of patients with and without low back pain. *Clinical anatomy* 2003, 16(2):144-147.
49. Lin RM, Jou IM, Yu CY: Lumbar lordosis: normal adults. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 1992, 91(3):329-333.
50. Nourbakhsh MR, Moussavi SJ, Salavati M: Effects of lifestyle and work-related physical activity on the degree of lumbar lordosis and chronic low back pain in a Middle East population. *Journal of spinal disorders* 2001, 14(4):283-292.
51. Murata Y, Utsumi T, Hanaoka E, Takahashi K, Yamagata M, Moriya H: Changes in lumbar lordosis in young patients with low back pain during a 10-year period. *Journal of orthopaedic science: official journal of the Japanese Orthopaedic Association* 2002, 7(6):618-622.
52. Hellsing E, Reigo T, McWilliam J, Spangfort E: Cervical and lumbar lordosis and thoracic kyphosis in 8, 11 and 15-year-old children. *European journal of orthodontics* 1987, 9(2):129-138.
53. Wright JG, Bell D: Lumbosacral joint angles in children. *Journal of pediatric orthopedics* 1991, 11(6):748-751.
54. Giglio CA, Volpon JB: Development and evaluation of thoracic kyphosis and lumbar lordosis during growth. *Journal of children's orthopaedics* 2007, 1(3):187-193.
55. Cil A, Yazici M, Uzumcuoglu A, Kandemir U, Alanay A, Alanay Y, Acaroglu RE, Surat A: The evolution of sagittal segmental alignment of the spine during childhood. *Spine* 2005, 30(1):93-100.
56. Poussa MS, Heliövaara MM, Seitsamo JT, Kononen MH, Hurmerinta KA, Nissinen MJ: Development of spinal posture in a cohort of children from the age of 11 to 22 years. *European spine journal: official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* 2005, 14(8):738-742.
57. Widhe T: Spine: posture, mobility and pain. A longitudinal study from childhood to adolescence. *European spine journal: official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* 2001, 10(2):118-123.
58. Hellsing E, McWilliam J, Reigo T, Spangfort E: The relationship between craniofacial morphology, head posture and spinal curvature in 8, 11 and 15-year-old children. *European journal of orthodontics* 1987, 9(4):254-264.
59. Wendel RG, Crawford ED, Hehman KN: The "nutcracker" phenomenon: an unusual cause for renal varicosities with hematuria. *The Journal of urology* 1980, 123(5):761-763.
60. Shintaku N, Takahashi Y, Akaishi K, Sano A, Kuroda Y: Entrapment of left renal vein in children with orthostatic proteinuria. *Pediatric nephrology* 1990, 4(4):324-327.
61. Rogers A, Beech A, Braithwaite B: Transperitoneal laparoscopic left gonadal vein ligation can be the right treatment option for pelvic congestion symptoms secondary to nutcracker syndrome. *Vascular* 2007, 15(4):238-240.
62. Linares P, Vivas S, Dominguez A, Jorquera F, Munoz F, Espinel J, Herrera A, Olcoz JL: An uncommon association of abdominal vascular compression syndromes: Dumbard and Nutcracker. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2002, 14(10):1151-1153.
63. Peters M, Syed RK, Katz M, Moscona J, Press C, Nijjar V, Bisharat M, Baldwin D: May-Thurner syndrome: a not so uncommon cause of a common condition. *Proceedings* 2012, 25(3):231-233.
64. Gil Martin AR, Carreras Aja M, Arrieta Ardieta I, Labayan Azparren I: Cockett's syndrome, May-Thurner syndrome, or iliac vein compression syndrome. *Radiologia* 2012.
65. Scholbach T: From the nutcracker-phenomenon of the left renal vein to the midline congestion syndrome as a cause of migraine, headache, back and abdominal pain and functional disorders of pelvic organs. *Medical hypotheses* 2007, 68(6):1318-1327.
66. Tulloch AW, Jimenez JC, Lawrence PF, Dutton EP, Moore WS,

- Rigberg DA, Derubertis BG, Quinones-Baldrich WJ: Laparoscopic versus open celiac ganglionectomy in patients with median arcuate ligament syndrome. *Journal of vascular surgery* 2010, 52(5):1283-1289.
67. Baccari P, Civillini E, Dordoni L, Melissano G, Nicoletti R, Chiesa R: Celiac artery compression syndrome managed by laparoscopy. *Journal of vascular surgery* 2009, 50(1):134-139.
68. Lessel J, Rubach K, Marcus M, Naundorf M, Pross M: [Laparoscopic management of celiac artery compression syndrome - case report of a 25-year-old patient]. *Zentralblatt für Chirurgie* 2011, 136(6):616-620.
69. Dordoni L, Tshomba Y, Giacomelli M, Jannello AM, Chiesa R: Celiac artery compression syndrome: successful laparoscopic treatment-a case report. *Vascular and endovascular surgery* 2002, 36(4):317-321.
70. Carbonell AM, Kercher KW, Heniford BT, Matthews BD: Multimedia article. Laparoscopic management of median arcuate ligament syndrome. *Surgical endoscopy* 2005, 19(5):729.
71. Baldassarre E, Torino G, Siani A, Barone M, Valenti G: The laparoscopic approach in the median arcuate ligament syndrome: report of a case. *Swiss medical weekly* 2007, 137(23-24):353-354.
72. Jarry J, Berard X, Ducasse E, Biscay D, Pailler A, Sassoust G, Midy D, Baste JC: [Laparoscopic management of median arcuate ligament syndrome]. *Journal des maladies vasculaires* 2008, 33(1):30-34.
73. Riess KP, Serck L, Gundersen SB, 3rd, Sergi M, Kothari SN: Seconds from disaster: lessons learned from laparoscopic release of the median arcuate ligament. *Surgical endoscopy* 2009, 23(5):1121-1124.
74. Roseborough GS: Laparoscopic management of celiac artery compression syndrome. *Journal of vascular surgery* 2009, 50(1):124-133.
75. Said SM, Zarroug AE, Glivicic P, Shields RC: Pediatric median arcuate ligament syndrome: first report of familial pattern and transperitoneal laparoscopic release. *Journal of pediatric surgery* 2010, 45(12):e17-20.



Mezavant med MMX® teknologi:

- **Kombinerer 3 komponenter for å forsinke og forlenge frisettingen av 5-ASA^{1,2}**
- **Designet for å forlenge tilstedeværelsen av 5-ASA gjennom hele colon^{1,2}**
- **En gang daglig både i akutt- og vedlikeholdsbehandling – og med høyest 5-ASA mengde pr. tablett³**

Mezavant «Shire»

Antinflammatorisk middel. ATC-nr.: A07E C02

ENTERODEPOTTABLETTER 1200 mg: Hver enterodepottablett inneholder: Mesalazin 1200 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).

Indikasjoner: For induksjon av klinisk og endoskopisk remisjon hos pasienter med mild til moderat aktiv ulcerøs kolitt. For opprettholdelse av remisjonen.

Dosering: Indusere remisjon: Voksne, inkl. eldre: 2,4-4,8 g (2-4 tabletter) 1 gang daglig. Den høyeste dosen på 4,8 g/dag anbefales ved manglende respons på lavere doser. Når den høyeste dosen (4,8 g/dag) brukes, må behandlingseffekten vurderes etter 8 uker. Opprettholde remisjonen: Voksne, inkl. eldre: 2,4 g (2 tabletter) 1 gang daglig.

Barn og ungdom <18 år: Preparatet anbefales ikke pga. manglende sikkerhets- og effektdata.

Administrering: Ta oralt 1 gang daglig, fortrinnsvis med mat. Må ikke knuses eller tygges

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene eller salisylater. Alvorlig nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon (GFR <30 ml/minutt/1,73 m²).

Forsiktighetsregler: Brukes med forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon eller mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Nyrefunksjonen bør undersøkes før behandlingsstart, og deretter minst 2 ganger i året under behandlingen. Pasienter med kronisk nedsatt lungfunksjon, spesielt astma, er utsatt for overfølsomhetsreaksjoner og må overvåkes nøye. Ved uforklarlig blødning, blåmerker, purpura, anemi, feber eller sår hals, bør det foretas hematologiske undersøkelser. Ved mistanke om eller ved påvist blodtrykkssjokk, bør behandlingen avbrytes. Forsiktighet utvises ved forskrivning til pasienter predisponert for å utvikle kardiale overfølsomhetsreaksjoner (myo- eller perikarditt). Ved mistanke om slike overfølsomhetsreaksjoner, må ikke mesalazin introduseres på nytt. Hvis det ved symptomer som kramppe, akutt magesmerter og blodig diaré, feber og og til, hodepine og utslett, er mistanke om akutt intoleranssyndrom, avbrytes behandlingen omgående og mesalazin introduseres ikke på nytt. Bør gis med forsiktighet ved sulfasalazinallergi, pga. krysssensitivitet. Organisk eller funksjonell obstruksjon i øvre del av mage-tarmkanalen kan forsinke effekten. Økte leverenzymnivåer er rapportert ved bruk av mesalazin, og ta derfor forholdsregler ved bruk av mesalazin ved nedsatt leverfunksjon. Organisk eller funksjonell obstruksjon i øvre del av mage-tarmkanalen kan gi forsinket effekt av preparatet. **Interaksjoner:** Samtidig bruk av andre nefrotoksiske legemidler, inkl. NSAIDs og azatioprin, kan øke risikoen for ugunstige nyrereaksjoner. Hos pasienter som tar azatioprin eller 6-merkaptopurin kan samtidig bruk av mesalazin øke risikoen for blodtrykkssjokk. Administrering med antikoagulantia av kumarintype, f.eks. warfarin, kan føre til redusert antikoagulasjon. Protrombintid bør overvåkes nøye dersom kombinasjonen er nødvendig. **Graviditet/Amning:** Overgang i placent: Passerer, men gir langt lavere konsentrasjoner i fosteret enn ved terapeutisk bruk hos voksne. Dyrestudier indikerer ikke skadelige effekter mht. graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Begrenset erfaring ved graviditet indikerer at det ikke er økt risiko for misdannelser, men mesalazin må kun brukes ved graviditet når tydelig indikert. Forsiktighet må utvises ved høy dose. **Overgang i morsmelk:** Går over i lave konsentrasjoner. Acetylt mesalazin utskilles i høyere konsentrasjoner. Forsiktighet må utvises ved amning, og kun brukes hvis fordelene oppveier risikoene. Akutt diaré er rapportert sporadisk hos diende spedbarn. **Bivirkninger:** De hyppigst rapporterte bivirkningene i den samlede sikkerhetsanalysen fra kliniske studier med ulcerøs kolittpasienter, var hodepine, magesmerter og kvalme. **Vanlige (> 1/100 til <1/10):** Gastrointestinale: Abdominal distensjon, abdominalsmerter, diaré, dyspepsi, oppkast, flatulens, kvalme. Hjerte/kar: Hypertensjon. Hud: Kløe, utslett. Lever/galle: Leverfunksjonsforstyrrelser (f.eks. ALAT, ASAT, bilirubin). Muskel-skjelettsystemet: Artralgi forbundet med myalg, ryggsmerte. Nevrologiske: Hodepine. Øvrige: Asteni, pyreksi. **Mindre vanlige (> 1/1000 til <1/100):** Blod/lymfe: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Kolitt, pankreatitt, rektalpolyp. Hjerte/kar: Takykardi, hypotensjon. Lufteveier: Faryngeal smerte. Nevrologiske: Svimmelhet, søvnighet, tremor. Øre: Øresmerter. Hud: Akne, alopesi, urticaria. Øvrige: Ansiktsødem, tretthet. **Ukjent/frekvens for mesalazinformuleringer generelt:** Blod/lymfe: Agranulocytose, aplastisk anemi, leukopeni, nøytropeni, pancytopeni. Hjerte/kar: Myokarditt, perikarditt. Hud: Angioedem. Lever/galle: Hepattitt, gallestein. Lufteveier: Overfølsomhetspneumonitt (inkl. interstisiell pneumonitt, allergisk alveolitt, eosinofil pneumonitt), bronkospasme. Muskel-skjelettsystemet: Systemisk lupus erythematosuslignende syndrom. Nevrologiske: Nevropati. Nyre/urineveier: Interstisiell nefritt, nefrotisk syndrom.

Egenskaper: **Klassifisering:** Mesalazin (5-aminosalisylsyre) til behandling av inflammatorisk tarmsykdom. **Virkningsmekanisme:** Virkningsmekanismen er ikke helt klarlagt, men anses å være en lokal antiinflammatorisk effekt på epitelceller i colon. Slimhinneproduksjon av arakidonsyremetabolitter både via cyklooxygenase- (COX) og lipoksygenasesystemet, er økt ved kronisk inflammatorisk tarmsykdom. Det er mulig at mesalazin reduserer inflammasjonen ved å hemme COX og dermed prostaglandinproduksjonen i colon. Mesalazin har potensiale til å hemme aktivering av nukleær-faktor kappa B og dermed dannelse av viktige proinflammatoriske cytokiner. Det er foreslått at hemming av nukleære PPAR γ -reseptorer (v-form av peroksisomproliferatoraktiverende reseptorer) kan være involvert ved ulcerøs kolitt. PPAR γ reseptoragonister har vist effekt ved ulcerøs kolitt, og det er holdpunkter for at mesalazins virkningsmekanisme kan være mediert via PPAR γ -reseptorer. **Absorpsjon:** Ca. 21-22% av dosen absorberes når tatt sammen med mat. Maks. plasmakonsentrasjon innen 8 timer. Steady state nås etter 2 dager. **Proteinbinding:** Mesalazin: 43%. Acetylt metabollitt: 78-83%. **Fordeling:** Enterodepottablettene oppløses i pH 7 som muliggjør langvarig frigivelse i hele tarmkanalen og begrenset systemisk absorpsjon. **Halveringstid:** Mesalazin: Ca. 7-9 timer. Acetylt metabollitt: 8-12 timer. Lengre halveringstid enn vanlig pga. begrenset absorpsjonsgrad som resultat av forlenget utslætningsprofil for enterodepottablett. **Metabolisme:** Acetylering skjer i tarmveggen i colon og i leveren. Metabolitten er farmakologisk inaktiv. **Utskillelse:** Absorbert mesalazin utskilles hovedsakelig i urin etter acetylering. Uabsorbert i feces.

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares ved høyst 25°C. **Pakninger og priser:** 60 stk.1 (blister) kr. 588,40 **Refusjon:** Se A07E C02_71 Refusjonslisten. **Sist endret:** 22.05.2012

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



Transabdominal ultralyd som ledd i endoskopisk sekretintest

av Trond Engjom, Haukeland sykehus



Ultralydmålinger av sekretinstimulert dilatasjon i pankreasgangen ble validert i testing av eksokrin pankreasfunksjon i flere studier på 80-tallet (1;2). Disse studiene viste redusert dilatasjon av pankreasgangen etter sekretinstimulering hos pasienter med kronisk pankreatitt. Det ble også antydnet at pasienter med pankreas divisum eller annen distal pankreasobstruksjon hadde forlenget og øket dilatasjon i pankreasgangen. God fremstilling av pankreasgangen med 80-tallets ultralydteknologi var en krevende øvelse, og til tross for lovende resultater, ble ikke metoden tatt i bruk i daglig klinikk.

Eksokrin pankreasfunksjonstesting gjøres i dag oftest ved bruk av fekal elastase. Denne metoden er enkel, billig og vanligvis god nok, men på grunn av metodens svakheter er det i enkelte tilfeller behov for direkte testing av eksokrin pankreasfunksjon som supplement til elastase. Også her er de eksisterende metoder

krevende både for pasient og undersøker, derfor har pankreasgruppen i Bergen etablert en kort, konsentrasjonsbasert endoskopisk sekretintest som brukes i andrelinjeutredning der en har behov for å skille primær fra sekundær pankreassvikt eller ønsker å påvise tidlig pankreassvikt (3). Svakheten ved forkortet oppsamling av pankreassekret, er at dette ikke gir noen kvantitativ oversikt over volum og enzymsekresjon ved pankreassekresjon. Denne komponenten i eksokrin pankreassvikt er spesielt relevant ved testing av CFTR-relatert pankreassvikt (cystisk fibrose), der det er hevdet at korte, konsentrasjonsbaserte tester underestimerer eksokrin pankreasfunksjon (4).

Sekretinstimulert MRCP er godt validert som et estimat på volumkomponenten i pankreassvikt. Denne metoden er etablert som forskningsverktøy både i Bergen og Oslo. Her ser en på flere parametere; både tidlig væskeflyt i periduktalt pankreasvev, dilatasjon av pankreasgangen og duodenal væskefylning er relevant (5;6).

I Bergen er det ved Nasjonalt senter for ultralyd i gastroenterologien god tilgang på ultralydkompetanse og teknologi på endoskopilaben. Derfor er bruk av ultralyd i stedet for MR-teknologi naturlig. Dette er bakgrunnen for at vi har revitalisert sekretinstimulert ultralyd som del av direkte pankreasfunksjonstesting. Vi har satt opp en metode der sekretinstimulert ultralyd og endoskopisk test gjøres i samme seanse. Figur 1 viser hvordan ultralyd er passet inn i den direkte pankreasfunksjonstesten.

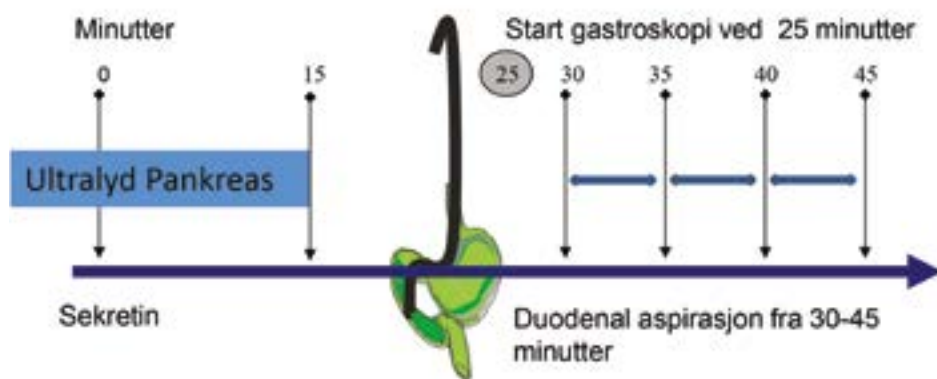
Vi har de siste 3 år gjennomført over 200 kombinerte ultralyd- og endoskopiske sekretintester. Vår metode

for sekretinstimulert endoskopisk korttest for eksokrin pankreasfunksjon er publisert eller under publisering i flere pasientgrupper (3;5). Erfaringene med å innlemme ultralyd i testen er gode. Resultatene er under publisering og kan derfor ikke omtales i detalj i denne artikkelen, men vi kan beskrive noen trender. Estimerer på volum av sekretinstimulert pankreassekresjon med ultralyd korrelerer til eksokrin funksjon i pasientgrupper der volumtap i sekresjon utgjør en klinisk relevant del av pankreassvikten. Vi ser i motsetning til de tidligere publiserte studier at målinger på pankreasgangen ikke er den beste parameteren. Tilbakegangen i dilatasjon etter at distal sphincter i pankreasgangen åpnes og gangen tømmes til duodenum, gjør at effekten er kortvarig. I tillegg er de absolutte endringer

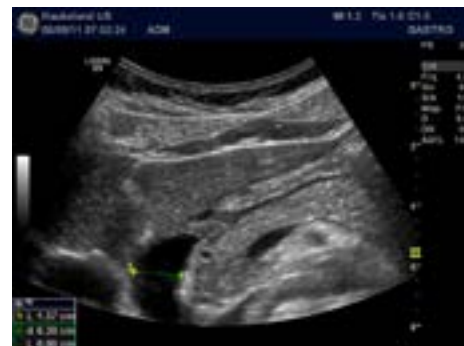


Figur 2: Bildet viser en tydelig fremstilling av pankreasgangen etter sekretinstimulering. Væske i pankreasgangen kommer allerede første minutt etter stimulering. Gangen utvides og overgangsekket blir tydeligere slik at en får god fremstilling av eventuelle gangforandringer. Effekten er kortvarig og gangen faller tilbake når Sphincter Oddi relaxerer.

Sekretinstimulert ultralyd pankreas



Figur 1: Figuren fremstiller prosedyren sekretinstimulert ultralyd og endoskopisk korttest. Ultralyd gjøres før, og gjentas de første 15 minutter etter sekretinstimulering. Etter 25 minutter starter gastroskopi og det samles duodenalsaft fra 30 til 45 minutter etter sekretinstimulering.



Figur 3: Fra ca 5 minutter etter sekretin stimulering fylles pars descendens duodeni med væske. Effekten vedvarer mot slutten av testen, men fordi væsken går videre ned i duodenum når væskemengden i duodenum et platå etter ca 10-15 minutter. Pasienter med duktalsvikt, for eksempel ved cystisk fibrose, skiller seg ut ved at væskefylningen i pars descendens duodeni er sparsom.

i gangdiameter så vidt små, at resultatene viser stor variabilitet. Imidlertid bedrer sekretinstimulering også ved ultralyd fremstillingen av pankreasgangen. Figur 2 viser en pankreas med tydelig pankreasgang (pil) etter sekretinstimulering. I vårt materiale er måling av duodenal væskefylting et mer robust mål som kan relateres til både oppsamlet volum ved endoskopisk test og eksokrin pankreasfunksjon bedømt ved duodenal bikarbonatkonsentrasjon og fekal elastase. Også her ser vi at etiologi for pankreassvikten spiller en rolle for hvor stor del av svikten som utgjøres av volumtap i sekresjonen. Eksempelvis viser cystisk fibrose (CF)-pasienter en tydeligere volumsvikt enn kronisk pankreatitt-pasienter. I hvor stor grad dette kan relateres til grad av eksokrin svikt heller enn etiologi gjenstår å se. Figur 3 viser fremstilling av en godt væskefylt duodenum hos en CF-pasient.

Sekretinstimulert MRCP er sannsynligvis fortsatt et mer presist mål på volumoutput i og med at væsken

kan følges lengre distalt i tynntarmen, og en har mulighet for tredimensjonal volumfremstilling i langt større grad enn ved vår metode. Imidlertid gjør MR-tilgang og kostnader at det er god grunn til å vurdere en ultralydvariant av metoden. Validering av sekretin-UL mot sekretin-MRCP er under arbeid. Styrken i funksjonelle ultralydmetoder er mulighet til live observasjon av en relevant fysiologisk effekt i god tidsoppløsning. I fremtiden kan metoden forbedres ved å legge til en tredimensjonal ultralydanalyse.

Foreløpig er sekretinstimulert ultralyd en forskningsmetode. Der en har behov for en direkte test gir den korte endoskopiske sekretintesten mange svar. Timingen av testen, der endoskopi starter først 25 minutter etter sekretinstimulering, gir god mulighet for å gjøre ultralyd først. Dette gir god oversikt over de parenkym forandringer som følger forskjellige pankreassykdommer, og operatøren får en god fingerspissfølelse med hva som skjer i pankreas etter sekretinstimulering ■

Reference List

- (1) Bolondi L, Li BS, Gaiani S, Santi V, Gullo L, Barbara L. Impaired response of main pancreatic duct to secretin stimulation in early chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1989 Jun;34(6):834-40.
- (2) Glaser J. Clinical perspectives of a sonographic secretin test. *Z Gastroenterol* 1997 Jul;35(7):579-83.
- (3) Erchinger F, Engjom T, Tjora E, Hoem D, Hausken T, Gilja OH, et al. Quantification of Pancreatic Function Using a Clinically Feasible Short Endoscopic Secretin Test. *Pancreas* 2013 Aug 5.
- (4) Schibli S, Corey M, Gaskin KJ, Ellis L, Durie PR. Towards the ideal quantitative pancreatic function test: analysis of test variables that influence validity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 Jan;4(1):90-7.
- (5) Tjora E, Wathle G, Erchinger F, Engjom T, Molven A, Aksnes L, et al. Exocrine pancreatic function in hepatocyte nuclear factor 1beta-maturity-onset diabetes of the young (HNF1B-MODY) is only moderately reduced: compensatory hypersecretion from a hypoplastic pancreas. *Diabet Med* 2013 Aug;30(8):946-55.
- (6) Wathle GK, Tjora E, Ersland L, Dimcevski G, Salvesen OO, Molven A, et al. Assessment of exocrine pancreatic function by secretin-stimulated magnetic resonance cholangiopancreatography and diffusion-weighted imaging in healthy controls. *J Magn Reson Imaging* 2013 May 6.

PSC Update Forum

Place:	Copenhagen, Denmark
Date:	February 19, 2014
Time:	13:00-15:30
Organisation:	SciCom in collaboration with IPSCSG
Target audience:	Physicians, Surgeons, Paediatricians, Scientists
Registration:	Online registration at www.ecco-ibd.eu/ecco14 Please register in advance, no onsite registration possible (registration deadline: February 3, 2014)
ECCO Membership:	Regular/Y-ECCO/IBD nurse Membership 2014
Registration fee:	EUR 80.- (half price for Y-ECCO and IBD nurse Members) – incl. 25% Danish VAT



For further information please contact the ECCO Office at ecco@ecco-ibd.eu.

Wednesday, February 19, 2014

Preliminary programme overview (as of September 3, 2013) – PSC Update Forum

13:00 - 15:30	PSC Update Forum Martti Färkkilä, Helsinki, Finland Tom Hemming Karlsen, Oslo, Norway
13:00 - 13:05	Welcome and introduction Martti Färkkilä, Helsinki, Finland
13:05 - 13:30	Liver disease in IBD – Update on diagnosis, therapies and follow-up Gideon Hirschfield, Birmingham, United Kingdom
13:30 - 14:00	PSC associated malignancies – Pre- and post-transplant implications for patient management Cyriel Ponsioen, Amsterdam, The Netherlands
14:00 - 14:30	Immune regulation in PSC – Where are the potential treatment targets? Espen Melum, Oslo, Norway
14:30 - 15:00	Bile acid therapy in PSC – Relevance and opportunities for novel treatment options Michael Trauner, Vienna, Austria
15:00 - 15:25	The gut-liver axis in PSC – More than a “leaky gut”? Herbert Tilg, Innsbruck, Austria
15:25 - 15:30	Closing remarks Tom Hemming Karlsen, Oslo, Norway



Transabdominal og endoskopisk ultralyd ved kronisk pankreatitt

av Roald Flesland Havre og Georg Dimcevski, Medisinske Avdeling, Gastroenterologisk seksjon, Haukeland Universitetssykehus, Bergen.

Kronisk pankreatitt

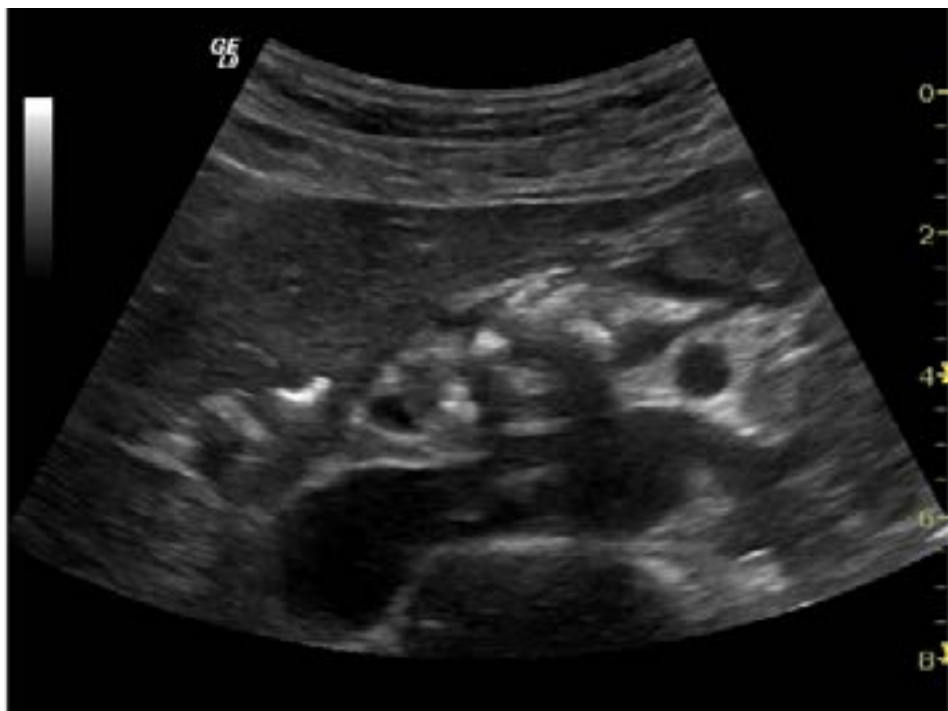
Ultralydundersøkelse av pankreas, lever og galleveier er ofte første bildemodalitet som anvendes ved diagnostisk undersøkelse av abdomen. Pankreas hode og kropp kan som oftest visualiseres hos de fleste pasienter mens halen av pancreas kan være utfordrende å fremstille transabdominalt pga. liten relativ størrelse og den retroperitoneale beliggenhet. Hele kjertelen kan variere i størrelse og utseende. Kroppshabitus, overliggende tarmgasser og fedme er de hyppigste begrensninger i å få godt innsyn. Den billediagnostiske kvaliteten av ultralyd har bedret seg betydelig gjennom den teknologiske utviklingen, og dermed den kliniske nytten.

Sonoanatomien

Ved ultralydundersøkelse av pankreas evalueres anatomiske landemerker, størrelsen av bukspyttkjertelen, dens ekkogenitet samt bukspyttkjertelens kanal (MPD). Ekkogeniteten i en normal bukspyttkjertelen er lik eller noe mer hyperekkogen i forhold til normalt levervev, og kjennetegnes ved et relativt homogent "salt og pepper-mønster". Et typisk trekk er at dorsale del av pankreashodet, ofte omtalt som "ventrale anlage" etter det embryologiske opphavet, fremstår som mørkere (mer hypoeekkisk) enn resten av kjertelen. Ofte er ekkogeniteten bukspyttkjertel økende med alderen. Lipomatose, økt fettinnhold i bukspyttkjertelen og reduksjon i kjertelens størrelse tiltar med økende alder, men kan også bli funnet i pasienter med cystisk fibrose, kronisk pankreatitt, enkelte typer av diabetes og andre sykdommer.

Ultralyd ved kronisk pankreatitt

Ultrasonografiske funn ved kronisk pankreatitt (KP) reflekterer sykdommens utvikling der de patologiske forandringer varierer med sykdoms progresjonen. Uttalt pankreatittforandringer som ledd i en kronisk pankreatitt, med residiverende anfall av akutte inflammatoriske episoder med interstitiell ødem, nekrose og evt. blødning i pankreasvev og væskeansamlinger kan avbildes med UL eller andre billedmodaliteter. Fokal pankreatitt i pankreashodet ved KP ses som en hypoeekkisk masse som kan være vanskelig å skille fra en svulst med tradisjonell UL og andre billedmodaliteter. Utfordringen ved kronisk pankreatitt er å finne billediagnostiske holdepunkter for diagnosen på et tidlig stadium før irreversible morfologiske forandringer har oppstått og gjort prognosen verre. Det er her ultrasonografi kan ha fordeler fremfor CT eller MRI. Moderat til alvorlig KP er lett gjenkjennelig på grunn av typiske funn. Det ses ofte fibrotiske hyperekkiske og hypoeekkiske fokale betennelsesregioner i form av varierende grovt inhomogent ekkomønster. Fibrose og fettinfiltrasjon gir ofte økt ekkogeniteten ved KP. Disse funn er ikke spesifikke og kan også ses ved økt fettinfiltrasjon hos eldre og overvektige personer. Hyperekkiske foci med stenskygge dvs. kalk i vev



Figur 1. Klassiske tegn på avansert kronisk pankreatitt: duktal dilatasjon i et atrofisk organ med skarpe, uregelmessige konturer, forkalkninger og små cyster. (G. Dimcevski).

eller intraduktalt er diagnostisk. Dilatert pankreas gang (> 2 mm i diameter, >3 hos eldre), kalibervariasjon, og irregular gang ses ved ca 70 %. Denne lavt rapporterte sensitivitetskyldessannsynligvis begrensede forandringer i pankreas ved tidlig og moderat KP. En liten atrofisk kjertel med fokale forandringer og parenkymal heterogenitet ses ved avanserte stadier. Fig 1. Pseudocyster ses ofte og kan i sjelde tilfeller forårsake benign ductal obstruksjon i pankreasgangen. Det er en daglig diagnostisk utfordring å skille mellom disse benigne cyster og andre solide eller cystiske lesjoner som kan ha et malignitetspotensiale [1].

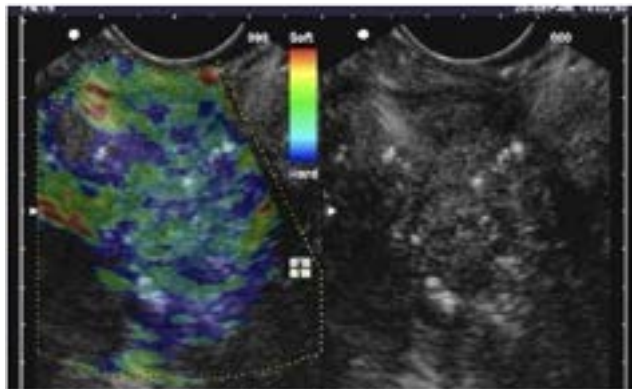
EUS ved kronisk pankreatitt

Endoskopisk ultrasonografi utføres med et ekkoskopi med radiell eller lineær probe. Disse instrumentene gir mulighet for å avbilde hele pankreas kjertelen uavhengig av om det er mellomliggende tarm eller underhudsfett ved transabdominal undersøkelse. Pga. nærhet til organet og høyere ultralydfrekvens, har det vært mulig å avbilde flere detaljer i bukspyttkjertelen med EUS. Det har vært utarbeidet EUS funn som er forenlige med KP. Disse er gruppert i parenchymforandringer og gangforandringer: Klassiske forandringer omfatter: forkalkninger (stein) i pankreasgangen, hyperekkiske vegger i pankreasgangen, variasjon i gangens kaliber, synlige sideganger. Parenkymforandringene omfatter:

Lobulering med eller uten "honeycombing", parenkym med hyperekkiske områder med eller uten skygge, ekkogene drag og cyster. Med Rosemont-klassifikasjonen som ble introdusert i 2009 ble det innført en vektning av EUS-funn som Major A, Major B og Minor B kriterier og fire nivåer av diagnostisk sannsynlighet ble basert på tilstedeværelse av ulike kombinasjoner av disse funn, der major kriteriene talte tungt. Klassifikasjonen var basert på >2/3 konsensus blant eksperter og motivasjonen var å lage en felles terminologi og signifikans av EUS funn ved KP [2]. Denne klassifiseringen har vært benyttet i noen studier der man har sammenlignet Rosemont klassifisering med "klassiske kriterier". I en multisenterstudie vurderte eksperter på EUS 50 videoer av EUS-opptak av KP pasienter. Interobservatør enighet økte fra Kappa 0.54 til 0.65 ved bruk av Rosemont skåring, men forskjellen var ikke signifikant [3].

Ultralyd kombinert med eksokrin pankreastest

Funksjonelle eksokrine tester er det eneste alternativet for å diagnostisere kronisk pankreatitt uten synlige morfologiske forandringer. Vi har utviklet en endoskopisk Secretin-basert test som kan kombineres med abdominal ultralyd for å kartlegge eventuelle morfologiske endringer eller evt. patologiske forandringer i bukspyttkjertelen [4]. KP kan være uten synlige morfo-



Figur 2. Høyre: EUS bilde av kronisk pankreatitt med varierende ekkogenisitet, hyperekkiske områder uten skygge, stranding. Til venstre elastografibilde i tilsvarende plan med økt vevshardhet (blå farge) og "honeycombing". (R.F.Havre).

logiske forandringer og kan presentere seg med svære daglige abdominale smerter og eksokrin insuffisiens. En studie sammenliknet funn ved EUS med en test av endoskopisk pankreas funksjonstest (ePFT) ved å måle topp bikarbonat konsentrasjon etter sekretinstimulering. Tilstedeværelse av $\geq 4/9$ EUS kriterier og bikarbonat konsentrasjon i aspirert duodenaljuice <80 mM ble definert som patologisk. EUS hadde god korrelasjon med fibrose $r=0.72$ og med ePFT $r=0.57$. For EUS var sensitiviteten for å diagnostisere KP 0.84% og spesifisiteten 100%. For ePFT var sensitiviteten 0.86% og spesifisiteten 67%. Ved å kombinere de to metodene, fikk man en sensitivitet på 100% i det aktuelle pasientmaterialet [5]. I prinsippet er de de same ultrasonografiske forandringer some r tilstede ved ekstern ultrasonografi som ved EUS, men det er ikke i same grad gjort validering av transabdominal ultrasonografi.

Kontrastforsterket ultrasonografi

Ved dannelse av fokale lesjoner ved KP kan de ultrasonografiske funn ofte likne hverandre ved ulike etiologier. Samtidig vet vi at pasienter med KP har en øket risiko for å utvikle carcinomer. Det kan være umulig å fastslå om en hypoeokisk lesjon er et resultat av inflammasjon eller av neoplastisk natur. Begge kan fremstå med homogen eller inhomogen hypoeokisk ekkot mer eller mindre velavgrenset. I slike tilfeller vil påfølgende bruk av kontrastforsterket ultrasonografi (CEUS) kunne være svært nyttig, der det vaskulære mønster visualiseres og kan som oftest differensiere lesjonen. Innføringen av CEUS og dens evne til å skille mellom avaskulært vev som i cyster og abscesser eller hypervaskulært vev som ved inflammasjon ved akutt pankreatitt og i nevroendokrine svulster, mens adenocarcinomer gir tidlig utvasking av kontrast. Dette øker mulighetene for bedre billedbasert UL diagnostikk og sidestiller på mange måter UL med CT, ved akseptable sonografiske forhold. CEUS kan nå også kombineres med endoskopisk ultrasonografi. Dette gir muligheter for å ta i bruk også elastografi og fin-nålsaspirasjon ved behov i løpet av samme undersøkelse ■

Referanser

- Erchinger F, Dimcevski G, Engjom T, Gilja OH. Transabdominal Ultrasonography of the Pancreas-Basic and New Aspects. Imaging Med 2011;3:411-422
- Catalano MF, Sahai A, Levy M, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. Gastrointest Endosc 2009;69:1251-1261
- Stevens T, Lopez R, Adler DG, et al. Multicenter comparison of the interobserver agreement of standard EUS scoring and Rosemont classification scoring for diagnosis of chronic pancreatitis. Gastrointest Endosc 2010;71:519-526
- Erchinger F, Engjom T, Tjora E, et al. Quantification of pancreatic function using a clinically feasible short endoscopic secretin test. Pancreas 2013;42:1101-1106
- Albashir S, Bronner MP, Parsi MA, Walsh RM, Stevens T. Endoscopic ultrasound, secretin endoscopic pancreatic function test, and histology: correlation in chronic pancreatitis. Am J Gastroenterol 2010;105:2498-2503

Asacol® «Tillotts»

Antiinflammatorisk middel. ATC-nr.: A07E C02

ENTEROTABLETTER 400 mg og 800 mg: Hver enterotablett inneholder: Mesalazin. 400 mg, resp. 800 mg, lactos. mono-hydr., const. et color q.s. Fargestoff: Gult og rødt jernoksid (E 172).

REKTALVÆSKE, suspensjon 1 g/100 ml: Hver flaske inneholder: Mesalazin. 1 g, xanthan. gum., natr. metabisulf. (E 223), natr. benz. (E 211), aqua purif. ad 100 ml.

STIKKPILLER 500 mg: Hver stikkpille inneholder: Mesalazin. 500 mg, adeps solid. q.s.

Indikasjoner: Enterotabletter: Ulcerøs kolitt. Crohns sykdom og proktosigmoiditt 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: Ulcerøs proktitt hos pasienter som ikke tåler sulfasalazin.

Dosering: Ulcerøs kolitt hos voksne: Enterotabletter: Dosering bør tilpasses sykdommens alvorlighetsgrad og toleranse. Vedlikeholdsbehandling: 1600-2400 mg 1 gang per dag eller fordelt på 2-3 doser. Ved forverring kan dosen økes til 4800 mg fordelt på 2-3 doser. Crohns sykdom og proktosigmoiditt hos voksne: Enterotabletter: Dosering bør tilpasses sykdommens alvorlighetsgrad og toleranse. Vedlikeholdsbehandling: 1600-2400 mg/dag fordelt på 2-3 doser. Ved forverring kan dosen økes til 4800 mg fordelt på 2-3 doser. Ulcerøs kolitt, Crohns sykdom og proktosigmoiditt hos barn ≥ 6 år: Enterotabletter: Dosering bør tilpasses sykdommens alvorlighetsgrad og toleranse. Det finnes bare begrenset dokumentasjon for effekt på barn (6-18 år). Aktiv sykdom: Skal besluttes individuelt, startdose er 30-50 mg/kg/dag i delte doser. Maks. dose: 75 mg/kg/dag i delte doser. Totaldose bør ikke overskride 4 g/dag. Vedlikeholdsbehandling: Skal besluttes individuelt, startdose er 15-30 mg/kg/dag i delte doser. Totaldose bør ikke overskride 2 g/dag. Det anbefales vanligvis at halv vaksedose gis til barn med kroppsvekt ≤ 40 kg og normal vaksedose til barn >40 kg.

Ulcerøs proktosigmoiditt hos voksne: Rektalvæske: Et klyster, à 100 ml rektalvæske, gis hver kveld før sengetid. Dosen bør beholdes i tarmen i 8 timer. Behandlings varighet er vanligvis 3-6 uker, men avhenger av symptomer og sigmoidoskopiske funn. Ulcerøs proktosigmoiditt hos barn: Rektalvæske: Det er liten erfaring og bare begrenset dokumentasjon for effekt på barn. Ulcerøs proktitt hos voksne: Stikkpiller: Normaldose er 1 stikkpille 2 ganger pr. døgn, som kan økes til 3 ganger daglig ved vanskelige tilfeller eller ved forverring av sykdommen. Ulcerøs proktitt hos barn: Stikkpiller: Det er liten erfaring og bare begrenset dokumentasjon for effekt på barn. Spesielle pasientgrupper: Ned-satt leverfunksjon: Forsiktighet anbefales ved svekket leverfunksjon. Alvorlig nedsatt leverfunksjon er kontraindisert. Nedsatt nyrefunksjon: Bør ikke benyttes ved svekket nyrefunksjon, se Forsiktighetsregler. Alvorlig nedsatt nyrefunksjon er kontraindisert. Administrering: Enterotabletter: Skal svelges hele. Rektalvæske: Innføres i endetarmen. Stikkpiller: Følg bruksanvisning i pakningsvedlegg.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene eller for salisylater. Alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Stikkpiller og rektalvæske: Økt blødningsstendens. Akutt duodenal- og ventrikelsår. **Forsiktighetsregler:** Mesalazinindusert nyretoksisitet bør vurderes, dersom nyrefunksjonen svekkes under behandlingen. Blodprøver (differensialtelling av leukocytter, leverfunksjonsparametre, som f.eks. ALAT eller ASAT, serumkreatinin) og urinstatus bør fastslås både før og under behandling, etter vurdering av behandlende lege. Oppfølgningstester anbefales 14 dager etter påbegynt behandling, deretter 2-3 tester med 4-ukers intervall. Oppfølgningstester hver 3. måned ved normale funn. Umiddelbar testing ved tegn på svekket lever- eller nyrefunksjon. Ved langtidsbehandling bør nyrefunksjonen kontrolleres regelmessig. Pasienter med pulmonær sykdom, spesielt astma, bør følges opp nøye under behandlingen. Pasienter som har opplevd bivirkninger ved bruk av sulfasalazin bør være under nøye medisinsk oppfølging ved oppstart av mesalazinbehandling. Behandlingen bør avsluttes umiddelbart dersom mesalazin gir akutte intoleransreaksjoner slik som magekramper, akutte magesmerter, feber, alvorlig hodepine og utslett. **Interaksjoner:** Ingen spesifikke interaksjonsstudier. Ved samtidig behandling med azatioprin, 6-merkaptopurin eller tioguanin, bør det tas hensyn til mulig økning i myelosuppressive effekter av azatioprin, 6-merkaptopurin eller tioguanin. Mesalazin reduserer muligens warfarins antikoagulerende effekt. Enterotabletter: Bør ikke tas sammen med laktulose eller andre midler med pH-nedsattende effekt på tykktarmen, ettersom enterotablettenes oppløsning kan påvirkes. Rektalvæske og stikkpiller: Interaksjon med følgende legemidler kan ikke utelukkes: Kumarin, probenecid, sulfonyleurea-antidiabetika, spirinolaktone og furosemid.

Graviditet, amming og fertilitet: Graviditet: Ingen adekvate data fra bruk til gravide. Data fra et begrenset antall eksponerte gravide indikerer likevel ingen bivirkninger hos den gravide, hos fosteret eller det nyfødte barnet. Ingen tilgjengelige relevante epidemiologiske data. Nyresvikt hos nyfødt er rapportert i et enkelt tilfelle, etter langtidsbruk av høye mesalazindoser (2-4 g, oralt). Dyrestudier med oral mesalazin indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter mht. graviditet, embryo/fosterutvikling, fødsel eller utvikling etter fødsel. Bør bare benyttes under graviditet dersom mulig fordel oppveier mulig risiko. Amming: N-acetyl-5-aminosalisylsyre og i mindre grad mesalazin skilles ut i morsmelk. Begrenset erfaring med amming. Overfølsomhetsreaksjoner, f.eks. diaré hos spedbarn, kan ikke utelukkes. Bør bare benyttes under amming dersom mulig fordel oppveier mulig risiko. Hvis spedbarn utvikler diaré, bør ammingen avbrytes.

Bivirkninger: Vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$): Hud: Urticaria, eksantem. Øvrige: Lokal irritasjon i endetarmen ved rektal applikasjon. Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$): Hud: Pruritus, dermatitt, fotosensibiliseringsreaksjoner. Sjeldne ($\geq 1/10000$ til $<1/1000$): Blod/lymfe: Hemolytisk anemi. Gastrointestinale: Magesmerter, diaré, luftplager, kvalme, oppkast. Hjerte/kar: Myokarditt, perikarditt. Hud: Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom. Lufteveier: Pleuritt. Muskel-skjelettsystemet: Muskelkramper. Nevrologiske: Hodepine, svimmelhet. Øvrige: Brystsmerter, tretthet/letargi. Svært sjeldne ($<1/10000$): Blod/lymfe: Endrede blodverdier (aplastisk anemi, agranulocytose, pancytopeni, nøytropeni, leukopeni og trombocytopeni). Gastrointestinale: Akutt pankreatitt. Hud: Alopesi. Immunsystemet: Overfølsomhetsreaksjoner som f.eks. allergisk eksantem, legemiddelfeber, lupus erythematosus-syndrom, pankolitt. Kjønnsganer/bryst: Oligosperm (reversibel). Lever/galle: Endringer i leverfunksjonsparametre (økning i transaminaser og kolestaseparametre), hepatitt, kolestatisk hepatitt. Lufteveier: Allergiske og fibrotiske lungereaksjoner (inkl. dyspné, hoste, bronkospasme, alveolitt, pulmonær eosinofili, lungeinfiltasjon, pneumonitt). Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, myalgi. Nevrologiske: Perifer nevropati. Nyre/urinveier: Svekket nyrefunksjon inkl. akutt og kronisk interstitiell nefritt og nyresvikt.

Overdosering/Forgiftning: Symptomer: Begrenset med data om overdosering (f.eks. selvmordforsøk ved høye orale mesalazindoser), men det er ikke sett tegn på nyre- eller levertoksisitet. Behandling: Intet spesifikt antidot. Symptomatisk og støttende. Se Giftinformasjonens anbefalinger A07E C02 side 40 d i Felleskatalogen 2013. **Egenskaper:** Klassifisering: Mesalazin (5-aminosalisylsyre) til behandling av inflammatorisk tarm sykdom. Enterotablettenes er formulert slik at virkestoffet frigjøres i terminale ileum og colon (frigjøres ved pH >7). Virkningsmekanisme: Virkningsmekanismen for 5-ASAs antiinflammatoriske effekt er ukjent. Mesalazin hemmer migrasjonen av leukocytter med polymorf kjerner og inhiberer cellenes lipoksygenase. Dermemed produksjonen av proinflammatoriske leukotriener (LTB4 og 5-HETE) i tarmveggen makrofager. I laboratorieforsøk inhiberer mesalazin cyklooksygenase, og dermed også frisettningen av tromboksan B2 og prostaglandin E2. Klinisk relevans er ikke klarlagt. Mesalazin hemmer PAF-bindingen. Mesalazin er antioksiderende ved å redusere dannelsen av reaktive syreprodukter og fange opp frie radikaler. I kolitt-dyremodeller hemmer mesalazin sekresjon av vann og klorid fra tarmveggen, samt øker reabsorpsjon av natrium. Absorpsjon: Enterotabletter: Ca. 25% av gitt dose absorberes i terminale ileum og colon. Mengden absorbert avhenger av alvorlighetsgraden av betennelsen i mucosa og av hvor fort tarmen tømmes. Stikkpiller og rektalvæske: Absorberes i liten grad systemisk. Absorpsjonen avhenger av tiden dosen beholdes i tarmen, alvorlighetsgraden av inflammasjonen samt tarminnholdets pH. Stor grad av interindividuelle forskjeller. Halveringstid: Mesalazin: Ca. 1 time. Acetylt metabolitt: Minst 6 timer. Metabolisme: Mesalazin metaboliseres i lever og tarmvegg ved acetylering til N-acetyl-5-ASA, som er uten farmakologisk effekt. Utskillelse: Utskillelse av mesalazin og acetylt metabolitt skjer hovedsakelig via urin og feces.

Pakninger og priser: Enterotabletter: 400 mg: 100 stk.¹ (blistre) kr 404,70. 800 mg: 60 stk.¹ (blistre) kr 478,70. Rektalvæske: 7 x 100 ml² (flaske) kr 234,40. Stikkpiller: 60 stk.² kr 418,00.

Refusjon:

A07E C02 5 Mesalazin - Enterotablett

Refusjonsberettiget bruk: Crohns sykdom og proktosigmoiditt hos pasienter som ikke tåler eller av andre grunner ikke kan bruke sulfasalazin. Ulcerøs kolitt.

Refusjonskode:

ICPC	Vilkår nr	ICD	Vilkår nr
D94	Kronisk enteritt/ulcerøs kolitt	K50	Ulcerøs kolitt
		K51	Ulcerøs kolitt
Vilkår: Ingen spesifisert.			

A07E C02 6 Mesalazin - Rektalvæske, rektalskum, stikkpille 500 mg

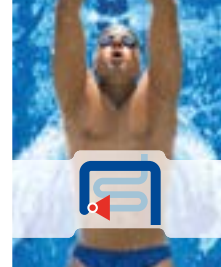
Refusjonsberettiget bruk: Ulcerøs proktosigmoiditt hos pasienter som ikke tåler eller av andre grunner ikke kan bruke sulfasalazin.

Refusjonskode:

ICPC	Vilkår nr	ICD	Vilkår nr
D94	Kronisk enteritt/ulcerøs kolitt	K51	Ulcerøs kolitt
Vilkår: Ingen spesifisert.			

Sist endret: 28.02.2013

Asacol® - Oral behandling som lokalbehandling - i hele tykktarmen¹



1 gang daglig!

til vedlikeholdsbehandling¹

ASACOL®
mesalazine
targeted delivery



Total kolitt



Venstresidig kolitt



Proktitt

Det er ditt valg.

Asacol® finnes i forskjellige formuleringer og behandler ulcerøs kolitt der hvor sykdommen sitter. Asacol® har bevist sin effekt gjennom mer enn 20 år.

Ta kontakt med Bente eller Ingunn, og bli oppdatert på siste nytt om ulcerøs kolitt og behandling med Asacol®.



Bente Merete Hole
Therapeutic Area Manager
975 01 800
bhole@tillotts.com



Ingunn Skeie
Therapeutic Area Manager
900 60 952
iskeie@tillotts.com

- Asacol® er effektiv til ulcerøs kolitt - i hele tykktarmen, ved venstresidig kolitt og proktitt²
- Fast norsk team alltid i nærheten
- Klinisk erfaring i Norge gjennom mer enn 20 år
- Nr. 1 i Norden (Ref. SLD Nordic, MAT Dec 2012)

Tillotts Pharma AB, Gustavslundsvägen 135, 167 51 Bromma, Sverige,
Tel +46 8 704 77 40, nordicinfo@tillotts.com, www.tillotts.se



TILLOTTS PHARMA

ZERIA GROUP

GI-health is our passion™

EUS av cystiske pankreaslesjoner

Av: Overlege PhD Jan-Magnus Kvamme, Gastromedisinsk seksjon, Medisinsk klinikk, UNN, Tromsø, Førsteamanuensis, Institutt for Klinisk Medisin, UiT, Tromsø.

Cystiske pankreaslesjoner påvises ved opptil 3 % av CT- og 20 % av MR-undersøkelsene der øvre del av abdomen er inkludert(1). Selv om lesjonene vanligvis oppdages tilfeldig, kan de også debutere med magesmerter, ikterus eller pankreatitt. Disse lesjonene kan representere både neoplastiske forandringer og inflammatoriske pseudocyster. Utfordringen er å skille mellom lesjoner med og uten malignitetspotensiale og her har endoskopisk ultralyd (EUS) med cystevæskeanalyse en sentral rolle.



Jan-Magnus Kvamme

Cystiske pankreaslesjoner oppdages i økende grad, trolig pga økt bruk bildediagnostikk og bedre bildeoppløsning. Disse lesjonene har vanligvis lavt malignitetspotensiale og dette inkluderer for eksempel pseudocyster og serøse cystadenomer. Imidlertid har en mindre del av de cystiske pankreasle-

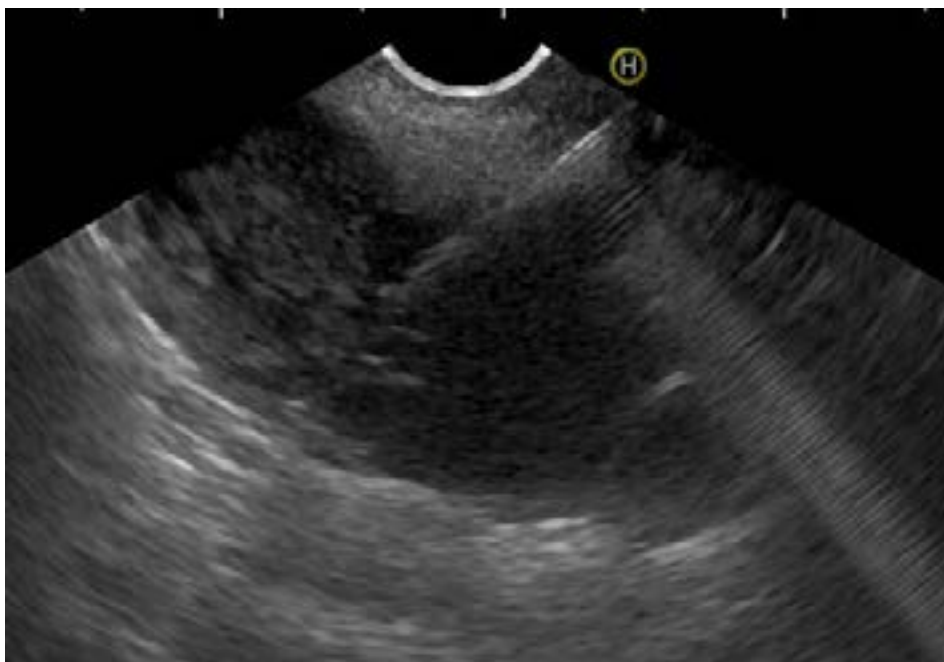
sjoner et økt malignitetspotensiale eller de er allerede maligne ved diagnosetidspunktet. Reseksjon vil hos disse være kurativt. En riktig klassifisering er viktig for å avgjøre hvilken behandling pasientene skal få og hvordan de skal kontrolleres.

Hovedgrupper av cystiske lesjoner

Målet med utredningen er å plassere lesjonen i en av tre hovedgrupper: (1) Pseudocyster, (2) Cystiske lesjoner uten malignitetspotensiale (såkalte serøse cystadenomer) og (3) Cystiske lesjoner med malignitetspotensiale (viktigst er mucinøse cystadenomer og intraduktal papillær mucinøs neoplasi, IPMN). Erfaringen vår er at en del ganger er det ikke mulig å klassifisere en cystisk pankreaslesjon sikkert.

Utredning

Et norsk handlingsprogram for pankreas kreft er under snarlig utgivelse, og dette vil også inkludere retningslinjer for utredning av cystiske pankreaslesjoner(2). Det anbefales her at lesjoner som ikke klassifiseres som pseudocyster skal vurderes av sykehus som utreder pankreaskreft. Her ved UNN, Tromsø vurderes disse først i tverrfaglig møte (såkalt multidisiplinært team). Ofte foreligger det allerede en CT-undersøkelse der den cystiske lesjonen er påvist.



Figur 1a. Nålføres inn i cyste under ultralydveiledning. Foto: Universitetssykehuset i Nord Norge, Tromsø.

Noen ganger kan det være aktuelt å gjøre supplerende MR for bedre anatomisk kartlegging. Hvis funn ved CT/MR-undersøkelse eller signifikante symptomer tilsier at pasienten bør opereres, er det ikke behov for ytterligere diagnostikk. Ofte vil imidlertid supplerende vurdering med EUS og cystevæskeaspirasjon gi nyttig informasjon.

Endoskopisk ultrasonografi

EUS er etablert i alle helseregionene i Norge og er en av de aktuelle undersøkelsene ved utredningssykehus. Dette er en undersøkelse som kombinerer endoskopi og ultralyd. Et EUS-skop er et spesielt utformet endoskop med en ultralydprobe plassert i spissen. Dermed blir det

kort avstand fra ultralydprobens posisjon i ventrikel eller duodenum til lesjoner i pankreas. Dette gjør det mulig å benytte høye ultralydfrekvenser og få ultralydbilder med høy oppløsning. EUS-prosedyren inkluderer vurdering av hele pankreas. Størrelse på den cystiske lesjonen angis og detaljer som f.eks. oppdeling med septa, veggtykkelse og murale knuter beskrives.

Lineære EUS-skop har også en arbeidskanal der aspirasjonsnåler kan føres inn. Under ultralydveiledning kan dermed cytologiske prøver tas fra cystiske lesjoner og væske aspireres (se figur 1).

Markører i cystevæske

En egenskap ved overflateepitelet i noen av de cystiske lesjonene, er at det skilles ut markører i cystevæsken som kan benyttes for videre diagnostikk. Best dokumentert er CEA og til dels CA 19.9. Flere andre markører har vært undersøkt. Videre er det vanlig å måle amylase som kan si noe om relasjon til pankreasgangsystemet. Nivåer av CEA og amylase kan være til hjelp i klassifisering av cystene og vurdering av malignitetspotensiale (se tabell 1). I litteraturen beskrives ulike nivåer av CEA for å skille mellom såkalt serøse og mucinøse lesjoner. Det er en betydelig overlapping i CEA verdier mellom serøse og mucinøse lesjoner, men 192-200 mikrogram/L er det grensenivå som oftest er brukt (3).

Tabell 1 Karakteristika ved cystevæske fra ulike typer av cystiske pankreaslesjoner*

	Pseudocyste	Serøst cystadenom	Mucinøst cystadenom	IPMN**
Utseende	Grumset, tynnflytende og mørk	Tynn og klar, blodtilbladet (+/-)	Tykkflytende og klar	Tykkflytende og klar
Viskositet	Lav	Lav	Økt	Høy
CEA	Lav	Lav	Variabel/høy	Variabel
Amylase	Høy	Lav	Lav	Variabel/høy

*Tilpasset etter Brugge (3, 4) **IPMN, intraduktal papillær mucinøs neoplasi



Figur 1b. væske aspireres.

Viskositeten vurderes visuelt. Cytologi kan være positiv hvis elementer fra kapselen er med, men gir vanligvis lite pga få celler i aspiratet. De funn som gjøres ved analyse av cystevæske inngår i den samlede vurdering av lesjonens malignitetspotensiale.

Komplikasjoner og utfordringer

Komplikasjoner inntreffer svært sjelden og inkluderer infeksjon, blødning eller pankreatitt (5). Det er en erfaring at det kan være vanskelig å aspirere væske fra lesjoner under 1 cm og fra mucinøse lesjoner med tyktflytende innhold. Hos et fåtall pasienter ligger den cystiske lesjonen slik til at det ikke er mulig å komme til med aspirasjonsnål, f.eks. pga. overliggende kar. Det er altså slik at de markørene vi har i dag, ikke gir svært høy grad av nøyaktighet for å skille lesjoner med og uten malignitetspotensiale (6). Det er derfor behov for å finne nye og bedre markører i cystevæsken ■

Referanser

- (1) Zhang X, Mitchell DG, Dohke M, Holland GA, Parker L. Pancreatic Cysts: Depiction on Single-Shot Fast Spin-Echo MR Images¹. *Radiology* 2002;223(2):547-553.
- (2) Vil bli utgitt i serien av Handlingsprogrammer som er tilgjengelig på Helsedirektoratets nettside.
- (3) Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydio T, Regan S, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004;126(5):1330-1336.
- (4) Brugge WR. The use of EUS to diagnose cystic neoplasms of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2009;69(2 Supplement):S203-S209.
- (5) O'Toole D, Palazzo L, Arrotçarena R, Dancour A, Aubert A, Hammel P, et al. Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 2001;53(4):470-474.
- (6) Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang J, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology* 2012;12(3):183-197.

ManoScan™

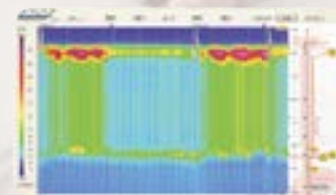
High Resolution Manometry

Diagnosing with definition

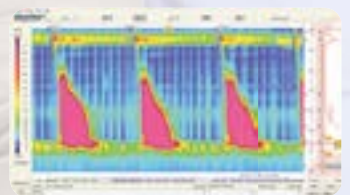


ManoScan™ ESO

- The only system with published normative clinical data¹ based on Chicago Classification
- This data analysis algorithm for high resolution manometry was developed from normative data using the ManoScan platform
- The Chicago Classification identifies abnormal esophageal motor activities
- It uses specific esophageal contraction measurements to differentiate:
 - Diffuse esophageal spasm (DES)
 - Functional obstruction
 - Pseudo spasms from spasms
 - Subtypes of achalasia



Achalasia Type II



Achalasia Type III

All medical procedures carry some risks. Medical, endoscopic, or surgical intervention may be necessary to address these complications, should they occur. Please consult your physician or refer to the User Manual or www.givenimaging.com for detailed information.

¹Pandolfino JE et al., *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:786-806.



www.givenimaging.com



Fjordveien 1, 1363 HØVIK
Pb. 374, 1323 HØVIK
Tlf: +47 67 58 06 80
Fax: +47 67 10 12 12
E-post: info@vingmed-as.no

Endoskopisk ultrasonografi med elastografi av pankreassvulster

av Roald Flesland Havre og Lars Birger Nesje. Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus, Bergen

Som et tillegg til vanlig endoskopisk ultrasonografi (EUS) kan man benytte elastografi til nærmere karakteristikk av pankreassvulster. Elastografi er avbildning av elastiske vevsegenskaper fremstilt som ulike vevsområders relative hardhet. Per i dag er den endoskopiske elastografimetoden basert på registrering av vevsdeformasjon (strain) som skapes av vevsbevegelser fra aorta, hjerte eller respirasjon.



Roald Flesland Havre

Operativitetsvurdering

Svulster i pankreas er ofte ondartede og har en dårlig prognose [1] fordi de på diagnosetidspunktet har metastasert eller vokst inn i ikke reseserbare kar og dermed må klassifiseres som lokalanvante. Operable svulster,

bortsett fra noen som gir tidlig gallestase og icterus, oppdages ofte nokså tilfeldig før de gir symptomer. Pga. økende bruk av CT og MRI påvises flere små fokale lesjoner i pankreas, både cystiske og solide [2]. Flere av disse blir henvist for nærmere morfologisk beskrivelse med EUS.

Elastografi fremstiller relativ vevshardhet kvalitativt ved hjelp av et fargekart. Dette fargekartet angir grad av deformasjon i vev som utsettes for en viss kompresjonskraft. Avbildningen presenteres i sann tid i et eget bilde der elastogrammet legges over det tilsvarende ultralydbildet (Fig 1). Metoden er kan registrere små endringer i posisjonen av ekkogene bildelementer i den aksiale retning (langs ultralydens stråleretning). Metoden baserer seg på endogen vevsbevegelse, dvs. aortapuls og cardiale bevegelser som overføres til pankreasvevet. Metoden kalles og kvasi-statisk elastografi, fordi den utnytter relativt sakte vevsbevegelser i forhold til det tidsintervall den evaluerer deformasjonen over. Metoden egner seg

for karakteristikk av fokale pankreaslesjoner ved EUS der lesjonen kan fremstilles i nærfeltet, ca 1–4 cm fra ultralydproben.

Det har vært lansert flere fremgangsmåter for å kvantifisere forskjeller i elastografi, blant annet beregning av deformasjonsgrad i prosent av utgangspunktet (strain, %) [3], sammenlikning av strain i to områder i bildet (strain ratio) [3–5] og bruk av gjennomsnittlig farge i aktuelle lesjoner ved hjelp av en nummerert fargeskala fra 0–256 [6]. Flere av disse metodene er arbeidskrevende og må gjøres som etterbehandling i egne dataprogrammer. Det gjør dem mindre egnet til klinisk anvendelse, men fungerer som valideringsverktøy for metoden. Generelt er det elastografibildet av en mer dynamisk natur enn det vanlige B-modebildet skapt med ultralyd (UL). Avhengig av om det foregår en kompresjon, dekompresjon eller man er mellom disse fasene vil bildet endre seg i sanntids-presentasjonen. Dette kan være bakgrunnen for at metoden har vist relativt store intra og interobservator variasjoner [7]. Det er derfor viktig at vevsområdet lar seg komprimere mer eller mindre repeterende for å oppnå et reproducerbart elastografibilde, og man bør sammenligne avbildningene i same fase av kompresjon eller dekompresjon. Deformasjonen i den valgte "region of interest" (ROI) kan fremstilles i form av en kurve på skjermen og gir umiddelbar tilbakemelding om kompresjonen er tilfredsstillende.

Valideringstudier

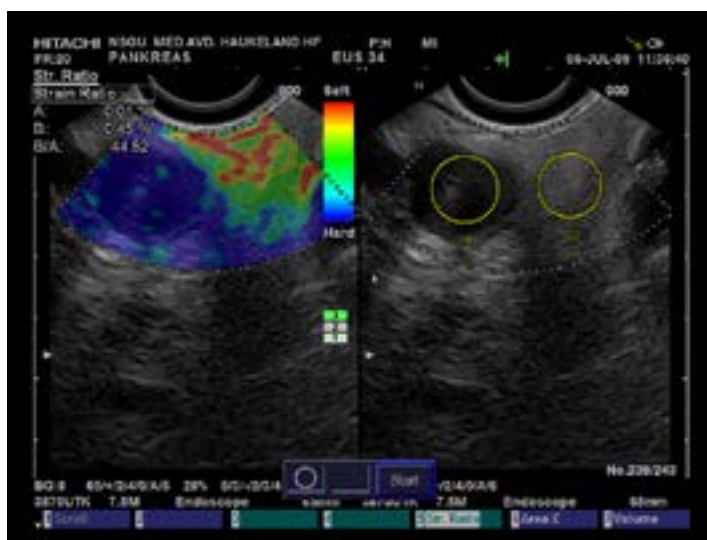
Det har vært gjennomført flere multisenterstudier med EUS-elastografi. Den europeiske multisenterstudien

(n=285) benyttet først en analyse av gjennomsnittlig farge i svulstene og definerte en cut-off på 175 av 256 for å skille mellom maligne og benigne svulster og fant sensitivitet 93.4, spesifisitet 66.0% og ROC-AUC: 0.89 [8]. Det samme materialet ble benyttet i en "neural-network" analyse med avansert automatisert farge- og mønstergjenkjenning. Man oppnådde da sens. 87.6 og spes. 82.9 med ROC-AUC: 0.94 [9]. Vi har og brukt ulike evalueringsmetoder av vevshardhet i 43 pankreassvulster av ukjent etiologi. I vårt materiale var det færre maligne svulster 17(40%) enn i flere av de tidligere publiserte studiene. Vi benyttet en visuell analog skåring av vevshardhet fra 0–100, median strain ratio og en kategorisk visuell skala. Maligne neuroendokrine svulster (NET) og adenokarsinomer hadde signifikant høyere vevshardhet enn fokale pankreatitter, benigne NET og andre benigne lesjoner. Det var ikke signifikante forskjeller mellom de benigne lesjonene. Den kategoriske visuelle skåringen kunne ikke skille maligne fra benigne lesjoner med rimelig sikkerhet, men når grønne og røde farger dominerte, indikerte dette at lesjonen var godartet [10]. I likhet med andre studier har vi avbildet godartede tumorer med EUS elastografi som fremstår som hardere enn referansevev (Fig 2), eksempler på dette er microcystiske/oligocystiske serøse adenomer og autoimmun pankreatitt (Fig 3).

Begrensninger

Noe av begrensningen ved EUS-basert elastografi av pankreaslesjoner er bruken av endogen vevsbevegelse som stresskilde. Individuelle forhold knyttet til dette vil påvirke deformasjonskraften og gi store individuelle variasjoner. Avhengig av retningen på deformasjonskraftene vil ulike områder i pankreas bli utsatt for ulik deformasjon, og en sammenlikning av strain i to ulike områder av billedplanet vil derfor ikke nødvendigvis ha forutsetninger for å vise den reelle forskjell i vevshardhet. Dette er viktig å kjenne til når man utfører EUS-elastografi av pankreas. Det gir seg utslag i at større lesjoner med diameter > 4 cm eller lesjoner som ligger dypt i forhold til ultralydproben, ikke gir gode nok elastografibilder hos enkelte pasienter. Elastografi avbilder sannsynligvis summen av flere fysiologiske prosesser som kan bidra til økt vevshardhet. En av disse er økt fibrose som man vet opptrer i mange maligne svulster gjennom en desmoplastisk reaksjon. Likeledes kan økt fibrose være et resultat av kronisk betennelse. Ødem med økt lokalt vevstrykk kan oppstå både ved akutte inflammatoriske prosesser og ved maligne svulster. I en studie på resesert tarmvev kunne vi ikke vise forskjell mellom vevshardhet i adenokarsinomer og i reseserte Mb. Crohn-lesjoner [11].

Fig 1: Endoskopisk ultralyd av en jevnt hypoeekkisk lesjon i pankreas, ca 18 mm i diameter til høyre. Til venstre samme bilde med et elastogram over. Tumor fremstår med hardere vev (blått) svarende til den hypoeekkiske lesjonen. Strain ratio mellom referansevev, B og tumorvev, A markert i B-mode bildet viste SR: 44.5. Histologi viste: ductalt adenokarsinom.



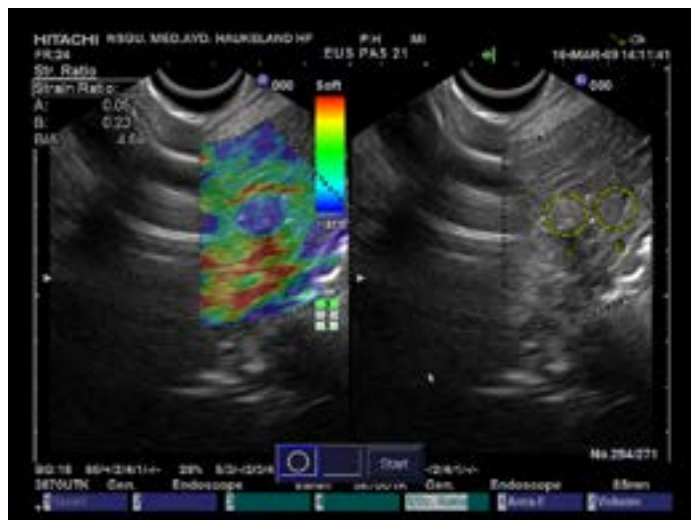


Fig 2: EUS-elastogram av en velavgrenset oval pankreatum. På B-mode bildet til høyre fremstår lesjonen hyperekoisk med tre små forkalkninger i randsonen, ikke typisk for ondartet svulst. Det er vanskelig å avgrense lesjonen mot omliggende pankreasvev på B-mode bildet til høyre, men dette fremstår tydeligere ved elastografi som fremstiller lesjonen homogent hardere enn omliggende pankreasvev. EUS-FNA: Tette epiteliale cellegrupper uten tegn til atypi. Oppfølging har vist at det ikke er en malign tumor.

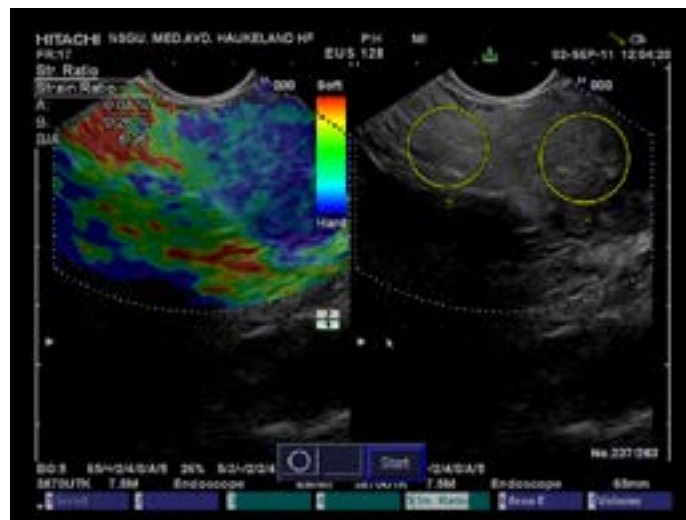


Fig 3: B-mode EUS (til høyre) viser en oppfylning i pankreas på ca 35 mm. i diameter. I elastogrammet fremstår denne med en klart hardere struktur enn omliggende pankreasvev. Strain ratio er beregnet mellom strain i referansevev, B dividert med strain i tumorvev, A markert på B-mode bildet. Strain ratio her er 6,96. EUS-FNA viste: reaktivt pregede celler uten typiske autoimmune forandringer. CT: autoimmune pankreatitt, oppfølging har bekreftet diagnosen.

Kombinerte metoder i EUS

En kombinasjon av ulike endoskopiske ultralydmodaliteter kan gi mer detaljert avbildning av fokale pankreaslesjoner og således en mer treffsikker, non-invasiv eller minimal-invasiv vurdering av fokale solide pankreaslesjoner. Etter at en lesjon er sett på CT eller MRI, bør en CT utført etter pankreasprotokoll vurderes. Videre kan en god EUS med høyfrekvent UL som basis, suppleres med fargedoppleravbildning, som gir informasjon om karforsyningen i og omkring lesjonen, samt elastografi som kan fortelle hvorvidt lesjonen fremstår som reproducerbart hardere enn omliggende pankreas og fettvev. Kontrastforsterket UL kan fremstille perfusjonen (kapillærgjennomblødningen) og om lesjonen tømmes for en bolus av kontrast fortære enn omliggende pankreasvev. Til slutt kan man gjøre en nålebiopsi (EUS-FNA) dersom de foregående billedundersøkelsene ikke har gitt en sikker eller svært sannsynlig diagnose. Alle disse trinn kan utføres i en og samme EUS undersøkelse.

Vevshardhet kan beregnes på ulike metoder

Per i dag finnes det flere metoder for elastisitetssavbildning. I tillegg til den beskrevne metode som er tilgjengelig for EUS-applikasjonen, utnytter andre metoder måling av skjærekraftens hastighet som basis for å beregne lokal vevshardhet. Disse metodene omtales som "shear-wave elastography" (SWE) [12-14], "Acoustic radiation force impulse imaging" (ARFI) [15-17] eller "transient elastography" [18-20]. Disse metodene har spesielle prober som kan levere en akustisk eller fysisk eksitasjonspuls i vevet, for deretter å måle skjærekraftens hastighet. En fordel med disse metodene er at de gir et kvantitativt estimat for vevshardhet. Innenfor gastroenterologi er denne teknologien mest benyttet til å måle vevshardhet non-invasivt i lever ved utvikling av kronisk leversykdom, noe som kan redusere behovet for leverbiopsier [19,21-23]. Metodene har også egenskaper som kan gjøre elastisitetberegninger mindre variable dersom de blir tilgjengelige for en endoskopisk applikasjon.

Konklusjon

EUS-basert elastografi er fortsatt en metode under utvikling. Dersom metoden skal bli klinisk nyttig i vurderingen av fokale pankreaslesjoner, må den kunne vurderes visuelt i løpet av EUS-undersøkelsen og eventuelt inneholde noen få og enkle målinger. Fremstillingen må være reproducerbar, og variasjonen mellom ulike tumortyper må gjenspeile trekk som ikke fremstilles tilsvarende godt ved andre billedmodaliteter. Elastografi er i vår praksis i dag nyttig som en tilleggsparameter ved EUS sammen med Doppleravbildning. Vi har også forventninger til at kontrastforsterket perfusjonsmåling blir en nyttig EUS-basert avbildningsmetode ved vurdering av fokale pankreaslesjoner [24,25] ■

Referanser:

1. <http://www.krefregisteret.no/no/Registre/Kreftstatistikk/>. In: Department NH ed, Kreftstatistikk. Oslo: Norwegian cancer registry; 2011
2. Laffan TA, Horton KM, Klein AP, et al. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:802-807
3. Iglesias Garcia J, Larino Noia J, Abdulkader I, Forteza J, Dominguez-Munoz JE. Quantitative endoscopic ultrasound elastography: an accurate method for the differentiation of solid pancreatic masses. *Gastroenterology* 2010;139:1172-1180
4. Dawwas MF, Taha H, Leeds JS, Nayar MK, Oppong KW. Diagnostic accuracy of quantitative EUS elastography for discriminating malignant from benign solid pancreatic masses: a prospective, single-center study. *Gastrointest Endosc* 2012
5. Itokawa F, Itoi T, Sofuni A, et al. EUS elastography combined with the strain ratio of tissue elasticity for diagnosis of solid pancreatic masses. *J Gastroenterol* 2011;46:843-853
6. Saftoiu A, Gheonea DI, Ciurea T. Hue histogram analysis of real-time elastography images for noninvasive assessment of liver fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:W232-233
7. Havre RF, Elde E, Gilja OH, et al. Freehand real-time elastography: impact of scanning parameters on image quality and in vitro intra- and interobserver validations. *Ultrasound Med Biol* 2008;34:1638-1650
8. Saftoiu A, Vilman P, Gorunescu F, et al. Accuracy of endoscopic ultrasound elastography used for differential diagnosis of focal pancreatic masses: a multicenter study. *Endoscopy* 2011;43:596-603
9. Saftoiu A, Vilman P, Gorunescu F, et al. Efficacy of an artificial neural network-based approach to endoscopic ultrasound elastography in diagnosis of focal pancreatic masses. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:84-90 e81
10. Havre R, Ødegaard S, Gilja OH, Nesje LB. Quantification of elastography in pancreatic focal lesions using endoscopic ultrasonography. In: *Endoscopy*. Stockholm, Sweden: Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart; 2011:Abstract 1056
11. Havre R, Waage JE, Leh S, et al. Strain assessment in surgically resected inflammatory and neoplastic bowel lesions. *Ultraschall in Med* 2012;Accepted
12. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2004;51:396-409
13. Defieux T, Montaldo G, Tanter M, Fink M. Shear wave spectroscopy for in vivo quantification of human soft tissues viscoelasticity. *IEEE Trans Med Imaging* 2009;28:313-322
14. Gennisson JL, Muller M, Defieux T, Tanter M, Fink M. Quantitative Viscoelasticity Mapping of Human Liver Using Supersonic Shear Imaging: Preliminary in Vivo Feasibility Study. *Ultrasound in Medicine and Biology* 2009;35:219-229
15. D'Onofrio M, Gallotti A, Mucelli R. Tissue quantification with acoustic radiation force impulse imaging: Measurement repeatability and normal values in the healthy liver. *Am J Roentgenol* 2010;193:132-136
16. Gallotti A, D'Onofrio M, Pozzi Mucelli R. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) technique in ultrasound with Virtual Touch tissue quantification of the upper abdomen. *Radiol Med* 2010;115:889-897
17. Palmeri ML, Frinkley KD, Zhai L, et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging of the gastrointestinal tract. *Ultrasound Imaging* 2005;27:75-88
18. Foucher J, Chanteloup E, Vergnol J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006;55:403-408
19. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007;56:968-973
20. Sandrin L, Tanter M, Gennisson JL, Catheline S, Fink M. Shear elasticity probe for soft tissues with 1-D transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2002;49:436-446
21. Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011;55:666-672
22. Bavu E, Gennisson JL, Couade M, et al. Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients. *Ultrasound Med Biol* 2011;37:1361-1373
23. Rockey DC. Noninvasive assessment of liver fibrosis and portal hypertension with transient elastography. *Gastroenterology* 2008;134:8-14
24. Dietrich CF, Ignee A, Braden B, et al. Improved differentiation of pancreatic tumors using contrast-enhanced endoscopic ultrasound. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:590-597 e591
25. Serra C, Felicani C, Mazzotta E, et al. Contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of exocrine versus neuroendocrine pancreatic tumors. *Pancreas* 2013;42:871-877

Mikrobobleteknologi og ultralyd

av Georg Dimcevski & Odd Helge Gilja. Nasjonalt Senter for Gastroenterologisk Ultrasonografi (NSGU) og Gastroenterologisk seksjon, Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus, Bergen, Klinisk institutt 1, Universitetet i Bergen, Bergen.

Ultralydabildning er en trygg, billig, pålitelig og en av de mest populære diagnostiske teknikker. I klinisk ultralyd, kan blodlegemer ikke differensieres fra det omkringliggende vev, på grunn av lav akustisk impedansforskjell mellom blodlegemer og deres omgivelser.



Georg Dimcevski



Odd Helge Gilja

Tilsettelse av biokompatible kontrastmidler i blodet bidrar til å skille mellom blod og andre typer vev. Slike ultralydkontrastmidler består av lavopløselig gass, dvs. gassbobler som er innkapslet i et stabiliserende skall. Med gjennomsnittlig diameter under 6 mikroner, er disse mikroboblene små nok til å passere gjennom lungekapillærene. Det har blitt påvist av mange forskergrupper at cellulært opptak av medikamenter og gener økes når regionen/organet av interesse er i et ultralydfelt. Denne effekt kan forsterkes enda mer når et ultralydkontrastmiddel er til stede. Det økte medikamentopptaket har vært tilskrevet dannelsen av transiente porøsiteter i cellemembranen, noe som kan medvirke til trans-membran transport av medikamenter inn i cellen. Den forbigående permeabilisasjon (åpning av hull i membranen) og etterfølgende spontan forsegling av cellemembranen kalles sonoporasjon.

Ultralyd har vært brukt for eksperimentell levering av terapeutiske midler, inkludert genetisk materiale, protein og kjemoterapeutiske midler blandet med eller innkapslet i mikroboblene. Ultralyd eksponering av disse mikroboblene når de befinner seg i den ønskede regionen gir målrettet levering av legemiddel til spesifikke anatomiske områder eller svulster. Vår forskningsgruppe har vist at lipid-innkapslede mikrobobler kan penetrere inn i celler ved lave, diagnostisk- akustiske innstillinger. Kombinasjonen av ultralyd, kontrastmidler og terapeutiske stoffer kan lede til en enkel, presis og økonomisk metode for å øke medikamentopptaket til f.eks. en kreftsvulst, ved hjelp av konvensjonelle ekko maskiner. Derfor ville en kombinasjon av et kjemoterapeutikum med et eksisterende ultralydkontrastmiddel være en plausibel måte for fremgang i f. eks. kreftbehandling.

Til tross for dagens brede spekter av behandlingstilbud, er kreft fortsatt en sykdom med økende forekomst og utbredelse over hele verden. Et problem i vellykket behandling eller kontroll av ondartede svulster er at de diagnostiseres sent i forløpet, ofte på et tidspunkt da de er lokalt avanserte eller allerede har metastasert. En slik tumor er da ikke kurativt operabel. Dette gjelder spesielt for kreft i bukspyttkjertelen, som er årsaken til dødsfall hos 600–650 pasienter i Norge årlig. Adenokarsinom i bukspyttkjertelen er fortsatt en av de mest

dødelige kreftformene hos mennesker, og forekomsten og dødeligheten har vært stabil de siste fire tiårene. Førti prosent av kreft i bukspyttkjertelen er lokal avanserte svulster, som ofte omfatter lokale store blodkar. Ca. 40 % av pasientene presenterer disseminerte svulster med tilstedeværelse av metastaser. Disse tumorer anses inoperable. Da kun 20 % av pasientene er operable så er oddsene for helbredelse av kreft i bukspyttkjertelen ganske små.

Kjemoterapi produserer objektiv respons, men er ikke kurativ, hovedsakelig fordi bruken av en effektiv dosering er sterkt hemmet av toksiske effekter i vitale organer. Det kan være at den desmoplastiske reaksjon induisert i denne type sykdom vanskeliggjør effektiv levering og penetrering av medikamenter til kreftceller. Som et resultat, er det meget lav overlevelse. Dødeligheten hos ikke-opererte pasienter er 50% innen 3 måneder, og 90% innen 12 måneder. Pyrimidin-analogen gemcitabin er den mest effektive monoterapi ved behandling og lindring av inoperabel kreft. Gemcitabin er et svært effektivt anti-tumor medikament, men dets toksiske virkninger begrenser den maksimale dose som kan administreres. Således er dets anvendelse i høydose kjemoterapi protokoller, som er nødvendige for behandling av adenokarsinom, hemmet. Gemcitabin har blitt rapportert å forbedre kliniske symptomer og forlenge overlevelse med omlag en måned.

Der er derfor nødvendig å utvikle terapeutiske verktøy basert på nye metoder som f.eks. ultralyd-rettet mikroboble-basert behandling for å øke det terapeutiske medikamentopptaket i svulster.

Vi har kombinert gemcitabin med et eksisterende kontrastmiddel (SonoVue) for å øke opptak og dermed forbedre effekten av kjemoterapibehandlingen. Studien er en åpen evalueringsstudie for denne type kombinasjonsbehandling av pasienter med inoperabel adenokarsinom i bukspyttkjertelen. Prinsippet er basert på samtidig infusjon, dvs. blanding av gemcitabin og kontrastbobler, samt ultralyd-potensert levering av legemidler.

Pasienter med inoperabel kreft i bukspyttkjertelen, som har meldt seg frivillig til å delta og oppfylle inklud-

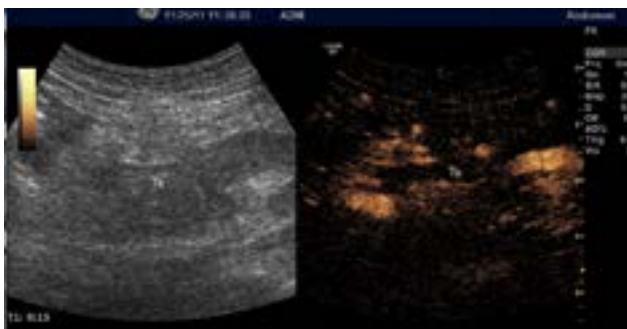
sjonskriteriene, inkluderes. Nasjonale retningslinjer mhp., diagnostikk og behandling av disse pasienter følges. Vår mål er å forbedre eksisterende førstelinjebehandling ved å legge til ultralyd-veiledet og tidsstyrt sonoporasjon, målrettet på tumor.

Standard behandling av ductalt adenokarsinom er gemcitabin 1000 mg/m² gitt som en 30 minutters intravenøs infusjon. Ved maksimal gemcitabin konsentrasjon i blodet, dvs. umiddelbart etter infusjon, tilsettes 4,8 ml SonoVue i små bolusdoser. Her etter sonoporerer målet (tumor) i 30 minutter. Behandlingen følger standard Gemzar protokoll med syv sykkluser en gang i uken, etterfulgt av en ukes opphold, med mindre uakseptabel toksisitet oppstår. Påfølgende sykkluser er en gang i uka i 3 sammenhengende uker ut av hver 4. uke. Alle behandlinger gjennomføres på poliklinisk basis.

Preliminære resultater virker lovende. De pasienter som har fått den kombinerte behandling har alle i snitt hatt flere behandlingssykkluser som uttrykk for vedvarende klinisk effekt av gitt behandling, sammenliknet med historiske data fra tidligere pasienter på Haukeland Universitetssykehus, behandlet med Gemzar. Redusert tumorstørrelse er også registrert. Ingen uønsket toksisitet eller andre uventede bivirkninger er registrert hittil. Etter fullførte 10 pasienter, kan det primære utfallet bli evaluert, og komplette data, inkludert sikkerhet og pasientens toleransedata kan presenteres.

Referanser

Sonoporation at a low mechanical index. A. Delalande, S. Kotopoulos, T. Rovers, C. Pichon, M. Postema. Bubble science, Engineering and Technology 01/2011 • Ultrasound-directed drug delivery. Postema M, Gilja OH. Curr Pharm Biotechnol. 2007 Dec;8(6):355-61. • Contrast-enhanced and targeted ultrasound. Postema M, Gilja OH. World J Gastroenterol. 2011 Jan 7;17(1):28-41. doi: 10.3748/wjg.v17.i1.28. • Sonoporation-Enhanced Chemotherapy Significantly Reduces Primary Tumour Burden in an Orthotopic Pancreatic Cancer Xenograft. Spiros Kotopoulos, Anthony Delalande, Mihaela Popa, Veronika Mamaeva, Georg Dimcevski, Odd Helge Gilja, Michiel Postema, Bjørn Tore Gjertsen, Emmet McCormack. Mol Imaging Biol. 2013 Jul 23. PMID: 23877869 • Treatment of human pancreatic cancer using combined ultrasound, microbubbles and gemcitabine: a clinical case study. Kotopoulos S, Dimcevski G, Gilja OH, Hoem D, Postema M. Med Phys. 2013 Jul;40(7):072902.



Figur 1. Adenocarcinom i pancreas. Bildet til venstre viser stor hypoekogen tumor (Tu) i caput pancreatis med utløpere til omkringliggende vev. Bildet til høy: Kontrastforsterket ultralyd viser en typisk hypovaskulær lesjon uten klare marginer. Bildene er fra en pasient som gjennomgår ultralyd sonoporasjon i kombinasjon med gemcitabin. Rundt tumor ses hypervaskulært omkringliggende pankreasvev.

Resolor® (prukaloprid) er indisert for symptomatisk behandling av kronisk forstoppelse hos kvinner der laksativer ikke gir tilstrekkelig lindring.

Vennligst se Resolor® SPC for forskrivning, spesielt med tanke på overfølsomhet for noen av innholdstoffene, ved nedsatt nyrefunksjon som krever dialyse, tarmperforasjon eller –obstruksjon, obstruktiv ileus, alvorlige inflammatoriske tilstander i tarmkanalen, alvorlig eller klinisk ustabil samtidig sykdom, spesielt hos pasienter med arytmi eller iskemisk kardiovaskulær sykdom.

Meget vanlige bivirkninger som er assosiert med Resolor® er: hodepine, kvalme, diaré, magesmerter som fortrinnsvis oppstår ved oppstart av behandlingen og som vanligvis forsvinner etter et par dager ved fortsatt behandling. Vanlige bivirkninger er svimmelhet, oppkast, dyspepsi, rektal blødning, flatulens, unormale tarmlyder, pollakisuri, tretthet.

Hennes vei bort...

...fra kronisk forstoppelse



NYHET

Nå finnes det et nytt legemiddel for kvinner med kronisk forstoppelse

Resolor® er en selektiv 5-HT₄-reseptoragonist indisert for symptomatisk behandling av kronisk forstoppelse hos kvinner der laksantia ikke gir tilfredsstillende lindring.¹ Resolor® gir signifikant større andel pasienter som oppnår en normalisering av tarmtømming*, forbedring av sykdomsspesifikke symptomer samt bedret livskvalitet sammenlignet med placebo.¹⁻⁴

*Definert som gjennomsnittlig ≥ 3 spontane, fullstendige tarmtømminger per uke i den 12 uker lange studieperioden.

Referanser:

1. Resolor® (prukaloprid), SPC 05/2013.
2. Camilleri M et al. N Engl J Med 2008; 358:2344–54.
3. Quigley EM et al. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29:315–28.
4. Tack J et al. Gut 2009; 58:357–65.

Shire

Shire Nordic Regional Office, Svärdvägen 11D, 182 33 Danderyd, Sweden
+46 8 544 964 00, medinfo@global@shire.com

 **Resolor®**
prukaloprid
På tide å gå videre

Preoperativ sonoelastografi ved utredning av rektumsvulster

Jo E. R. Waage 1,2, Gunnar Baatrup 3,4, Anna C. Beuke 1,2, Roald F. Havre 2,5, Svein Ødegaard 2,5, Frank Pfeffer 1,2.

Kreft i ende- og tykktarm utgjør cirka 15 % av alle krefttilfeller i Norge[1]. Den viktigste behandlingen er operasjon, og nye teknikker har de siste årene redusert forekomsten av lokalresidiv hos pasienter med endetarmskreft operert ved Haukeland Universitetssykehus fra ca. 30 % til ca. 5,5 %.

1. Haukeland Universitetssykehus, Kirurgisk Klinikk, Avdeling for akutt- og gastrokirurgi, Bergen, Norge
2. Klinisk institutt K1, Universitetet i Bergen, Norge
3. Kirurgisk afdeling A, Odense Universitetssykehus, Svendborg, Danmark Institutt for Regional Helsevitenskap, Syd Danmarks Universitet, Odense, Danmark
4. Nasjonalt Senter for Gastroenterologisk Ultrasonografi, Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus, Bergen, Norge



Jo E. R. Waage

Det har de siste 20 årene vært en betydelig utvikling innen kirurgisk behandling av svulster i endetarmen, både for lokalavanserte kreftsvulster og for benigne/tidlige svulster. I tillegg har neoadjuvant behandling med radio- og kjemoterapi bidratt ytterligere til en differensiering av behandlingen; «skredersydd kreftbehandling». En slik individuelt tilpasset behandlingsstrategi er avhengig av at utredning og stadier-inndeling av svulstene er så god som mulig. Særlig har det vært vanskelig å identifisere godartede og tidlige kreftsvulster. Endetarmskreft stadieinndeles etter TNM der T-stadium beskriver tumors vekst fra 0 (godartet) til 4 (innvekst i nærliggende organ) i forhold til tarmveggen lag, N-stadium angir spredning til lymfeknuter og M-stadium viser til fjernmetastaser[2]. For å sikre at man tilbyr de beste behandlingsovervalgene til hver enkelt pasient er det behov for å optimalisere pre-operativ stadie-inndeling av svulstene.

Hva er sanntids endorektal sono-elastografi?

Sanntids (real-time) sonoelastografi er en relativt ny metode som visualiserer og sammenligner hardheten i tumorvev med referansevev. Dette kan gjøres ved blant annet å kvantifisere hardheten ved hjelp av såkalte strain ratio-målinger [3-6]. Det er flere forskjellige typer sonoelastografi, men foreløpig er det kun autokorrelasjonsmetoden som er tilgjengelig med en endorektal probe til evaluering av rektumsvulster. Ved denne metoden er ultralydhodet dekket med en ballong som kan fylles og tømmes med vann ved hjelp av en tilkoblet sprøyte. Ved å tømme og fylle ballongen påføres vevet den nødvendige sykliske kompresjon til fremstilling av elastogrammer og derved måling av strain ratio (figur 1). Inntil 2008 var det ikke publisert

fagfellevalgte artikler som evaluerte metodens anvendelse på rektumsvulster. Vi måtte derfor stille noen helt grunnleggende spørsmål:

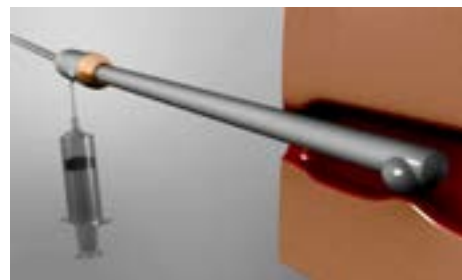
- 1) Er metoden mulig å gjennomføre i klinisk praksis?
- 2) Er det mulig å etablere en cut-off-verdi for sonoelastografiske strain ratio-målinger som skiller mellom benigne og maligne rektumsvulster?
- 3) Er metoden pålitelig, dvs. viser den liten grad av intra- og interobservervariasjon?

Er metoden gjennomførbar i klinisk praksis?

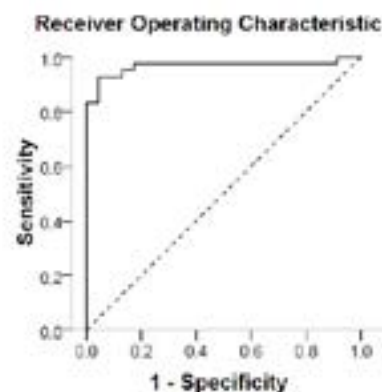
Vi har gjennomført et prosjekt der vi har sett på metodens gjennomførbarhet i klinisk praksis og mulighet for å etablere en cut-off-verdi som skiller mellom benigne og maligne svulster [7]. Fra april 2008 til september 2009 inkluderte vi 69 pasienter (23 adenomer og 45 adenokarsinomer, en pasient døde før operasjon) hvor man vurderte i hvilken grad den enkelte kirurg kunne gjennomføre elastografi-evaluering, inkludert strain ratio-målinger, ved poliklinisk utredning. Validitetsparametre (sensitivitet, spesifisitet og accuracy) for differensiering av benigne og maligne rektumsvulster ble estimert for digital rektal eksplorasjon, rektoskopi, ERUS, biopsi og endorektal elastografi. Gjennomførbarhetsparametre ble definert som utført elastografievaluering i henhold til protokoll innenfor tidsrammen på 30 minutter, samt pasient compliance. Studien viste at vi kunne gjennomføre en fullstendig og adekvat elastografiundersøkelse av 96 % (66/69) av pasientene. Undersøkelsen av tre pasienter kunne ikke utføres grunnet dårlig tarmtømming før undersøkelsen.

Er det mulig å etablere en cut-off-verdi for elastografiske strain ratio-målinger som skiller mellom benigne og maligne rektumsvulster?

Ved hjelp av Receiver Operating Characteristic (ROC) kurve-analyse fant man at en strain ratio cut-off hvor <1.25 ble tolket som godartet svulst var den



Figur 1.



Figur 2: Receiver-operating characteristic (ROC)-kurve som viser et areal under kurven (AUC) på 97%. Hvert punkt på den heltrukne linjen representerer et cut-off-verdi med et sensitivitets-spesifisitets par. Den stiplede linjen representerer en accuracy på 50 %.

beste. Denne cut-off-verdien er det punktet som har kortest avstand til øverste venstre hjørne på ROC-kurven (figur 2).

Sanntids endorektal sonoelastografievaluering viste høyere validitetsparametre enn de øvrige evalueringsmetodene, men det relativt lave antall pasienter i studien gir overlappende konfidensintervall. Tallene

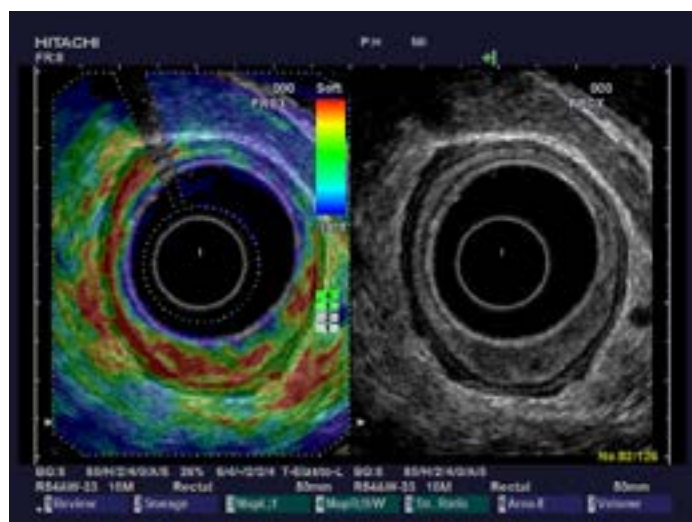


Fig 3: Man ser fra klokken fire til klokken syv en svulst som på ERUS synes å vokse inn i, men ikke gjennom submucosa. Det vil si en uT1 tumor, altså tidlig rektum cancer. Elastogrammet viser en svulst som er like hard, eller mykere, enn referansevev i samme avstand fra proben/ballongen. Strain Ratio var <1.25. Histopatologisk undersøkelse viste et adenom(pT0).

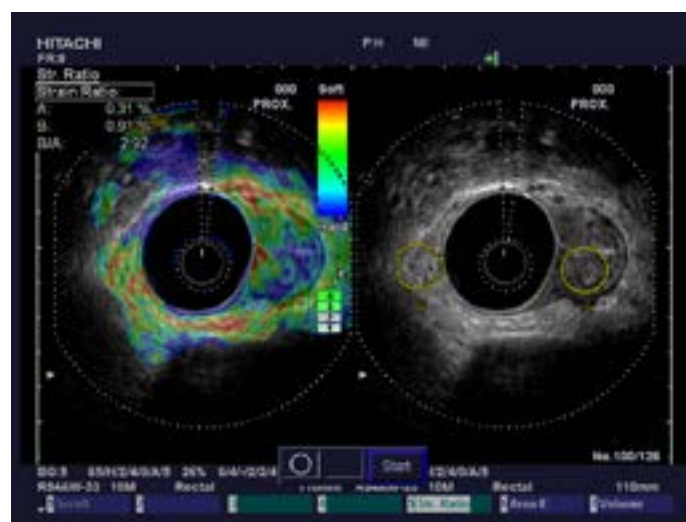


Fig 4: Elastogrammet viser en rektumsvulst fra klokken to til klokken fire. På den aktuelle høyden kan svulsten til forveksling minne om samme innvokst-grad som fig 3, men synes å bryte igjennom submucosa og inn i muscularis propria et par steder. Det vil gi en uT2 tumor vurdert med ERUS, men noe usikkerhet. Elastogrammet viser en svulst som er klart hardere enn referansevev og med en strain ratio 2.92, altså klart forhøyet sammenlignet med cut-off verdien. Histopatologi bekreftet malign tumor/adenokarsinom (pT3).

indikerer likevel at metoden er like god eller bedre enn andre benyttede metoder. Det synes derfor å være et godt utgangspunkt for videre utredning av metoden (tabell 1).

For å validere cut-off verdien som ble foreslått i feasibility-studien ble det fra 1. november 2009 til 1. april 2011 ble det inkludert 120 pasienter. Alle pasientene var henvist til samme undersøker i en poliklinikk dedikert til utredning av svulster i endetarmen. Det ble utført klinisk undersøkelse, ERUS, endorektal elastografi og MR av bekkenet. Det ble gjort fem strain ratiomålinger og gjennomsnittsverdien ble brukt til videre statistisk analyse. De prelimære resultatene bekrefter cut-off-verdien fra feasibility-studien. Resultatene viser også at identifisering av tidlige cancere (pT1 og muligvis pT2) kan bedres ved bruk av strain ratio, mens det ikke synes å være mulig å vurdere behov for strålebehandling ved lokalavanserte svulster.

Blindet evaluering av elastografi og ERUS videolooper: inter- og intraobservatørvariabilitet som mål på reliabilitet

For å vurdere metodens reliabilitet ble det gjennomført en blindet inter- og intraobservatørstudie. Syv observatører med forskjellig grad av tidligere erfaring ble

vurderte aidentifiserte ERUS og elastografi-looper. Alle observatørene gjennomgikk et 30 minutters undervisningsopplegg som inkluderte beskrivelse av ERUS- og elastografi-evaluering, samt praktiske eksempler som ikke var inkludert i studiesettet. Denne studien er under fagfelleevaluering, og resultatene kan derfor ikke gjengis i detalj. Overordnet viste studien at visuell evaluering av sonoelastografi video-looper hadde høy inter- og intraobservatørkorrelasjon med intercorrelation coefficient (ICC) opp mot 99 %. Sonoelastografi viste også mindre variasjon (høyere ICC) enn evaluering av ERUS-undersøkelser.

Konklusjoner og framtidsutsikter

Endorektal sonoelastografi er gjennomførbar i poliklinisk. Strain ratio cut-off-verdien for differensiering av godartede fra ondartede svulster er verifisert, og metoden vil sannsynligvis kunne bedre identifiseringen av både godartede svulster og av tidlige/små kreftsvulster. Dermed vil disse pasientene kunne motta behandling som er langt mindre invasiv. Dette vil kunne redusere prosedyrerelatert mortalitet og morbiditet (utlagt tarm, impotens, smerter, brokk, infeksjoner).

Sanntids endorektal sonoelastografi vil også muligvis kunne forbedre evalueringen av perirektale lymfeknuter og evaluering av stråleterapi[8]. Metoden er et

eksempel på nytteverdien av ultralyd for vurdering av rektumsvulster, og vi er også i gang med å evaluere nytteverdien av kontrastforsterket ultralyd (CEUS) som en ytterligere forbedring av diagnostikk av rektumsvulster.

To eksempler på elastogram av henholdsvis en benign og en malign rektumsvulst, hvor det er mindre grad av forskjell på ERUS, men stor forskjell på sonoelastografi ■

Referanser

1. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm (The Norwegian Directorate of Health - National guidelines for colorectal cancer) [http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00287/Nasjonalt_handlings_287789a.pdf]
2. Greene FL, Sobin LH: A worldwide approach to the TNM staging system: collaborative efforts of the AJCC and UICC. J Surg Oncol 2009, 99(5):269-272.
3. Havre RF, Elde E, Gilja OH, Odegaard S, Eide GE, Matre K, Nesje LB: Freehand real-time elastography: impact of scanning parameters on image quality and in vitro intra- and interobserver validations. Ultrasound Med Biol 2008, 34(10):1638-1650.
4. Havre RF, Waage JR, Gilja OH, Odegaard S, Nesje LB: Real-Time Elastography: Strain Ratio Measurements Are Influenced by the Position of the Reference Area. Ultraschall Med 2011:Epub ahead of print.
5. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, Cantisani V, Correas JM, D'Onofrio M, Drakonaki EE et al: EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. Ultraschall Med 2013, 34(2):169-184.
6. Havre RF, Leh S, Gilja OH, Odegaard S, Waage JE, Baatrup G, Nesje LB: Strain Assessment in Surgically Resected Inflammatory and Neoplastic Bowel Lesions. Ultraschall Med 2012:Epub ahead of print.
7. Waage JE, Havre RF, Odegaard S, Leh S, Eide GE, Baatrup G: Endorectal elastography in the evaluation of rectal tumours. Colorectal Dis 2011, 13(10):1130-1137.
8. Rafaelsen SR, Vagn-Hansen C, Sorensen T, Lindebjerg J, Ploen J, Jakobsen A: Ultrasound elastography in patients with rectal cancer treated with chemoradiation. Eur J Radiol 2013.

Tabell 1: Validitetsparametre for undersøkelsene i "feasibility-studien". Tall i parentes er 95 % konfidensintervall.

Undersøkelse	Sensitivitet	Spesifisitet	Accuracy
Elastografi	0.93 (0.81,0.97)	0.96 (0.80,1.00)	0.94 (0.85,0.98)
Digital eksplorasjon	0.64 (0.49,0.77)	0.83 (0.61, 0.94)	0.71 (0.59,0.81)
Rektoskopi	0.80 (0.66,0.89)	0.87 (0.68,0.96)	0.82 (0.72,0.91)
ERUS	0.91 (0.80,0.97)	0.87 (0.68,0.96)	0.90 (0.80,0.95)
Biopsi	0.69 (0.53,0.82)	0.87 (0.68,0.96)	0.75 (0.64,0.84)

PULVER TIL INFUSJONSVÆSKE 100 mg: Hvert hetteglass inneholder 100 mg, sakkarose, polysorbat 80, natrium-dihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat. **Indikasjoner:** *Revmatoid artritt:* Reduksjon av tegn og symptomer, samt forbedring av fysisk funksjon i kombinasjon med metotreksat hos pasienter med aktiv sykdom som ikke har respondert tilfredsstillende på andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs), inkl. metotreksat. Reduksjon av tegn og symptomer i kombinasjon med metotreksat hos pasienter med alvorlig, aktiv og progredierende sykdom som ikke tidligere er behandlet med metotreksat eller andre DMARD. I disse pasientgruppene er det, målt ved røntgen, vist en reduksjon i progresjonshastigheten av leddskade. *Crohns sykdom hos voksne:* Behandling av moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom hos pasienter som ikke har respondert på en fullstendig og adekvat behandling med et kortikosteroid og/eller et immunsuppressivt legemiddel, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger. Behandling av aktiv fistulerende Crohns sykdom hos pasienter som ikke har respondert på en fullstendig og adekvat konvensjonell behandling (inkl. antibiotika, drenering og immunsuppressiv behandling). *Crohns sykdom hos barn:* Behandling av alvorlig, aktiv Crohns sykdom hos barn og ungdom i alderen 6-17 år som ikke har respondert på konvensjonell behandling inkl. kortikosteroid, immunmodulator og ernæringssterapi, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger. *Ulcerøs kolitt:* Behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos pasienter som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling med kortikosteroider, 6-merkaptopurin (6-MP) eller azathioprin (AZA), eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger. *Ulcerøs kolitt hos barn:* Behandling av alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos barn og ungdom i alderen 6-17 år, som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling, inkl. kortikosteroider, 6-MP eller AZA, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger. *Ankyloserende spondylitt (Bekhterevs sykdom):* Behandling av alvorlig, aktiv ankyloserende spondylitt (Bekhterevs sykdom) hos voksne som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling. *Psoriasisartritt:* Behandling av aktiv og progredierende psoriasisartritt hos voksne når responsen på tidligere DMARDs-behandling ikke har vært tilfredsstillende. Gitt alene (hos pasienter som ikke tåler metotreksat eller hvor metotreksat er kontraindisert) eller i kombinasjon med metotreksat. Infliksimab har vist å forbedre fysisk funksjon ved psoriasisartritt og redusere progresjonshastigheten av perifer leddskade, målt ved røntgen, ved polyartikulære symmetriske subtyper av sykdommen. *Psoriasis:* Behandling av moderat til alvorlig plakket psoriasis hos voksne som ikke har respondert på, som har en kontraindikasjon mot eller som ikke tolererer annen systemisk behandling, inkl. ciklosporin, metotreksat eller PUVA. **Dosering:** Ilangestens og følges opp av lege med erfaring i å diagnostisere og behandle en eller flere av de godkjente indikasjonene. Infliksimabinfusjoner skal gis av kvalifisert helsepersonell som har trening i å oppdage infusjonsrelaterte problemer. Pasienter som behandles med infliksimab skal få utlevert pakningsvedlegget og det spesielle vareskottet. **Voksne: ≥18 år: Revmatoid artritt:** 3 mg/kg etterfulgt av 3 mg/kg, 2 og 6 uker etter 1. infusjon, deretter hver 8. uke. Klinisk respons oppnås vanligvis innen 12 ukers behandling. Ved inadekvat respons eller tap av respons etter denne perioden, bør en vurdere å øke dosen trinnsvis med ca. 1,5 mg/kg opp til maks. 7,5 mg/kg hver 8. uke. Alternativt kan det vurderes å gi 3 mg/kg så ofte som hver 4. uke. Dersom tilstrekkelig respons oppnås skal pasienten fortsette med valgt dose eller dosefrekvens. Fortsett behandling bør være revideres hos pasienter som ikke viser tegn til terapeutisk nytte innen de 12 første behandlingsukene eller etter dosejustering. *Moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom:* 5 mg/kg etterfulgt av 5 mg/kg 2 uker etter 1. dose. Dersom ingen respons etter 2 doser, bør det ikke gis ytterligere infliksimabdosser. Tilgjengelige data støtter ikke videre behandling hos pasienter som ikke responderer innen 6 uker etter 1. infusjon. Hos pasienter som responderer er de alternative strategiene for fortsatt behandling enten vedlikeholdsbehandling eller fornytt behandling: Vedlikeholdsbehandling: Ytterligere infusjoner på 5 mg/kg 6 uker etter 1. dose, deretter hver 8. uke. Fornytt behandling: Infusjon på 5 mg/kg dersom tegn og symptomer på sykdommen kommer tilbake. Begrenset data fra pasienter som initialt responderte på 5 mg/kg, men som mistet responsen, indikerer at noen pasienter kan gjenninnhente responsen med doseøkning. Fortsett behandling bør være revideres hos pasienter som ikke viser tegn på terapeutisk nytte etter dosejustering. *Aktiv fistulerende Crohns sykdom:* 5 mg/kg etterfulgt av 5 mg/kg 2 og 6 uker senere. Dersom en pasient ikke responderer etter 3 infusjoner, bør det ikke gis ytterligere infliksimabbehandling. Hos pasienter som responderer, er de alternative strategiene for fortsatt behandling enten vedlikeholdsbehandling eller fornytt behandling: Vedlikeholdsbehandling: Ytterligere infusjoner på 5 mg/kg hver 8. uke. Fornytt behandling: Infusjon på 5 mg/kg dersom tegn eller symptomer på sykdommen kommer tilbake, etterfulgt av infusjoner på 5 mg/kg hver 8. uke. Begrenset data fra pasienter som initialt responderte på 5 mg/kg men som mistet responsen, indikerer at noen pasienter kan gjenninnhente responsen med doseøkning. Fortsett behandling bør være revideres hos pasienter som ikke viser tegn på terapeutisk nytte etter dosejustering. Erfaring med fornytt behandling dersom tegn eller symptomer kommer tilbake er begrenset, og sammenlignende data på nytte/risiko for de alternative strategiene for fortsatt behandling mangler. *Ulcerøs kolitt, psoriasisartritt og psoriasis:* 5 mg/kg etterfulgt av 5 mg/kg 2 og 6 uker senere, deretter hver 8. uke. Klinisk respons hos pasienter med ulcerøs kolitt oppnås vanligvis innen 14 ukers behandling (3 infusjoner). Fortsett behandling bør være revideres hos pasienter som ikke viser noen tegn til terapeutisk nytte innen denne tidsperioden. Pasienter med psoriasisartritt og psoriasis som ikke responderer etter 14 uker (etter 4 infusjoner), bør ikke gis flere behandlinger. *Ankyloserende spondylitt:* 5 mg/kg etterfulgt av 5 mg/kg 2 og 6 uker senere, deretter hver 6-8. uke. Dersom en pasient ikke responderer innen 6 uker (dvs. etter 2 infusjoner), bør det ikke gis flere behandlinger. *Fornytt behandling ved Crohns sykdom og revmatoid artritt:* Dersom tegn eller symptomer på sykdom kommer tilbake kan ny infusjon gis <16 uker etter den siste infusjonen. Forsinkede hypersensitivitetsreaksjoner etter infliksimabopphold <1 år, se Forsiktighetsregler. Sikkerhet og effekt ved gjentatt administrering etter infliksimabopphold på >16 uker er ikke fastslått. Dette gjelder både for pasienter med Crohns sykdom og revmatoid artritt. *Fornytt behandling ved ulcerøs kolitt og psoriasisartritt:* Sikkerhet og effekt ved gjentatt behandling, annet enn hver 8. uke, er ikke undersøkt. *Fornytt behandling ved ankyloserende spondylitt:* Sikkerhet og effekt ved gjentatt behandling, annet enn hver 6. - 8. uke, er ikke undersøkt. *Fornytt behandling ved psoriasis:* Begrenset erfaring fra fornytt behandling i form av re-induksjonsbehandling etter oppbluss av sykdomsaktivitet, antyder en økt insidens av infusjonsreaksjoner, også alvorlige, sammenlignet med 8 ukers vedlikeholdsbehandling. *Fornytt behandling ved alle godkjente indikasjoner:* Dersom vedlikeholdsbehandling avbrytes og det er behov for ny oppstart av behandling, anbefales ikke re-induksjonsbehandling. I slike tilfeller bør infliksimab gis som en enkelt dose etterfulgt 8 ukers vedlikeholdsbehandling. **Barn og ungdom: 6-17 år:** *Crohns sykdom:* 5 mg/kg etterfulgt av 5 mg/kg 2 og 6 uker senere, deretter hver 8. uke. Enkelte kan trenge et kortere eller lengre doseringsintervall. Kortere doseringsintervall (<8 uker) kan gi høyere risiko for bivirkninger, og skal ikke vurderes hos pasienter som ikke viser ytterligere terapeutisk nytte etter endret doseringsintervall. Behandlingen skal stoppes dersom barnet/ungdommen ikke responderer innen de første 10 behandlingsukene. *Ulcerøs kolitt:* 5 mg/kg etterfulgt av 5 mg/kg 2 og 6 uker senere, deretter hver 8. uke. Behandlingen skal stoppes dersom barnet/ungdommen ikke responderer innen de første 8 behandlingsukene. **Administrering:** Skal administreres intravenøst over en 2-timers periode. Alle pasienter må observeres i minst 1-2 timer etter infusjonen mhp. akutte infusjonsrelaterte reaksjoner. Ved indikasjonen til voksne: Hos nye utvalgte pasienter som har tolerert 3 initiale 2-timersinfusjoner og som får vedlikeholdsbehandling, kan det overveies å gi påfølgende infusjoner med varighet på ikke mindre enn 1 time. Kortere infusjoner ved doser >5 mg/kg er ikke undersøkt. **Kontraindikasjoner:** Tuberkulose og andre alvorlige infeksjoner som sepsis, abscesser og opportunistiske infeksjoner. Moderat eller alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III/IV). Kjent hypersensitivitet for innholdsstoffene eller murine proteiner. **Forsiktighetsregler:** Erfaring viser at hos noen pasienter er eget forsvart mot infeksjoner nedsatt under infliksimabbehandling. Hemming av TNFα kan maskere symptomer på infeksjon som f.eks. feber. Tidlig gjenkjennelse av et atypisk klinisk forløp for alvorlige infeksjoner og for typiske kliniske forløp for sjeldne og uvanlige infeksjoner er kritisk for å redusere forsinkelse av diagnostisering og behandling. Ved fistulerende Crohns sykdom med akutte suppurative friter skal ikke infliksimabbehandling initieres før en kilde til mulig infeksjon, spesielt abscess, er utelukket. Pasienter må monitoreres nøye for infeksjoner inkl. tuberkulose før, under og etter infliksimabbehandling. Siden eliminasjonen av infliksimab kan ta opptil 6 måneder, skal monitoring fortsette gjennom hele perioden. Videre infliksimabbehandling skal ikke gis dersom en pasient utvikler en alvorlig infeksjon eller sepsis. Forsiktighet må utvises om infliksimab skal gis til pasienter med kronisk infeksjon, som har hatt tilbakevendende infeksjoner samtidig med immunsuppressiv behandling. Pasientene bør unngå potensielle risikofaktorer for infeksjon. Infeksjoner er oftere rapportert hos barn, enn hos voksne. Pasienter som får TNF-hemmere er mer mottagelige for alvorlige infeksjoner. Tuberkulose, bakterielle infeksjoner, inkl. sepsis og pneumoni, invasive soppinfeksjoner, virale infeksjoner og andre opportunistiske infeksjoner er rapportert. Noen av disse har vært dødelige; de mest frekvent rapporterte med en mortalitetsrate på >5% inkluderer pneumocystose, kandidose, listeriose og aspergilliose. Pasienter som utvikler ny infeksjon under behandlingen skal overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisk evaluering. Preparatet seponeres dersom pasienten utvikler ny alvorlig infeksjon eller sepsis, og passende antimikrobiell eller antifungal behandling skal påbegynnes inntil infeksjonen er under kontroll. Det er begrenset informasjon om samtidig bruk av infliksimab med andre biologiske legemidler som brukes til å behandle de samme sykdommene. Samtidig bruk anbefales derfor ikke pga. muligheten for infeksjoner, og andre farmakologiske interaksjoner. Ved bytte fra en biologisk behandling til en annen skal pasienten overvåkes for tegn på infeksjon. Overlappende biologisk aktivitet kan øke bivirkningsrisikoen. Aktiv tuberkulose er rapportert, hovedsakelig ekstrapulmonalt, beskrevet som lokal eller disseminert sykdom. Før oppstart med infliksimab skal alle pasienter undersøkes nøye for tuberkulose (både aktiv og latent). Undersøkelsen skal inneholde en detaljert anamnese med tanke på tidligere forekomst av tuberkulose, ev. mulig tidligere kontakt med tuberkulose og tidligere og/eller pågående immunsuppressiv behandling. Relevante «screening»-tester dvs. tuberkulintest og røntgen av lungene bør utføres på alle pasienter (lokale retningsslinjer kan benyttes). Vær oppmerksom på at en kan få falsk negativ tuberkulintest spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller immunsupprimerte. Dersom aktiv tuberkulose diagnostiseres, må ikke infliksimabbehandling startes. Dersom latent tuberkulose mistenkes, bør lege med ekspertise i tuberkulosebehandling konsulteres. I alle situasjoner beskrevet under skal nytte-risikoforholdet ved infliksimabbehandling vurderes svært nøye. Dersom latent tuberkulose diagnostiseres, skal behandling startes iht. lokale retningsslinjer for oppstart med infliksimab. Ved flere eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose og negativ test for latent tuberkulose, eller ved tidligere latent eller aktiv tuberkulose hvor adekvat behandling ikke kan bekreftes, bør anti-tuberkulosebehandling iveres før oppstart med infliksimab. Alle pasienter skal informeres om å søke medisinsk hjelp dersom tegn/symptomer på tuberkulose oppstår (f.eks. vedvarende hoste, tæring/vekttap, mild feber) under eller etter infliksimabbehandling. Hos pasienter behandlet med infliksimab og som utvikler alvorlig systemisk sykdom, kan man mistenke invasiv soppinfeksjon, f.eks. aspergilliose, candidiasis, pneumocystose, histoplasmosis, coccidioidomycose eller blastomycose. Lege med ekspertise innen diagnose og behandling av invasive soppinfeksjoner bør konsulteres i tidlig fase ved utredning. Invasive soppinfeksjoner opptrer heller som disseminerte enn lokaliserte, og antigen- og antistofftesting kan være negativ hos noen med aktiv sykdom. Hensiktsmessig empirisk antifungal behandling bør vurderes. For pasienter som har vært bosatt i eller reist til områder hvor invasive soppinfeksjoner som histoplasmosis, coccidioidomycose eller blastomycose er endemiske, skal nytte-risikoforholdet ved infliksimabbehandling overveies nøye før behandling startes. Ingen data foreligger mht. respons på vaksinerings med levende vaksiner eller sekundær overføring av infeksjon med levende vaksiner ved anti-TNF-behandling. Samtidig administrering av levende vaksiner er derfor ikke anbefalt. Administrering av levende vaksiner til spedbarn som har vært utsatt for infliksimab i livmoren, er ikke anbefalt de første 6 måneder etter morens siste infusjon under svangerskapet. Det anbefales at barn vaskes inn iht. gjeldende retningsslinjer for oppstart av infliksimabbehandling. Det foreligger begrenset sikkerhetserfaring fra kirurgi inkl. artroplastikk hos pasienter behandlet med infliksimab. Den lange halveringstiden til infliksi-

mab bør tas i betraktning dersom kirurgi er planlagt. Infliksimabbehandlede pasienter som trenger kirurgi, bør monitoreres nøye for infeksjoner, og passende tiltak iverksettes. Reaktivering av hepatitt B-virus (HBV) er sett hos kroniske bærere av viruset. Noen tilfeller med dødelig utfall. Pasienter bør testes for HBV før oppstart, ved positiv test bør pasienten henvises til lege med ekspertise på HBV. Bærere av HBV skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på aktiv HBV under og i flere måneder etter avsluttet behandling. Ved reaktivering av HBV skal infliksimab seponeres og effektiv antiviral behandling med egnet støttebehandling igangsettes. Isolerte tilfeller av leversvikt som resulterte i levertransplantasjon eller død har forekommet. Pasienter med symptomer eller tegn på leverdysfunksjon, skal undersøkes for tegn på leverskade. Ved gulstøt og/eller ALAT-økning ≥5 ganger den øvre normalgrensen, skal preparatet seponeres og grundig undersøkelse gjennomføres. Akutte infusjonsreaksjoner, inkl. sjeldne anafylaktiske reaksjoner, kan utvikles under (i løpet av sekunder) eller innen få timer etter infusjon. Dersom akutte infusjonsreaksjoner inntrerffer skal infusjonen avbrytes umiddelbart og dersom alvorlige reaksjoner oppstår, må symptomatisk behandling gis og infliksimabbehandling avsluttes. Utstyr for akuttbehandling må være tilgjengelig. Pasienten kan behandles på forhånd med f.eks. et antihistamin, hydrokortison og/eller paracetamol, og infusjonshastigheten kan senkes for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner, spesielt dersom infusjonsreaksjoner har inntruffet tidligere. Antistoffer mot infliksimab kan utvikles og er forbundet med økt frekvens av infusjonsreaksjoner. Det er også sett en sammenheng mellom utvikling av antistoffer mot infliksimab og redusert varighet av respons. Samtidig administrering av immunmodulerende legemidler er forbundet med lavere insidens av antistoffer og redusert frekvens av infusjonsreaksjoner. Effekten av samtidig immunsuppressiv behandling er mer uttalt hos pasienter behandlet episodisk enn ved vedlikeholdsbehandling. Annen samtidig medisiner (f.eks. kortikosteroider og immunsuppressiver) bør være optimalisert. Pasienter som slutter med immunsuppressiver før eller under infliksimabbehandling, har større risiko for utvikling av antistoffer, som ikke alltid detekteres i serumprøve. Alvorlige infusjonsreaksjoner ved fornytt behandling er sett hos pasienter med moderat til alvorlig psoriasis. Pasientene fikk ikke samtidig immunsupprimerende behandling. Flesteparten oppstod under den andre infusjonen (uke 2). Symptomer inkluderte, men var ikke begrenset til, dyspné, urticaria, anksietsømd og hypotensjon. I alle tilfellene ble infliksimab seponert og/eller annen behandling igangsett med påfølgende fullstendig opphør av alle tegn og symptomer. Forsinkede hypersensitivitetsreaksjoner har forekommet etter legemiddelopphold <1 år. Tegn og symptomer inkl. myalg og/eller artralgi med feber og/eller utslett. Noen pasienter opplever kløe, ødem i ansikt, hender eller lepper, dysagi, urticaria, sår hals og hodepine. Økt risiko for forsinket hypersensitivitet med økende lengde på legemiddeloppholdet. Pasienter må rådes til umiddelbart å søke medisinsk hjelp dersom de opplever forsinkede bivirkninger. Dersom pasienter behandles på nytt etter et lengre opphold, må de overvåkes nøye for tegn og symptomer på forsinket hypersensitivitetsreaksjon. En mulig risiko for utvikling av lymfomer eller andre maligniteter ved behandling med TNF-hemmere hos barn og voksne kan ikke utelukkes. Særlig forsiktighet må utvises ved vurdering av behandling av pasienter som utvikler maligniteter mens de får infliksimab, ved maligniteter i anamnesen, samt hos pasienter med økt risiko for maligniteter pga. storøykning. Forsiktighet skal også utvises ved psoriasis og ekstensiv immunsuppressiv behandling, eller forlenget PUVA-behandling i anamnesen. Pasienter med ulcerøs kolitt, som har økt risiko for dysplasi eller tykktarmskreft (f.eks. pasienter med mangeårige ulcerøs kolitt eller primær skleroserende kolangitt) eller som har hatt dysplasi eller tykktarmskreft, bør undersøkes for dysplasi jevnlig før behandling og gjennom hele sykdomsforløpet. Undersøkelsen bør inkl. koloskopi og biopsi ifølge lokale retningsslinjer. Ved nøydiagnostisert dysplasi bør det vurderes nøye hvorvidt infliksimabbehandling skal avsluttes. Sjeldne tilfeller av hepatosplenisk T-celleylfom har rapportert hos pasienter behandlet med TNF-hemmere, inkl. infliksimab. Denne sjeldne typen T-celleylfom har et veldig aggressivt sykdomsforløp og er vanligvis dødelig. Alle tilfellene med infliksimab inntraff hos pasienter med Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt, primært ungdom og unge voksne menn. Alle pasientene hadde fått behandling med AZA eller 6-MP samtidig eller rett før infliksimab. Den potensielle risikoen med kombinasjonen av AZA eller 6-MP og infliksimab bør overveies nøye. Melanom og merkelcellekarsinomer er rapportert hos pasienter behandlet med TNF-hemmere, inkl. infliksimab. Regelmessig hudundersøkelse er anbefalt, spesielt ved risikofaktorer for hudkreft. Det skal utvises forsiktighet ved mild hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Utvikles nye eller forverrede symptomer på hjertesvikt, skal infliksimabbehandling avbrytes. Pasienter som utvikler tegn på blodtrykskrise (f.eks. vedvarende feber, blåmerker, blødning, blekket) skal øyeblikkelig søke medisinsk hjelp. Ved hematologiske unormaliteter skal seponering vurderes. Det relative underskuddet av TNFα som forårsakes av anti-TNF-behandling, kan forårsake en autoimmuniseringsprosess. Hvis en pasient utvikler antistoffer mot dobbelttrådd DNA og symptomer som indikerer et lupus-lignende syndrom etter infliksimabbehandling, må videre behandling med infliksimab ikke gis. Bruk av TNF-hemmere, inkl. infliksimab, har vært forbundet med debut eller forverring av kliniske symptomer og/eller radiografiske tegn på demyeliniserende sykdommer i sentralnervestystemet, inkl. multipel sklerose, og perifere demyeliniserende sykdommer, inkl. Guillain-Barrés syndrom. Nytt/risiko må derfor vurderes nøye før oppstart med anti-TNF-behandling hos pasienter med eksisterende eller nylig inntruffet debut av demyeliniserende tilstander. Hvis noen av disse sykdommene oppstår skal seponering vurderes. Manglende respons på behandling av Crohns sykdom kan indikere en vedvarende fibrotisk striktur som kan kreve kirurgisk behandling. Hos eldre bør det utvises spesiell oppmerksomhet angående risikoen for infeksjon. **Interaksjoner:** Sikkerhet og effekt av anakinra brukt i kombinasjon med infliksimab er ikke etablert. Derimot er det sett økt risiko for alvorlige infeksjoner og nøytropeni ved kombinasjon av annen anti-TNFα-behandling og anakinra, og ingen ytterligere nytte sammenlignet med TNFα-hemmer gitt alene. Kombinasjonen er derfor ikke anbefalt. I kliniske studier har samtidig administrering av TNF-hemmere og abatacept vært assosiert med en økt risiko for infeksjoner, inkl. alvorlige infeksjoner sammenlignet med TNF-hemmere alene, uten økt klinisk nytte. Kombinasjonen av infliksimab med andre biologiske legemidler brukt for å behandle de samme sykdommene, inkl. anakinra og abatacept, er ikke anbefalt. Det anbefales at levende vaksiner ikke gis samtidig med infliksimab. **Graviditet/Amning:** *Overgang i placenta:* Ingen uventede effekter på utfallet av graviditeten. Infliksimab hemmer TNFα og det er derfor mulig at bruk under graviditet kan påvirke normale immunresponser hos nyfødte. Risiko kan ikke utelukkes pga. begrenset erfaring, og infliksimab er derfor ikke anbefalt under graviditet. Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under og i minst 6 måneder etter siste infliksimabbehandling. *Overgang i morsmelk:* Ukjent, men immunoglobuliner skilles ut i melk. Amning frarådes før minst 6 måneder etter avsluttet behandling. **Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10):* Gastrointestinale: Magestermer, kvalme. Infeksjoner: Virusinfeksjon (f.eks. influensa, herpesvirusinfeksjon). Lufteveier: Infeksjon i øvre lufteveier, sinusitt. Nevrologiske: Hodepine. Øvrige: Infusjonsrelatert reaksjon, smerte. *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blodlymfe: Nøytropeni, leukopeni, anemi, lymfadenopati. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, diaré, dyspepsi, gastroesofagal refluks, forstoppelse. Hjerter/kar: Takykardi, palpitasjon, hypotensjon, hypertensjon, ekkykmoser, hetteketter, rødming. Hud: Debut av eller forverret psoriasis, inkl. pustuløs psoriasis (hovedsakelig i håndflater og føtsåler), urticaria, utslett, kløe, økt svetteing, tørr hud, soppdermatitt, eksem, alopesi. Immunsytemet: Allergisk lufteveissymptom. Infeksjoner: Bakterielle infeksjoner (f.eks. sepsis, cellulitt, abscesser). Lever/galle: Abnormal leverfunksjon, økte transaminaser. Lufteveier: Infeksjon i nedre lufteveier (f.eks. bronkitt, pneumoni), dyspné, epistakse. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, myalg, ryggsmerte. Nevrologiske: Vertigo, svimmelhet, prethetter, parestesi. Nyre/urineveier: Urinveisinfeksjon. Psykiske: Depresjon, insomni. Øye: Konjunktivitt. Øvrige: Brystsmerte, trostest, feber, reaksjon på injeksjonsstedet, frysninger, ødem. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blodlymfe: Trombocytopeni, lymfopeni, lymfocytose. Gastrointestinale: Intestinal perforasjon, intestinal stenose, divertikulitt, pankreatitt, kuller. Hjerter/kar: Hjertesvikt (ny eller forverret), arytmi, synkope, bradykardi, perifer iskemi, tromboflebitt, hematom. Hud: Bulløs erupsjon, onykomycose, seboré, rosacea, hudpapillom, hyperkeratose, abnormal hudpigmentering. Immunsytemet: Anafylaktisk reaksjon, lupuslignende syndrom, serumsyke eller serumsykkelignende reaksjon. Infeksjoner: Tuberkulose, soppinfeksjoner (f.eks. kandidose). Kjønnsorganer/bryst: Vaginitt. Lever/galle: Hepattitt, hepatocellulær skade, kolecyttitt. Lufteveier: Lungeødem, bronkopasmer, pleurit, pleuraleffusjon. Nevrologiske: Krampeanfoll, nevropati. Nyre/urineveier: Pyelonefritt. Psykiske: Amnesi, agitasjon, forvirring, sømnløshet, nervositet. Undersøkelser: Positiv autoantistofftest. Øye: Keratitt, periorbital ødem, hordeolum. Øvrige: Nedsett særling. *Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):* Blodlymfe: Agranulocytose, trombosit trombocytopenisk purpura, pancytopeni, hemolytisk anemi, idiopatisk trombocytopenisk purpura. Hjerter/kar: Cyanose, perikardieffusjon, sirkulatorisk svikt, ptektisk, vasospasmer. Hud: Toksik epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, furunkulose. Immunsytemet: Anafylaktisk sjokk, vaskulitt, sarkoidlignende reaksjon. Infeksjoner: Meningitt, opportunistiske infeksjoner (som invasive soppinfeksjoner, f.eks. pneumocystose, histoplasmosis, aspergilliose, koksidiomycose, kryptokokkose og blastomycose; bakterielle infeksjoner, f.eks. atypisk mykobakteriose, listeriose og salmonellose og virale infeksjoner f.eks. cytomegalovirus), parasittinfeksjoner, reaktivering av hepatitt B. Lever/galle: Autoimmun hepatitt, gulstøt. Lufteveier: Interstitiell lungeesydom (inkl. raskt progredierende sykdom, lungefibrose og pneumonitt). Nevrologiske: Transvers myelitt, demyeliniserende sykdommer i sentralnervestystemet (multipel sklerose-lignende sykdom og optisk nevritt), perifere demyeliniserende sykdommer (slik som Guillain-Barrés syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati og multifokal motorneuropati). Psykiske: Apati. Svulster/cyster: Lymfom, non-Hodgkins lymfom, Hodgkins sykdom, leukemi, melanom. Undersøkelser: Unormal komplementfaktor. Øye: Endofthalmitt. Øvrige: Granulomatøse lesjoner. *Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent:* Hjerte/kar: Myokardinfarkt-infarkt under eller innen 2 timer etter infusjon. Immunsytemet: Anafylaksilignende reaksjoner (inkl. laryngeal/faryngealt ødem, alvorlige bronkopasmer og krampeanfoll), forsinket hypersensitivitet. Lever/galle: Leversvikt. Svulster/cyster: Hepatosplenisk T-celleylfom (primært hos ungdom og unge voksne med Crohns sykdom og ulcerøs kolitt), merkelcellekarsinomer. Øye: Forbigående synstap under eller innen 2 timer etter infusjon. Øvrige: Alvorlige infusjonsreaksjoner (inkl. dyspné, urticaria, anksietsømd, hypotensjon) ved reinduksjonsbehandling. Se SPC for mer detaljer om enkelte bivirkninger. Noen bivirkninger har hatt dødelig utfall. *Spesielle faktorer for barn og ungdom:* Maligniteter, inkl. hepatosplenisk T-celleylfom, forbigående leverenzymabnormaliteter, lupuslignende syndrom, positive antistoffer, infusjonsrelaterte reaksjoner, immunogenisitet, infeksjoner (infeksjon i øvre lufteveier, laryngitt, abscess, pneumoni, herpes zostër). Juvenil revmatoid artritt: Mulig anafylaktisk reaksjon. Crohns sykdom: Anemi, blod i avføringen, leukopeni, rødming, virusinfeksjon, nøytropeni, bleinrud, bakterielle infeksjoner, allergiske reaksjoner i lufteveiene, anafylaktisk reaksjon. Ulcerøs kolitt: Magestermer, feber, hodepine, forverring av ulcerøs kolitt. Se SPC for mer detaljer om bivirkninger hos barn og ungdom. *Spesielle faktorer for eldre:* Alvorlige infeksjoner. **Overdosering/Forgiftning:** Symptomer: Enkelt doser <20 mg/kg har ikke medført toksiske effekter. Se Giftinformasjonen anbefaling L04A B02. **Egenskaper:** *Klassifisering:* Kjemart humantumurtitt monoklonalt antistoff (IgG₁). *Virkningsmekanisme:* Binder med høy affinitet til løselige og transmembrane former av TNFα, og hemmer dermed bioaktiviteten til TNFα. Forhøyede konsentrasjoner av TNFα er funnet i ledene til pasienter med revmatoid artritt og korrelerer med økt sykdomsaktivitet. Preparatet gir betydelig reduksjon i det vanligvis forhøyede nivået av serumbetennelsesmarkører C-reaktivt protein (CRP). Behandlingen gir en reduksjon i antall celler som er i stand til å utskille TNFα og interferon-γ, og reduserer infiltrasjon av inflammatoriske celler i det angrepne området samt tilstedeværelse av inflammasjonsmarkører. *Fordeling:* Hovedsakelig vaskulær. *Halveringstid:* 91/2 dag. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares ved 2-8°C. Den rekonstituerte oppløsningen er kjemisk og fysisk stabil i 24 timer i kjøleskap. Oppløsningen inneholder ikke konserveringsmidler, og preparatet bør brukes så snart som mulig innen 3 timer etter rekonstitusjon og fortykning. **Andre opplysninger:** Hvert hetteglass skal rekonstitueres med 10 ml vann til injeksjon vha. sprøyte med 21 gauge (0,8 mm) eller tynnere nål. Den totale dosen av den rekonstituerte oppløsningen fortynnes videre med natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml til 250 ml. Bruk et lavproteinbindende filter (porestør. 1,2 µmeter eller mindre) under infusjonen. **Pakninger og priser:** 1 stk. (hettegl.) kr 5 336,30. 3 stks. (hettegl.) kr 15 939,00.

Sist endret: 16.01.2013



Flere sykdommer
Mange pasienter
En behandling



Norge Rundt

Gastroseksjonen i Kirkenes

Av: Lars Eftang

Det sies at den første gastroskopian ble gjort i Kirkenes på slutten av 70-tallet av overlege Sigurd Sparr. Den første sigmoidoskopiske undersøkelse under gjennomlysning ble gjort i 1981, og selv gjorde jeg den første fleksible kolonoskopian i 1983.

Doktor Arnt Ucherman, nå pensjonist og pådriver i det Russisk-Norske medisinske samarbeidet var sjefsoverlege ved Kirkenes sykehus på begynnelsen av 80-tallet, og fra da var det fast endoskopivirksomhet på Kirkenes sykehus med ukentlig endoskopi. Ucherman brente selv for gastroenterologien, men gir doktor Sigurd Sparr, som var overlege fra 1978-1986, æren for starten av endoskopivirksomheten som gjorde at røntgengjennomlysningsutstyret etter hvert måtte vike plass for moderne endoskopisk utstyr. Den generelle indremedisinen måtte den gang beherske det aller meste, men noe av det artigste var likevel å hente ut fiskebein fra halsen til fortvilte sjømenn, forteller Uchermann. Uchermann forsøkte seg på ERCP i 1987, men prosedyren var teknisk vanskelig og indikasjonene for sporadiske på et lite sykehus til at undersøkelsen fikk vind i seilene. Siden har det aldri blitt tatt opp igjen, og ERCP gjøres i dag ved UNN i Tromsø.

Stor aktivitet

I dag gjøres omkring 1100 gastrointestinale endoskopiske undersøkelser årlig, og enheten gjør også en del titalls bronkoskopier og transesofagal ekkoundersøkelser. Olympus har levert hele utstyrsparken, og utstyret er moderne og godt utrustet til diagnostikk og behandling. Avdelingsoverlege Helge Søndena er spesialist i indremedisin og er i dag endoskopienhetens faglige ryggrad. Inntil i fjor var det fast ansatt spesialist i gastromedisin tilknyttet sykehuset. I i øyeblikket er det sporadisk innleie av faste, vikarierende spesialister i gastromedisin fra Sverige og Tyskland, verdtfullt for hele miljøet på gastromedisin, både LIS og overleger – og pasienter!

Et sted for god læring

Mens kirurgisk avdeling har ansvaret for akutt endoskopisk beredskap, driver medisinsk avdeling den polikliniske endoskopienheten de fleste ukedagene. Det drives en systematisk utdanning av leger i spesialisering ansatt ved medisinsk avdeling, hvor LISene får inntil 4 års tellende tjeneste i generell indremedisin. Det er ingen B-grenkandidater ved sykehuset, men det er god anledning til å lære seg en del sentrale prosedyrer og smake på subspecialitetene, før man velger endelig retning. Dessuten er det verdtfullt også for indremedisinere uten, eller med annen subspecialitet enn gastromedisin, å kunne endoskopere på et lite sykehus som Kirkenes, som fort blir sårbart ved fravær av ressurspersoner.

perioden med tett én-til-én oppfølging av overlege går over 2-3 uker, med fullt endoskopisk program 4 dager i uken hvor det settes opp ekstra opplæringstid for hver eneste pasient. Innlæring av gastroskopi og kolonoskopi starter parallelt. Slik havner man raskt på den bratte delen av læringskurven og får et betydelig læringsvolum tidlig. Etter intensivperioden trekker overlegen seg gradvis ut, og man blir mer og mer selvgående, men er likevel trygg med kort vei for overlege fra medisinsk eller kirurgisk sengepost i bakhånd. Det er tradisjon for å slippe tidlig til for yngre leger, men det er også klare føringer for når man skal be om assistanse. Slik blir én og én utdanningskandidat selvgående i både gastro-, sigmoido- og kolonoskopi i løpet av noen uker og har tidlig selvstendig endoskopipoliklinikk og får konsolidert ferdighetene. På kirurgisk avdeling er det ikke etablert et fast utdanningssystem for LIS i endoskopi.

Enheten har knyttet til seg 3 faste endoskopisykepleiere og låner ytterligere 2 sykepleiere fra andre enheter ved behov. Det finnes ingen sykepleiere med spesialisering i IBD, og samtlige sykepleiere må beherske flere fagområder som kirurgisk poliklinikk, kardiologisk og lungemedisinsk utredning.



Stort «nærområde».

Intensivopplæring i endoskopi gjøres med én øremerket medisinsk LIS ad gangen som tas ut av visitt og annen poliklinisk virksomhet for en periode. Intensiv-



Sykehuset ligger idyllisk til på Prestøya. Det er 2 kilometer fra Kirkenes bysentrum.

Minst og størst

Kirkenes sykehus er et av Norges minste sykehus, men har et av landets største geografiske opptaksområder. Øst-Finnmark er primært opptaksområde for Kirkenes sykehus, mens Hammerfest sykehus dekker den vestlige delen av fylket med ca 75 000 innbyggere. Driften på sykehuset påvirkes av fylkets store avstander og ekstreme værforhold. Pasienter fra eksempelvis Båtsfjord, Berlevåg og Vardø har reisevei på bortimot 300 kilometer hver vei for å komme til poliklinikk eller innleggelse i Kirkenes. Under værharde perioder må grensen mellom fylkets to sykehus flyttes fortløpende, og pasientene behandles av det sykehuset som til enhver tid har åpne kjøre- og flyforhold. På samme måte må serviceavdelingene, poliklinikkene og andre fagavdelinger ved sykehuset vise stor grad av fleksibilitet. Skulle det dukke opp et behov for en ekstra endoskopisk undersøkelse eller radiologisk utredning, påfører det pasientene stor ulempe å måtte reise hjem for å komme tilbake senere, og avdelingene strekker seg langt for å imøtekomme akutte behov. Det må derfor legges inn justeringsmonn i timeplanene, iblant til overraskelse for vikarer fra universitetssykehus. Men både pasientene og legene uttrykker imidlertid stor begeistring for at man har meget kort ventetid for undersøkelser og anledning til å yte ekstra og fleksibel pasienthjelp, et tidvis utrydningstruet fenomen på stor-sykehusene. Er det spesielle hensyn knyttet til pasientlogistikk klarer avdelingen så å si alltid å gjennomføre en ekstra skopi.

Kirkenes sykehus ble etablert i 1909, men har flyttet flere ganger. Dagens bygningsmasse ble oppført på 50-, 60- og 70-tallet, og bærer preg av fornyingsbehov. Bygging av nye Kirkenes sykehus er vedtatt, og topp moderne lokaler og fasiliteter skal stå klare i 2018. Her kommer den generelle indremedisinen og kirurgien fortsatt til å stå i hevd! ■



Vinterstemning.



Mange flotte strender i Finnmark, men kaldt i vannet



Teamet ved endoskopienheten; her ved enhetens sykepleiere fra venstre: Helene Mienna, Merethe Mikkelsen og Kirsti Håskjold Larsen. Kirurg Lars Eftang har endoskopisk poliklinikk en dag i uken.

C Incivo «Janssen»

Antiviralt middel.

ATC-nr.: J05A E11

TABLETTER, filmdrasjerte 375 mg: Hver tablett inneholder 375 mg, natrium 2,3 mg. Fargestoff: Gult jernoksidd (E 172) og titandioksidd (E 171). **Indikasjoner:** Telaprevir, i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin, er indisert til behandling av genotype 1 kronisk hepatitt C hos voksne pasienter med kompensert leversykdom (inkl. cirrhose), som er behandlingsnaive eller som tidligere er behandlet med interferon alfa (pegylert eller ikke-pegylert) alene eller i kombinasjon med ribavirin, inkl. pasienter med tilbakefall, partielle respondere og null-respondere. **Dosering:** Behandling bør innledes og overvåkes av en lege med erfaring innen behandling av kronisk hepatitt C. **Anbefalt dosering:** Telaprevir 1125 mg (3 tabletter) bør tas oralt 2 ganger daglig. Alternativt kan 750 mg (2 tabletter) tas oralt hver 8. time. Total døgndose er 6 tabletter, 2250 mg. Telaprevir skal tas sammen med peginterferon alfa og ribavirin for å forebygge behandlingssvikt som telaprevirdosen skal kompenseres for. Hvis telaprevirbehandlingen ikke reduseres eller avbrytes, hvis telaprevirbehandling seponeres pga. bivirkninger eller pga. utilstrekkelig virologisk respons, bør telaprevirbehandlingen ikke gjenopptas. Se respektive Felleskatalogtekster for peginterferon alfa og ribavirin for retningslinjer vedrørende dosejustering, behandlingsavbrudd, seponering og gjenopptatt behandling med disse legemidlene. Hvis pasienten glemmer en telaprevirdose som skulle vært tatt for <6 timer siden ved administrering 2 ganger daglig, bør pasienten ta den glemte telaprevirdosen så snart som mulig. Hvis glemte dose oppdages etter >6 timer, bør den glemte dosen ikke tas, og vanlig doseringsplan følges. Hvis glemte dose oppdages innen 4 timer ved administrering hver 8. time, bør den glemte dosen tas så snart som mulig. Hvis glemte dose skulle vært tatt for >4 timer siden, bør den glemte dosen utelates. **Behandlingsvarighet:** For behandlingsnaive og pasienter med tilbakefall etter tidligere behandling: Behandling med telaprevir skal innledes i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin og gis i 12 uker. HCV-RNA-nivå bør måles i uke 4 og 12 for å bestemme fortsatt behandlingsvarighet: Pasienter med ikke målbart hepatitt C-virus ribonukleinsyre (HCV-RNA) i uke 4 og 12 får peginterferon alfa og ribavirin alene i ytterligere 12 uker. Pasienter med målbart HCV-RNA i uke 4 eller 12 får peginterferon alfa og ribavirin alene i ytterligere 36 uker. Hos alle pasienter med cirrhose, selv med ikke målbart HCV-RNA i uke 4 eller 12, anbefales peginterferon alfa og ribavirin alene i ytterligere 36 uker. Ved partiell eller ingen respons ved tidligere behandling: Behandling med telaprevir skal innledes i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin og gis i 12 uker, etterfulgt av behandling med peginterferon alfa og ribavirin alene i ytterligere 36 uker. HCV-RNA-nivå bør måles i uke 4 og 12. **Alle pasienter:** Det er svært lite sannsynlig at pasienter med utilstrekkelig viral respons vil oppnå vedvarende virologisk respons (SVR), og det anbefales derfor at pasienter med HCV-RNA >1000 IE/ml i uke 4 eller uke 12 seponerer behandlingen. Hos tidligere null-respondere bør det vurderes å foreta en ytterligere HCV-RNA-test mellom uke 4 og 12. Hvis HCV-RNA-konsentrasjonen er >1000 IE/ml bør telaprevir, peginterferon alfa og ribavirin seponeres. Hos pasienter som får totalt 48 ukers behandling bør peginterferon alfa og ribavirin seponeres hvis HCV-RNA er målbart i uke 24 eller uke 36. **Spesielle pasientgrupper:** **Nedsatt leverfunksjon:** Telaprevir er ikke anbefalt ved moderat til sterkt nedsatt leverfunksjon («Child-Pugh» B eller C, grad ≥7) eller dekompensert leversykdom. Dosejustering er ikke nødvendig ved lett nedsatt leverfunksjon («Child-Pugh» A, grad 5-6). Se også Felleskatalogtekstene for peginterferon alfa og ribavirin, som er kontraindisert ved «Child-Pugh» grad ≥6. **Nedsatt nyrefunksjon:** Dosejustering ikke anbefalt. Det foreligger ingen kliniske data på bruk ved hemodialyse. Se også Felleskatalogteksten for ribavirin ved Cl_{CR} <50 ml/minutt. **Barn og ungdom <18 år:** Sikkerhet og effekt er foreløpig ikke kartlagt. **Eldre ≥65 år:** Begrensede kliniske data. **Administrering:** Tas med mat. Administrering uten mat kan føre til effektreduksjon. Bør svelges hele. Skal ikke tygges, deles eller oppløses. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Samtidig bruk av virkestoffer med clearance som i høy grad er avhengig av CYP 3A, og hvor økte plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende bivirkninger. Disse virkestoffene omfatter alfuzosin, amiodaron, bepridil, kinidin, astemizol, terfenadin, cisaprid, pimozid, ergotderivater (dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin), lovastatin, simvastatin, atorvastatin, sildenafil eller tadalafil (kun når det brukes til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon), og oral midazolam eller triazolam. Samtidig bruk av klasse IA eller III antiarytmika, unntatt i.v. lidokain. Samtidig bruk av virkestoffer som i stor grad inducerer CYP 3A, f.eks. rifampicin, johannesurt (Hypericum perforatum), karbamazepin, fenytoin og fenobarbital, og dermed kan medføre lavere eksponering og tap av effekt av telaprevir. Se Felleskatalogtekstene for peginterferon alfa og ribavirin for informasjon om deres kontraindikasjoner. **Forsiktighetsregler:** Telaprevir skal ikke gis som monoterapi, og skal kun forskrives i kombinasjon med både peginterferon alfa og ribavirin. Felleskatalogtekstene for peginterferon alfa og ribavirin skal derfor sjekkes før oppstart av behandlingen. Det foreligger ingen kliniske data for ny behandling hos pasienter som har hatt behandlingssvikt ved en kur med HCV NS3-4A-proteasehemmerbasert behandling. **Alvorlig utslett:** Alvorlig, potensielt livstruende og fatale hudreaksjoner er rapportert. Toksisk epidermal nekrolyse (TEN), inkl. fatalt utfall, er observert etter markedsføring (se Bivirkninger). Fatale tilfeller er rapportert hos pasienter med progressivt utslett og systemiske symptomer som fortsatte i få kombinasjonsbehandlinger, etter at en alvorlig hudreaksjon var påvist. Tilgjengelige data indikerer at peginterferon-alfa, og muligens også ribavirin, kan bidra til økt frekvens og alvorlighetsgrad av utslett forbundet med telaprevir. Forskrivere skal sørge for at pasientene er godt informert om risikoen for alvorlig utslett, og om å kontakte forskrivende lege omgående ved nytt utslett eller forverring av eksisterende utslett. Alle utslett bør kontrolleres for progresjon og helt til utslettet har forsvunnet. Det kan ta flere uker før utslettet forsvinner. Andre legemidler assosiert med alvorlige kutane reaksjoner bør brukes med forsiktighet ved administrering av telaprevir kombinasjonsbehandling, for å unngå mulig forverring relatert til hvilket legemiddel som er skyld i hudreaksjonen. Ved alvorlig hudreaksjon bør det vurderes å seponere de andre legemidlene assosiert med alvorlige hudreaksjoner. Ved lett utslett (lokal hudtubrudd og/eller hudtubrudd med begrenset utbredelse inntil flere isolerte steder på kroppen) skal pasienten overvåkes for progresjon eller systemiske symptomer til utslettet har forsvunnet. Ved moderat utslett (diffust utslett ≤50% av kroppsoverflaten) skal pasienten overvåkes for progresjon eller systemiske symptomer til utslettet har forsvunnet. Vurder konsultasjon med spesialist innen dermatologi. Ved moderat utslett som forverres bør permanent seponering av telaprevir vurderes. Hvis utslettet ikke bedres innen 7 dager etter seponering av telaprevir, bør ribavirin avbrytes. Tidligere avbrudd av telaprevir kan være nødvendig hvis utslettet forverres til tross for seponering av telaprevir. Peginterferon alfa-behandlingen kan fortsettes, dersom avbrudd ikke er medisinsk indisert. Ved moderat utslett som forverres til alvorlig utslett skal telaprevir seponeres permanent. Ved alvorlig utslett (>50% av kroppsoverflaten eller forbundet med vesikler, bulla, ulcerasjon utenom Stevens-Johnsons syndrom (SJS)) skal telaprevir omgående seponeres permanent. Konsultasjon med spesialist innen dermatologi er anbefalt. Overvåk for progresjon eller systemiske symptomer til utslettet har forsvunnet. Behandlingen med peginterferon alfa og ribavirin kan fortsette. Hvis bedring ikke sees innen 7 dager etter seponering av telaprevir, bør sekundært eller samtidig avbrudd eller seponering av ribavirin og/eller peginterferon alfa vurderes. Hvis medisinsk indisert, kan tidligere avbrudd eller seponering av peginterferon alfa og ribavirin være nødvendig. Alvorlige hudreaksjoner, inkl. utslett med systemiske symptomer, progressivt alvorlig utslett, mistanke om eller diagnostisert generalisert bultøst utslett, DRESS, SJS/TEN, akutt generalisert eksantematøst pustulose, erythema multiforme, skal telaprevir, peginterferon alfa og ribavirin omgående seponeres permanent. Konsulter med spesialist innen dermatologi. Behandling med telaprevir, skal ikke gjenopptas etter seponering. Se også Felleskatalogtekstene for peginterferon alfa og ribavirin vedrørende alvorlige hudreaksjoner. **Anemi:** I kliniske studier er samlet forekomst og alvorlighetsgrad av anemi høyere med telaprevir kombinasjonsbehandling enn med peginterferon alfa og ribavirin alene. Hemoglobinnivået falt de første 4 behandlingssukene, med laveste verdi på slutten av telaprevirdoseringen. Hemoglobinværdien ble gradvis bedre etter fullført telaprevirdosering. Hemoglobin bør måles regelmessig før og under telaprevir kombinasjonsbehandling. For behandling av anemi, se Felleskatalogteksten for ribavirin vedrørende retningslinjer for doseredsuksjon. Hvis ribavirin seponeres permanent som følge av anemi, skal telaprevir også seponeres permanent. Hvis telaprevir seponeres pga. anemi, kan behandling med peginterferon alfa og ribavirin fortsette. Behandling med ribavirin kan gjenopptas i samsvar med retningslinjene for dosejustering av ribavirin. Telaprevirdosen skal ikke reduseres, og telaprevirbehandling skal ikke gjenopptas etter seponering. **Graviditet:** Telaprevir skal brukes i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin, og kontraindikasjonene og advarelsene for disse legemidlene gjelder også ved kombinasjonsbehandling. Ekstrem forsiktighet må utvises slik at graviditet unngås hos kvinnelige pasienter og kvinnelige partnere til mannlige pasienter. For ytterligere instruksjoner, se SPC. **Hjerte og kar:** En liten effekt av telaprevir (1875 mg hver 8. time) på QT_c-tiden er sett i studie. Eksponering ved denne dosen er sammenlignbar med eksponeringen hos HCV infiserte pasienter som får telaprevir 750 mg hver 8. time pluss peginterferon alfa og ribavirin. Mulig klinisk signifikans er usikker. Telaprevir bør brukes med forsiktighet sammen med klasse IC antiarytmika, som propafenon og flekainid, inkl. hensiktsmessig klinisk overvåkning og EKG-overvåkning. Forsiktighet anbefales ved samtidig bruk av legemidler som inducerer QT-forlengelse og er CYP 3A-substrater, som erytromycin, klaritromycin, telitromycin, posakonazol, vorikonazol, ketokonazol, takrolimus, salmeterol. Samtidig bruk av domperidon bør unngås. Telaprevir kan øke konsentrasjonen av samtidig gitte legemidler, og dette kan medføre økt risiko for hjerte-bivirkninger. Hvis samtidig bruk av slike legemidler anses strengt nødvendig, anbefales klinisk overvåkning, inkl. EKG-vurdering. Telaprevir bør unngås til pasienter med medfødt QT-forlengelse

eller familiær bakgrunn med medfødt QT-forlengelse eller plutselig dødstill. Hvis behandling med telaprevir hos slike pasienter anses strengt nødvendig, bør pasienten overvåkes nøye, inkl. EKG-vurdering. Telaprevir brukes med forsiktighet ved: Anamnese med ervervet QT-forlengelse, klinisk relevant bradykardi (vedvarende puls <50 slag i minuttet), anamnese med hjertesvikt med redusert venstre ventrikklens ejsjonsfraksjon, behov for legemidler som forlenger QT-tiden, men hvor metabolismen ikke er hovedsakelig CYP 3A4-avhengig (f.eks. metadon). Slike pasienter bør overvåkes nøye, inkl. EKG-undersøkelser. **Laboratorieprøver:** HCV-RNA-nivå bør måles i uke 4 og 12 og når klinisk indisert. Følgende laboratorieundersøkelser skal gjennomføres hos alle pasienter før oppstart av telaprevir kombinasjonsbehandling: Full blodtelling med differensialtelling av leukocytter, elektrolytter, serumkreatinin, leverfunksjonsprøver, TSH og urinsyre. Anbefalte baselinieverdier for oppstart av telaprevir kombinasjonsbehandling: Hemoglobin: ≥12 g/dl (kvinner), ≥13 g/dl (menn), trombocytter ≥90 000/mm³, absolutt nøytrofilittal ≥1500/mm³, adekvat kontrollert thyreoideafunksjon (TSH), beregnet kreatininclearance ≥50 ml/minutt, kalium ≥3,5 mmol/liter. Hematologi-undersøkelser (inkl. differensialtelling av leukocytter) er anbefalt i uke 2, 4, 8 og 12, og deretter når klinisk relevant. Klinisk kjemiske undersøkelser (elektrolytter, serumkreatinin, urinsyre, leverenzymmer, bilirubin, TSH) er anbefalt ikke hyppig som hematologiprøvene eller når klinisk indisert. Se for øvrig Felleskatalogtekstene for peginterferon alfa og ribavirin, inkl. krav til graviditetstest. **Kombinasjon med peginterferon alfa-2b:** Ingen data på bruk av telaprevir i kombinasjon med peginterferon alfa-2b hos tidligere behandlede pasienter, og begrensede data fra behandlingsnaive pasienter. **Utilstrekkelig virologisk respons:** Ved utilstrekkelig viral respons bør behandlingen seponeres. **Behandling av andre HCV-genotyper:** Bruk av telaprevir ved andre HCV-genotyper enn genotype 1 er ikke anbefalt, da det ikke er tilstrekkelige kliniske data. **Organtransplantasjon:** Ingen kliniske data vedrørende behandling av pasienter før, under eller etter levertransplantasjon eller annen transplantasjon. **Koinfeksjon med hiv:** Telaprevir i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin ble undersøkt hos 60 hiv-infiserte, HCV-behandlingsnaive pasienter, som enten ikke stod på antiretroviral hiv-behandling eller fikk behandling med efavirenz eller atazanavir/ritonavir i kombinasjon med tenofovir og emtricitabin eller lamivudin. Se SPC for relevante interaksjoner med hiv antivirale legemidler. **Koinfeksjon med HBV:** Ingen data fra bruk ved HCV/HBV-koinfeksjon. **Thyroidea sykdom:** TSH-nivåene bør måles før og under behandlingsforløpet og behandles klinisk hensiktsmessig, inkl. mulig justering av thyroideaehormonbehandling ved preeksisterende hypotyreose. **Interaksjoner med legemidler:** Telaprevir er en kraftig CYP 3A4-hemmer. Økt systemisk eksponering forventes dersom telaprevir kombineres med legemidler som i stor grad metaboliseres av dette enzymet. Se Interaksjoner og Bivirkninger. **Natrium:** Inneholder 2,3 mg natrium pr. tablett, og må tas hensyn til ved natriumfattig diett. **Interaksjoner:** Se Kontraindikasjoner. Telaprevir metaboliseres delvis i lever av CYP 3A, og er et substrat for P-glykoprotein (P-gp). Andre enzymer er også involvert i metabolismen. Samtidig bruk av legemidler som inducerer eller hemmer CYP 3A og/eller P-gp kan påvirke eller øke telaprevirs plasmakonsentrasjon. Telaprevir er en kraftig, tidsavhengig CYP 3A4-hemmer, og hemmer også P-gp betydelig. Tidsavhengigheten indikerer at CYP 3A4-hemming kan være kraftigere de første 2 behandlingssukene. Etter seponering kan det gå ca. 1 uke før hemmingen forsvinner helt. Bruk av telaprevir kan øke systemisk eksponering for CYP 3A4- og P-gp-substrater, hvilket kan forlenge deres terapeutiske effekt og bivirkninger. Basert på studier av f.eks. escitalopram, zolpidem, etinyloestradiol, kan induksjon av metabolsmezymer ikke utelukkes. Telaprevir hemmer OATP1B1 og OATP2B1. Samtidig bruk legemidler som transporteres av disse, som fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin, pitavastatin, bosentan og repaglinid, bør vurderes med forsiktighet. Simvastatin er kontraindisert pga. forventet, betydelig økning i eksponering forårsaket av flere mekanismer. Telaprevir skal ikke gis samtidig med virkestoffer med clearance som i høy grad er avhengig av CYP 3A og hvor økte plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende bivirkninger, som hjertearytmi (dvs. amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, pimozid, kinidin, terfenadin), perifer vasospasme eller iskemi (dvs. dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin), myopati, inkl. rabdomyolyse (dvs. lovastatin, simvastatin, atorvastatin), forlenget eller økt sedasjon eller respirasjonshemming (dvs. oral midazolam eller triazolam) og hypotensjon eller hjertearytmi (dvs. alfuzosin og sildenafil) ved pulmonal arteriell hypertensjon). Nøye overvåkning av terapeutiske effekter og bivirkninger (inkl. respirasjonshemming) er anbefalt når telaprevir gis samtidig med alfentanil eller fentanyl, inkl. orale, bukkale og nasale fentanylformuleringer samt transdermale eller transkuskale former med forsinket/forlenget frisetting av fentanyl, spesielt ved behandlingsstart. Dosejustering av fentanyl eller alfentanil kan være nødvendig. De mest uttalte effektene forventes med orale, nasale og bukkale/sublinguale fentanylformuleringer. Telaprevir skal ikke gis samtidig med klasse IA eller III antiarytmika, unntatt i.v. lidokain. Bør brukes med forsiktighet sammen med klasse IC antiarytmika, som propafenon og flekainid. Rifampicin reduserer telaprevirs plasma-AUC med ca. 92%. Telaprevir skal derfor ikke gis samtidig med rifampicin. Telaprevirs plasmakonsentrasjon kan reduseres ved samtidig bruk av johannesurt. Potente CYP 3A4-induktorer, som karbamazepin, fenytoin og fenobarbital, er kontraindisert. Milde og moderate CYP 3A4-induktorer bør unngås, spesielt hos pasienter som er tidligere non respondere (partielle respondere eller null-respondere for peginterferon alfa/ribavirin), med mindre det er gitt spesifikke doseanbefalinger (se SPC). De fleste interaksjonsstudiene er utført med telaprevir 750 mg 3 ganger daglig. Gitt at regimet med 1125 mg 2 ganger daglig gir samme døgndose med tilsvarende telaprevir-eksponering, forventes de relative interaksjonene å være tilsvarende. For andre kombinasjoner, se SPC. **Graviditet/Amning:** Ingen data fra bruk til gravide, og preparatet er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Telaprevir skal brukes i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin, og kontraindikasjonene og advarelsene for disse legemidlene gjelder også ved kombinasjonsbehandling. **Prevensjon hos menn og kvinner:** Fertile kvinnelige pasienter og deres mannlige partnere, samt mannlige pasienter og deres kvinnelige partnere må bruke 2 effektive prevensjonsmetoder under behandling. Etter fullført behandling med telaprevir bør prevensjonsanbefalingene i Felleskatalogteksten for ribavirin, og som beskrevet nedenfor, følges. Hormonelle antikonseptiva kan fortsatt benyttes, men er ikke nødvendigvis pålitelige under behandling og i inntil 2 måneder etter seponering av telaprevir. I denne perioden bør kvinnelige pasienter i fertil alder bruke 2 sikre ikke-hormonelle prevensjonsmetoder. 2 måneder etter fullført behandling er hormonelle antikonseptiva igjen egnet som 1 av de 2 påkrevde effektive prevensjonsmetodene. Se Felleskatalogteksten for ribavirin og peginterferon alfa for ytterligere informasjon. **Overgang i morsmelk:** Ukjent. Pga. faren for bivirkninger hos barn som ammes, og pga. den kombinerte behandlingen med peginterferon alfa og ribavirin, skal amming avbrytes før behandlingsstart. Se også Felleskatalogteksten for ribavirin. **Bivirkninger:** **Svært vanlige (≥1/10):** Blod/lymf: Anemi. Gastrointestinale: Kvalme, diaré, oppkast, hemoroider, proktalgi. Hud: Kløe, utslett. **Vanlige (≥1/100 til <1/10):** Blod/lymf: Trombocytopeni, lymfopeni. Endokrine: Hypotyreose. Gastrointestinale: Analkle, rektalbedning, analfissur. Hud: Ekskem, hevelse i ansiktet, eksfoliativt utslett. Infeksjoner: Oral candidiasis. Lever/galle: Hyperbilirubinemi. Nevrologiske: Dysgeusi, synkope. Stoffskifte/ernæring: Hyperurikemi, hypokalemi. Øvrige: Perifer ødem, unormal produktsmak. **Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):** Gastrointestinale: Proktitt. Hud: Legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), urticaria. Nyre/urinveier: Økt blodkreatinin. Stoffskifte/ernæring: Urinsregkitt. Øye: Retinopati. **Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):** Hud: SJS, TEN, erythema multiforme. **Laboratoriefunn:** Økt serumurinsyre er svært vanlig. Etter avsluttet behandling faller vanligvis urinsyreverdien i løpet av de påfølgende 8 ukene, og kan sammenlignes med den hos pasienter som får peginterferon alfa og ribavirin alene. De fleste laboratorieverdiene returnerte til nivåer observert med peginterferon alfa og ribavirin innen uke 24, unntatt trombocytaltallet som forble på et nivå lavere enn observert med peginterferon alfa og ribavirin til uke 48. For ytterligere opplysninger, se SPC. **Overdosering/Forgiftning:** **Symptomer:** Høyeste dokumenterte dose er 1875 mg hver 8. time i 4 dager. Følgende vanlige bivirkninger ble rapportert hyppigere med 1875 mg hver 8. time sammenlignet med 750 mg hver 8. time: Kvalme, hodepine, diaré, redusert appetitt, dysgeusi og oppkast. **Behandling:** Intet spesifikt antidot. Behandling består av generelle støttetiltak, inkl. overvåkning av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status. Hvis indisert, kan eliminasjon av uabsorbert virkestoff oppnås ved oppkast eller ventrikkelskylling. Ventrikkelskylling bør kun utføres hvis dette kan gjøres innen 1 time etter inntak. Medisinsk kull kan også brukes for å bidra til å fjerne uabsorbert virkestoff. Det er ukjent om telaprevir er dialyserbart ved peritoneal- eller hemodialyse. **Egenskaper:** **Klassifisering:** Antiviralt middel. **Virkningsmekanisme:** Hemmer av HCV-NS3-4A serinprotease, som er nødvendig for virusreplikasjon. **Absorpsjon:** Absorberes sannsynligvis i tynntarmen, uten holdepunkter for absorpsjon i tykktarmen. Maks. plasmakonsentrasjon etter en enkeltdose oppnås vanligvis etter 4-5 timer. Bør tas sammen med mat. **Proteinbinding:** Ca. 59-76%. Bindes hovedsakelig til surt laktalbumin og albumin. **Fordeling:** Tilsvarende distribusjonsvolum: 252 liter, med en individuell variasjon på 72,2%. **Halveringstid:** Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid 4-4,7 timer. Ved steady state er effektiv halveringstid ca. 9-11 timer. Tilsvarende totalclearance 32,4 liter/time med inter-individuell variasjon på 27,2%. **Metabolisme:** Omfattende levermetabolisme, som omfatter hydrolyse, oksidasjon og reduksjon. Flere metabolitter er påvist i feces, plasma og urin. **Utskillelse:** Etter administrering av en enkeltdose på 750 mg ¹⁴C-telaprevir, ble 90% av radioaktiviteten gjentunnet i feces (ca. 82%), urin (ca. 1%) og utåndingsluft (ca. 9%) innen 96 timer. Uendret ¹⁴C-telaprevir utgjorde 31,8% i feces. **Pakninger og priser:** 42 stk. (boks) kr 21577,90. 4 × 42 stk. (boks) kr 82606,80. (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag)

Sist endret: 11.06.2013

Janssen-Cilag AS Postboks 144, NO-1325 Lysaker, Norway, Tel +47 24 12 65 00, Fax +47 24 12 65 10, www.janssen-cilag.no

INCIVO®
telaprevir

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF **Johnson & Johnson**

FOR DINE HEPATITT C GENOTYPE 1 PASIENTER

INCIVO® (telaprevir)* NÅ TO GANGER DAGLIG

Enten man velger å dosere kun to ganger daglig eller tre ganger daglig (hver 8.time), har man fortsatt:

- ▶ Samme effekt, uavhengig av fibrosestadium og IL28B genotype¹
- ▶ Lik andel pasienter kan forkorte behandlingstiden til 24 uker¹
- ▶ Samme bivirkningsprofil¹



*INCIVO er indisert i kombinasjon med peginterferon alfa og ribavirin

¹In the OPTIMIZE trial, eligibility for shortened treatment duration to 24 weeks instead of 48 weeks was based on HCV RNA undetectability at Week 4. INCIVO label indicates that response-guided therapy must be based on HCV RNA undetectability at Weeks 4 and 12 in non-cirrhotic treatment-naïve patients and prior relapsers

Før foreskriving av INCIVO®, se preparatomtale

Referanser: 1. INCIVO® preparatomtale 5/2013.

Janssen-Cilag AS Postboks 144, NO-1325 Lysaker, Norway, Tel +47 24 12 65 00, Fax +47 24 12 65 10, www.janssen-cilag.no

Janssen-Cilag AS

Professor Jon Florholmen: – Et liv i forskningens tjeneste

Av Richard Heitmann

Jon Florholmen er professor og gastroenterolog ved Universitetssykehuset 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.



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 prof. Florholmen er evnen til å finne noe positivt ved enhver situasjon.

Hvorfor ble du gastroenterolog?

I 1972 begynte jeg som assistentlegevikar på Ullevål sykehus og møtte storhetene i norsk gastroenterologi. Det var en stor opplevelse å møte miljøet der, og noen av legene var internasjonalt anerkjent. Spesielt vil jeg nevne Johannes Myhren. På Ullevål var det unge leger og forskere som senere har blitt selve ryggraden innenfor norsk gastroenterologi.

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 utdanning, og kom i kontakt med Per Burhol fra Ullevål-miljøet. Burhol var da blitt forsker ved Universitetet i Tromsø.

Doktorgrad

Etter 3 år i Kirkenes dro jeg til Tromsø og fortsatte under Burhols ledelse, hvor jeg tidlig begynte å forske på hormoner. Burhol hevdet at GI-traktus var det største hormonproduserende organet i kroppen, og det hadde han helt rett i. I Tromsø hadde Burhol forskere og klinikere som senere skulle bli viktig for oppbyggingen av det gastroenterologiske miljøet i Norge. Det ble produsert mye forskning og mange doktorgrader på den tiden. De fleste kjenner (Helge) Waldums arbeid på hormoner i gastrointestinaltraktus, og Waldum var reservelege i Tromsø på den tiden. 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

Jeg så tidlig at vi var langt unna effektorganet da vi drev med RIA (radio-immuno-assays), den metoden ble vi forresten svært gode på i Tromsø. Jeg skjønte at om vi skulle komme videre, så måtte vi ned på cellulært nivå. I 1983 dro jeg derfor til Universitetet i Lund hvor jeg lærte meg å isolere acinærceller, og så videre til Uppsala hvor jeg lærte meg å isolere Langerhanske øyer. Jeg hadde på den tiden en stor interesse for diabetes, en interesse som nok stammet fra oppholdet i Kirkenes. I 1985 hadde jeg et forskningsopphold ved Washington University School of Medicine i St. Louis, og lærte om intracellulær signaloverføring i betaceller. På bakgrunn av denne metoden ble det senere avlagt to doktorgrader i Tromsø. I 1996 hadde jeg et opphold ved University of Pennsylvania hvor jeg drev ytterligere forskning på betaceller.

Etter hjemkomsten ble det vanskelig for meg som gastroenterolog å få penger til å drive denne forskningen videre. Men jeg hadde tilegnet meg mye kunnskap om basal biokjemi og intracellulære signaloverføring. Den kunnskapen har kommet til nytte senere i forskningen på inflammatorisk tarmsykdom.

Vendepunktet

I 1999 med Remicade kom det store gjennombruddet innenfor behandling av pasienter med IBD. Vi var til å begynne med livredde for konsekvensene av å hemme et slikt sentralt cytokin. Vi visste ikke hvor lenge vi skulle behandle pasientene, og heller ikke om vi kunne tillate oss å stoppe behandlingen. For meg virket det naturlig at vi som klinikere måtte involvere oss og få mer kunnskap om immunologi. Jeg bestemte meg derfor for at den videre forskningsinnsatsen i Tromsø skulle bli innenfor immunologi og translasjonsforskning.

Tromsømodellen

Det seponeres biologisk behandling i Norge i dag, men det er få som driver systematisk forskning på området. Er dette riktig? Helt siden ulcus-tiden er vi lært opp til å måle effekten av ulike behandlingsregimer. Mitt prosjekt har vært å finne frem til biologiske markører eller prediktorer for når man kan stoppe biologisk behandling. Siden 2003 har vi hatt et



Far og sønnen Sjur på "Sjur-toppen" bak hytta ved Skarsfjorden. Foto: Privat.

opplegg for dette i Tromsø. Det er få forskningsmiljøer som tenker i disse baner. Dette skyldes nok at mange miljøer støttes av farmasøytisk industri, som med få unntak ikke er interessert i å støtte slik forskning.

Introduksjonsstudiene på infliksimab, og seinere adalimumab, viste at 1/3 av pasientene som fikk placebo fremdeles var i remisjon etter 1 år. Jeg tolket dette som at 1/3 av pasientene ikke hadde behov for biologisk behandling. Direkte legemiddelkostnader til biologisk behandlingen av pasienter med IBD er omlag 450 millioner kroner per år. Dermed brukes det trolig 150 millioner kroner på pasienter som ikke har effekt av behandlingen. Det er viktig å identifisere disse pasientene. Dette er ikke bare et økonomisk spørsmål, siden effekten av medikamentene ser ut til å avta hos pasienter som står på vedlikeholdsbehandling.

Tromsømodellen går ut på å seponere anti-TNF-behandling med en gang pasienten er kommet i remisjon. Ved tidlig tilbakefall (< 6 mnd.) behandles pasientene med ny induksjonsrunde til dokumentert remisjon, og deretter ett års vedlikeholdsbehandling. Vi vet at noen pasienter som er i endoskopisk remisjon får tilbakefall kort tid etter seponering. I det siste har vi innført krav om "immunologisk remisjon" før vi seponerer behandlingen. Vi har vist at mucosa sitt uttrykk av TNF-alfa, og manglende normalisering av denne, er assosiert med tidlig tilbakefall. 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. Jeg er forresten medlem



Sjefen med kolleger og sykepleiere ved gastrolab. Foto: Sandra Holmbukt

av en ECCO-gruppe som ser på "mucosal healing" og mekanismene der.

Fremtiden innen IBD-forskning

Vi må ha mer kunnskap om det innate immunsystemet. Skal vi løse IBD-gåten må vi forstå hvordan tarmen og det uspesifikke immunsystemet kommuniserer. I Tromsø har vi derfor etablert et samarbeid med Bloombergs gruppe ved Harvard School of Medicine, som er gode på det uspesifikke immunsystemet. Videre har vi gode kontakter med IBD-forskere på NTNU og Rikshospitalet. Et internasjonalt samarbeid er en nødvendig forutsetning for å "henge med" i IBD-forskningen. Det er ellers utfordringer. 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. Dagens PhD-utdannelse er derfor viktig og er et sertifikat på at man kan drive forskning, dog under sterkt kontrollerte betingelser.

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 (legemiddelinnkjøps-samarbeidet). 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. RHFene 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 sykkelig overvekt, uten at det stilles et eneste krav til innhold eller at resultatene følges opp. Skal RHFene overleve, må de tilføres faglig kompetanse.

Tverrfaglighet

Her i Tromsø er vi spesielt gode på behandling og oppfølging av pasienter med IBD, hepatitt C og nevroendokrine tumores. En av årsakene til at vi har blitt gode er vår tverrfaglige tilnærming. Mange oppgaver delegeres til dedikerte sykepleiere som har fått en helt sentral rolle i pasientoppfølgingen. Når det gjelder sykepleiere som endoskopører, så har jeg ingen tro på at dette blir et "winning team". Jeg er ikke prinsipielt i mot dette, men jeg tror at det er mer fornuftig å bruke deres kompetanse til andre oppgaver.

Rekruttering

Dersom vi skal klare å få tak i de beste folkene, så må det være høy kvalitet på utdanningen. På et universitetssykehus må det være et godt tilbud både innen klinikken og forskningen. Gode klinikere 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 forskningsprosjekt på flere småsykehus i landsdelen.



På kontoret. Foto: Richard Heitmann.

Tips til yngre kolleger som har lyst til å forske

Start tidlig med translasjonsforskning 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? ■

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 jerdose 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 initial 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 uforynnnet 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 uforynnnet 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 fortyninger 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 overvåking av jernstatus anbefales for å unngå jernoverskudd. Sikkerhetsdata er ikke tilgjengelig for hemodialyseavhengige kroniske nyrepasienter som får enkelt doser 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 uforynnnet Ferinject inneholder opp til 5,5 mg (0,24 mmol) natrium. Dette må tas i betraktning for pasienter på saltfattig diett. En ml med uforynnnet 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 fordelene 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: myalgia, ryggsmelter, artralgi. Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: pyreksi, fatigue, brystsmelter, frostanfall, sykdomsfølelse, perifer 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 fortykning med steril 9 mg/ml natriumkloridoppløsning: fra et mikrobiologisk synspunkt skal preparater for parenteral administrasjon brukes øyeblikkelig etter fortykning 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 fortykningsløsninger eller terapeutiske stoffer da dette kan føre til utfelling og/eller interaksjon. For fortykningsinstruksjoner, se Dosering og administrasjonsmåte. **Pris:** Ferinject er på LIS anbud til redusert pris. **Innehaver av markedsførings-tillatelsen:** 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 videre www.felleskatalogen.no.

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.



Fyller raskt på jerndepotene



Gastronet – Nasjonalt medisinsk kvalitetsregister

NYHETSREV NR 3, 2013

Kvalitetsregisterets mål er å forbedre kvaliteten på endoskopier og forskning og publisasjon av registrerte data ved koloskopi og ERCP. Bruk Gastronet til å sammenligne ditt senter med andre senter, eller deg selv med andre leger/sykepleiere. Ved å bruke registrerte data i kvalitetsforbedring og fagutvikling, vil du høyne kvaliteten på arbeidet du utfører, og oppnå større arbeidsglede og pasienttilfredshet.

Besøk oss på: www.kreftregisteret.no/gastronet
 Henvendelser til: siv.furholm@medisin.uio.no

Ny tid for Gastronet

(G Hoff 16.09.2013) Av Geir Hoff

Stor økning i antall nasjonale kvalitetsregistre

Gastronet fikk status som nasjonalt kvalitetsregister høsten 2012. Norge har for tiden 45 nasjonale kvalitetsregistre mot 19 for 2 år siden – og flere skal det bli (www.kvalitetsregistre.no). De regionale helseforetakene har pålagt de enkelte helseforetakene å registrere til disse registrene, men det er ikke lagt inn ressurser til å få dette gjennomført i praksis. Jeg vet ikke hvordan de forskjellige HFene vil håndtere dette, men det kan fort bli noen halvhjertede pliktløp med dårlig datakvalitet – først og fremst dårlig dekningsgrad av faktisk utførte skopier ved HFene. Gastronet-registreringene er som kjent papirbasert. Dette er ressurskrevende, og vi må over på elektroniske løsninger forrest mulig hvis alle HFene i Norge skal med. Dette har vi jobbet for lenge. Vi har nylig innledet et lovende samarbeid med DIPS for å få Gastronet integrert i et strukturert EPJ-format.

Krav om offentliggjøring

Med status som nasjonalt kvalitetsregister vil det bli et økende press på offentliggjøring av data fra Gastronet. Statuttene ble utformet i sin tid for å ivareta Gastronet som et internt verktøy for kvalitetsutvikling. Med vår nye status må statuttene justeres hvis vi skal kunne finansiere driften av Gastronet videre – det finnes dessverre ingen alternativ finansiering enn å få midler fra Helse Sør-Øst via RHFets tildelte pott for nasjonale kvalitetsregistre. Gastronets styringsgruppe foreslo i møte 19/8-13 en justering av statuttene (se passordbeskyttet del av Gastronet nettsider www.kreftregisteret.no/gastronet). Dette skal behandles i ekstraordinært årsmøte for Gastronet 22/10 – antakelig det viktigste møtet i Gastronet siden opprettelsen i 2003.

Støtte for automatisk Gastronet-registrering i DIPS Arena

Av Tomas Nordheim Alme, Medisinsk direktør, DIPS ASA

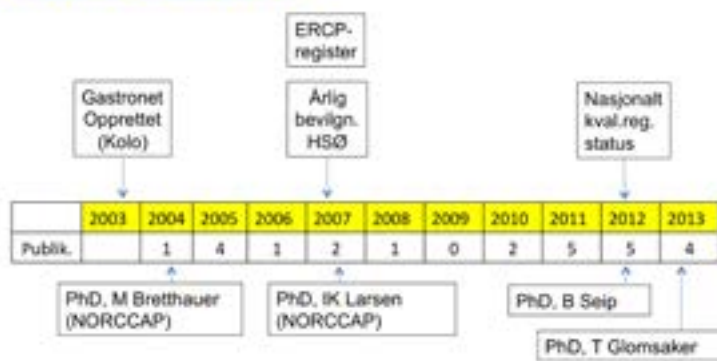
Siden Gastronet startet i 2003 har vi etterlyst strukturerte journaler med registrering til kvalitets-sikringsformål integrert i EPJ. I arbeidet med å utvikle neste generasjons strukturerte pasientjournaler har DIPS funnet Gastronet interessant som en modell for integrerte kvalitetssikringsmoduler.

I løpet av få år vil dagens DIPS-system bli oppgradert til DIPS Arena som er neste generasjon EPJ-system. Arbeidet med å utvikle det nye systemet har pågått i flere år og leger fra hele landet deltar i utforming og testing av det nye systemet, som blant annet tas i bruk på deler av Oslo Universitetssykehus i oktober 2014.

Helt nytt i DIPS Arena er såkalt dynamisk strukturert journal. Her får sykehus mulighet til å utforme sine egne skjemaer for dokumentasjon av utredning og behandling, med rapportrutiner som blant annet kan trekke ut informasjon som skal rapporteres til kvalitetsregistre. Systemet er kompatibelt med OpenEHR-standard (openehr.org) og variabler og skjema kan utveksles på tvers av landegrenser og EPJ-systemer. Dette åpner helt nye muligheter for internasjonalt forskningssamarbeid.

Som et veletablert register med stor forskningsaktivitet, er Gastronet en naturlig samarbeidspartner for DIPS ASA i arbeidet med å tilrettelegge for automatisk uttrekk fra journal til kvalitetsregistrering opphører. DIPS Arena med dynamisk strukturert journal og støtte for dokumentasjon av endoskopiske undersøkelser blir gjort tilgjengelig for DIPS-kunder fra desember 2013.

Gastronet 2003-2013



Milepæler i Gastronets historie.

Euroson school Bergen 2013 – kurs i avansert gastrointestinal ultralyd

Nasjonalt Senter for Gastroenterologisk Ultrasonografi (NSGU) arrangerte 20. - 22. juni i år internasjonalt kurs i avansert ultralyd i Bergen. Kurset samlet 71 deltakere fra flere land og kursledere var Odd Helge Gilja og Roald Flesland Havre. Kurset ble gjennomført som et av European Federation of Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) sine temakurs og gikk over tre dager.



Professor og senterleder ved NSGU, Odd Helge Gilja ønsker velkommen til ny utgave av Euroson School i Bergen.



Carla Serra fra Bologna i Italia holder foredrag om kontrastforsterket Ultrasonografi av tarmvegg.



Mirko D'Onofrio fra Verona i Italia presenterer kontrastforsterket UL av pankreas.

Ettertraktede forelesere

Vi hadde fått med oss et A-lag av sentrale europeiske forelesere. Blant andre Fabio Piscaglia, Carla Serra, Mirko D'Onofrio fra Italia, Christoph Dietrich, Hans-Peter Weskott fra Tyskland, Peter Vilmann og Torben Lorentzen fra Danmark og Michiel Postema, Spiros Koutopolis og Bergen og Adrian Saftoiu fra Romania. Tema for dette ultralydkurset var kontrastforsterket ultrasonografi og endoskopisk ultrasonografi med et gastroenterologisk fokus. Kontrastmidlenes inntreden i ultralydabildning har etter hvert en etablert seg som en svært nyttig tilleggsundersøkelse av flere organer. Metoden avbilder perfusjon i vevet, en fysiologisk parameter side ved side med det anatomiske ultralydbildet, og som kan avsløre detaljer som ikke fremstår ved vanlig B-mode UL. Flere av de inviterte foreleserne har nylig publisert vitenskaplige arbeider med bruk bl.a. bruk av kontrastforsterket UL ved fokale leverlesjoner, som kan fremstå med karakteristiske fylningsmønstre, som avslører lesjonens natur helt uten invasive midler. Et eksempel på dette er en gruppe i Bologna som har studert pasienter som følges opp for Hepatitt C-indusert cirrhose og som får behandling med radiofrekvensablasjon av hepatocellulære carcinomer. Kontrastforsterket ultrasonografi kan benyttes for å påvise nye lesjoner og følge opp etter ablasjon for å se om det er resttumor. Kontrastforsterket UL har etter hvert bekreftet sin plass i leverlesjon diagnostikk, og det er økede dokumentasjon for at det også kan være nyttig ved vurdering av solide fokale pankreaslesjoner, komplekse pankreascyster og ved lymfadenopati samt ved vurdering av inflammasjon i tarmvegg ved Crohns sykdom.



Professor Christoph Dietrich fra Bad Margentheim i Tyskland presenterer entusiastisk eksempler på hvordan CEUS og elastografi kan brukes i gastroenterologisk ultralydabildning.

Endoskopisk UL med kontrast og elastografi

Ved endoskopisk ultralyd føres ultralydproben inn i kroppen via spiserør, magesekk eller tarm. Dette gir tilgang til nær og nøyaktig avbildning av mange organer, som ellers er vanskelig tilgjengelige, for eksempel i mediastinum eller retroperitonealt. Fremstilling av perfusjonen med kontrastmidler eller vevets motstand mot kompresjon (hardhet) kan gjøres ved hjelp av endoskopisk ultralyd. Dette åpner nye og spennende diagnostiske muligheter. Adrian Saftoiu og Roald Flesland Havre presenterte funn og dokumentasjon for disse undersøkelsesteknikkene ved fremstilling av pankreaslesjoner.

Måltrettet terapi

I tillegg fikk deltakere ny innsikt i pågående utvikling av måltrettet behandling gjennom bruk av kontrastbobler som bærere av medikamenter eller antistoffer, og om hvordan kontrastmediets fysiske påvirkning



Spiros Kotopoulos, postdoc ved UiB Inst. for Fysikk presenterer muligheter for måltrettet terapi ved manipulasjon av kontrastbobler og UL energi.

av biologiske overflater later til å øke transport av medikament inn i vevet gjennom "sonoporasjon". Det er uten tvil en spennende fremtid i det som ble sammenfattet i en egen sesjon om "targeted drug delivery" av blant annet Emmet McCormack, Michiel Postema, Spiros Koutopoulos og Georg Dimcevski.

Sosialt

Hyggelige pauser og sosialt samvær ble det og tid til. Deltakerne ble ønsket velkommen til Bergen av ordfører Trude Drevland på tradisjonsrike Bryggen i en av de Hanseatiske schøtstuene. For kursets forelesere ble det tur til Ulrikens topp med middag og vakker pianomusikk med innslag av Grieg fremført av Frode Skag Storheim mens skiftende skyer skapte passende trolsk steming utenfor ■

Immunhemmende behandling* ved inflammatorisk tarmsykdom

av Ingrid Prytz Berset, Bjørn Moum, Jørgen Jahnsen

*Foreløpig godkjent: TNF α -hemmere, azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat



Bjørn Moum



Ingrid Prytz Berset



Jørgen Jahnsen

Immunhemmende legemidler har i mange år vært viktig i behandlingen av IBD med moderat til alvorlig sykdomsaktivitet. Kortikosteroider (prednisolon, prednison, budesonid) har siden midten av forrige århundre vært hjørnesteinen i akuttbehandling ved sykdomsoppluss hos pasienter med ulcerøs kolitt (UC) og Crohns sykdom (CD). De siste 20 årene er tiopurinene azatioprin (AZA, Imurel®) og 6-merkaptopurin (6-MP, Puri-Nethol®) stadig oftere brukt som vedlikeholdsbehandling for å forebygge tilbakefall. Metotreksat er et alternativ ved intoleranse eller manglende effekt av azatioprin og 6-MP, og ved tilleggsykdommer hvor metotreksat er indisert (f.eks. ved revmatologiske lidelser).

Siden slutten av 1990-årene er det utviklet flere nye immunhemmende legemidler som selektivt hemmer cytokiner og aktiverte lymfocytter ved autoimmune sykdommer. Foreløpig er to slike legemidler godkjent for behandling av inflammatorisk tarmsykdom i Norge, infliximab (Remicade®) og adalimumab (Humira®), som begge virker ved å hemme tumornekrosefaktor α (TNF α). Disse legemidlene som omtales som biologiske legemidler, har god effekt ved inflammatorisk tarmsykdom (ulcerøs kolitt og Crohns sykdom) (1).

Mange pasienter vil være avhengige av langvarig immunhemmende behandling. Kombinasjonsbehandling med legemidler som hemmer immunforsvaret kan gi en bedre effekt. I tillegg kan antistoffdannelse mot biologiske legemidler forhindres og derved forlenge varigheten av effekten. Imidlertid kan samtidig behandling med flere immunhemmende medikamenter medføre økt risiko for infeksjoner (4,5,6,7) og mulig malignitetsutvikling (8,9,10). Derfor er monitorering av effekt og bivirkninger viktig hos alle pasienter som får immunhemmende behandling. Vi har i det følgende sammenfattet ulike forhold som det skal tas hensyn til ved slik behandling. Anbefalingene er utarbeidet for å sikre riktig bruk av immunhemmende medikamenter ved inflammatorisk tarmsykdom og er

Oppstartsskjema for planlagt TNF- α -hemmer behandling ved inflammatorisk tarmsykdom

Diagnose: Debut år: Komplik: Kirurgi:

Pasient-ID: navn, personnr.:		Telefon:	
Adresse:		Røyker + / - BT : *EKG*ekko cor	
Undersøkelser / sykehistorie	Utf. dato	Signatur	Resultat
Rtg thorax			
Endoskopi (histologi/CMV-us ved kolitt)			
*Evt annen billediagnostikk			
Mantoux / Quantiferon / TBC-anamnese			
Tidligere malign sykdom? Hvilken, når?			
Annen relevant komorbiditet? Graviditet? Annen tarmsykdom, leversykdom, nevrologisk sykdom, diabetes, hud			
Kalprotektin i feces før oppstart av biologisk behandling:			
SUCDAI/ HBI aktivitetsindeks før oppstart biologisk behandling:			
Blodprøver og andre undersøkelser før oppstart	Utf. dato	Signatur	Normalt / patologi / kommentar
Hb, hvite, tpk, EVF, MCV/MCH, diff, CRP/SR, Alb, Bil, ALAT/ASAT, GT,ALP, INR, ferritin, kreat, glukose, *lipase/amylase, *andre			
Serologi: HBV-as/HBsAg, VZV-IgG og -IgM, HIV-antistoff, *CMV og EBV (>18 år),HCV, (ANA/ANCA, Anti-mit-as, anti-gl.m.as)			
Vaksinering: VZV + HBV (seroneg), influensa, pneumokokk, (*HPV)			
Feces-undersøkelser: C.diff.toxin ved kolitt (*Patogene tarmbakt, andre..)			
*Evt urinundersøkelser (stix/mikro/bakt v. UVI i anamnesen)			
Kvinner: Cervix-cytologi, -bakteriologi			
Andre relevante u.s. / prøver (f.eks. tannlege*)			
Pasienten er informert om det biologiske medikamentets virkningsmekanismer, potensielle bivirkninger og antatt varighet av behandling: ☐ (Sett kryss)			
OPPSTART AV BIOLOGISK BEHANDLING PLANLEGGES:		Dose:	
Dato:	Medikament:		
Doseringsintervall/behandlingsplan:			
Dato/år	Signatur av lege		

* ikke obligatoriske undersøkelser

i overens-stemmelse med både europeiske retningslinjer (<https://www.ecco-ibd.eu/publications/ecco-guidelines-publications.html>) (jan 2013) (4,5) og Helsedirektoratets "Nasjonale retningslinjer for bruk av TNF α -hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi" (<http://www.helsedirektoratet.no/finn/Sider/results-finn.aspx?k=IS-1478>) (1).

Utredning før oppstart av immunhemmende behandling

1. Kartlegging av

den inflammatoriske tarmsykdommen

Det er viktig å kartlegge sykehistorie og tarmsykdommens alvorlighetsgrad hos den aktuelle pasient: Varighet av sykdom, sykdommens utbredelse og lokalisasjon, ekstraintestinale manifestasjoner, samt tidligere kirurgisk og medikamentell behandling. Koloskopi og mikrobiologiske analyser av avføring bør som regel gjøres før oppstart av immunhemmende behandling, for å bekrefte inflammatorisk aktivitet og for å utelukke tarminfeksjoner som for eksempel clostridium difficile kolitt eller cytomegalovirus (CMV)

infeksjon. Supplerende bildediagnostiske undersøkelser (magnetisk resonansundersøkelse, ultralyd, computertomografi, kapselendoskopi) er spesielt aktuelt ved tynntarmsaffeksjon og ved mistanke om kompliserende sykdom med fistler, abscesser og/eller strikturer. I tillegg til bildediagnostikk finnes flere godt validerte noninvasive metoder for å kartlegge sykdomsstatus. Bestemmelse av kalprotektin i avføring er et godt mål for inflammatorisk aktivitet i gastrointestinal traktus og testen er velegnet ved oppfølging av pasienter med inflammatorisk tarmsykdom. Enkle sykdomsaktivitetsindekser kan være nyttige i pasientvurderingen, som Harvey Bradshaw Index for pasienter med Crohns sykdom og Simple Ulcerative Colitis Disease Activity Index eller forenklet Mayo score for pasienter med ulcerøs kolitt. Blodprøver og avføringsprøver kan gi tilleggsinformasjon om sykdomsaktivitet og komplikasjoner. Det kan være til hjelp å bruke et standardisert oppstartsskjema (Tabell 1). Før start av immunhemmende behandling skal pasienten informeres om behandlingens virkningsmekanisme og mulige bivirkninger. Ved behandling med TNF α -hemmer skal minst to legespesialister være enige om indikasjonen.(1)

2. Kartlegging og forebygging av infeksjoner

Kartlegging av immunstatus mhp relevante smittsomme infeksjoner og administrering av aktuelle vaksiner bør gjøres så tidlig som mulig etter diagnosetidspunkt.

Tuberkulose (11,18). Latent tuberkulose (TB) må utelukkes med målrettet anamnese, røntgen toraks, Mantoux-test og Quantiferon i serum. (17). Folkehelseinstituttet har utarbeidet egne retningslinjer for behandling med TNF α -hemmer og risiko for tuberkulose. (<http://www.fhi.no/dav/cd5c26cc6d.pdf>) (mars 2013) (11). Ved reiser til TB endemisk område anbefales kontroll Mantoux-test og Quantiferon både før avreise og 8 – 10 uker etter hjemkomst (5)

Andre aktuelle infeksjoner og (2,5,6,7). Før man starter immunhemmende behandling skal alle tidligere og aktuelle infeksjoner kartlegges ved sykehistorie og klinisk undersøkelse. Dårlig sanerte tenner må behandles av tannlege, da dette kan være utgangspunkt for alvorlige infeksjoner (2). Immunstatus for varicella, hepatitt A, hepatitt B, hepatitt C og HIV skal undersøkes. Pasienter som er varicella zoster virus IgG negative bør vaksineres mot vannkopper minst 3 uker før oppstart av immunhemmende behandling, dersom dette ikke medfører unødige utsettelse av behandlingen. **Vaksiner.** Pneumokokk-vaksine bør gis til alle, enten før oppstart eller under pågående immunhemmende behandling, med revaksinerings etter 5 år. Pasienter som er HAV- og HBc antistoff negative bør få tilbud om kombinert hepatitt A og B vaksine. I tillegg bør revaksinerings mot tetanus/difteri/polio og kikhoste tilbys hvis det er mer enn 10 år siden siste dose. Alle pasienter på immunhemmende behandling anbefales årlig vaksine mot sesonginfluensa. Etter gjeldende norske anbefalinger for befolkningen generelt bør kvinner i alderen 12–26 år få tilbud om humant papillomavirus (HPV)-vaksine mot livmorhalskreft, og ungdom i alder 16–19 år anbefales meningokokk vaksine. Reiser til land med endemiske sykdommer bør planlegges i god tid, og om nødvendig bør infeksjonsmedisinere konsulteres for råd om vaksineprogram, empirisk antibiotikabehandling og infeksjonsforebyggende tiltak. Se også anbefalinger i ECCO guidelines (https://www.ecco-ibd.eu/images/6_Publica-

[tion/6_3_ECCO%20Guidelines/OI_ECCOconsensus.pdf](https://www.ecco-ibd.eu/images/6_Publica-tion/6_3_ECCO%20Guidelines/OI_ECCOconsensus.pdf)) (5). Levende vaksiner som varicella/zoster, meslinger-kusma-røde hunder (MMR), BCG, oral polio, tyfoidfeber og gulfeber skal ikke gis til pasienter som får behandling med immunhemmende legemidler. Det må gå minst 3 uker fra det er gitt en levende vaksine til behandling kan startes og etter avsluttet behandling med et immunhemmende legemiddel må det gå minst 3 måneder før levende vaksiner kan gis. Hvis praktisk gjennomførbart bør både levende og inaktiverte vaksiner administreres i god tid før planlagt behandlingsstart med immunhemmende medikamenter for å oppnå best mulig immunisering.

3. Svangerskap og amming

Kvinner med inflammatorisk tarmsykdom kan trygt bruke TNF α -hemmer i de to første trimester av svangerskapet og i forbindelse med amming. Det anbefales å ta en pause i tredje trimester, fordi TNF α -hemmer da passerer over placenta i økende grad. (1,4,20,21). Azatioprin, 6-MP og kortikosteroider kan brukes i hele svangerskapet, og er også trygt å bruke ved amming. Metotreksat er teratogen og må seponeres minst 3 måneder før konsepsjon og i hele svangerskapet.

4. Malignitet

Behandling med azatioprin og 6-MP er forbundet med en lett økt risiko for lymfom, spesielt i aldersgruppen over 65 år. I tillegg er det en lett økt risiko for hudkreft. Det er foreløpig usikkert om behandling med TNF α -hemmere og andre selektivt immunhemmende legemidler gir økt risiko for kreftsykdom. Ved påvist malign sykdom skal pasienten være ferdig behandlet og residivfri før oppstart av immunhemmende behandling. Dersom tvil om kreftsykdommen er radikalt behandlet og ved kreftformer med kjent høy risiko for residiv anbefales å rådføre seg med onkolog (1,8,9,10). Spesiell årvåkenhet er nødvendig hos unge pasienter, spesielt menn, som får kombinasjonsbehandling med TNF α -hemmer og tiopuriner. Det er rapportert økt forekomst av hepatosplenisk T-cellelymfom hos denne pasientgruppen. Kvinner i alder 25 til 69 år anbefales å følge nasjonalt screening program for cervix cancer med ruti-nemessige cytologiprøver fra livmorhalsen hvert tredje år (<http://www.kreftregisteret.no>)

5. Andre sykdommer

Hos pasienter med hjertesvikt skal TNF α -hemmere brukes med forsiktighet. Det er rapportert forverring av hjertesvikt i NYHA klasse 3 og 4 (12,13). Behandling med TNF α -hemmere er kontraindisert ved multipl sklerose, på grunn av tilfeller med sykdomsforverring er beskrevet(1).

Oppfølging av pasienter som får immunhemmende behandling

Etter behandlingsstart bør behandlingseffekt og eventuelle bivirkninger evalueres jevnlig. Etter ca. 3 måneder skal behandlingsansvarlig lege avgjøre om pasienten bør fortsette med vedlikeholdsbehandling. Denne vurderingen baseres på variabler som sykdomsaktivitetsindeks, kalprotektin i avføring, blodprøver og eventuelt endoskopi eller bildediagnostiske undersøkelser. Pasientens egen opplevelse av behandlingseffekt samt eventuelt forekomst av bivirkninger må også tillegges betydning. Under vedlikeholdsbehandling bør pasienten følges regelmessig hos lege eller sykepleier. Dersom man ikke oppnår tilfredsstillende sykdomskontroll bør man vurdere å

justere behandlingen. Der måling av medikamentkonsentrasjon er mulig (S-adalimumab og S-infliximab, E-6GTN ved azatioprin) vil dette kunne være til stor hjelp. Hvis man ikke når målet ved å øke dosen og/eller endre behandlingsintervallet er det aktuelt å legge til eller skifte til et annet immunhemmende legemiddel.

Bivirkninger av immunhemmende behandling

De vanligste bivirkningene til biologiske legemidler er infusjons- eller injeksjonsrelaterte symptomer og mindre alvorlige infeksjoner. Ved uklare og atypiske symptomer under pågående immunhemmende behandling må man utelukke alvorlig underliggende infeksjon. Pasienter som trenger behandling med mer enn to immunhemmende medikamenter bør gis pneumocystis jirovecii profylakse med trimetoprim-sulfa eller pentamedin (5). Hos varicella zoster virus IgG negative pasienter anbefales posteksposisjonsprofylakse med spesifikt immunoglobulin innen 96 timer etter potensiell smitte, eventuelt også antiviral behandling (5). Ved neurologiske symptomer hos pasienter som behandles med TNF α -hemmer, bør behandlingen stoppes inntil det er avklart om symptomene skyldes bivirkninger av behandlingen, debut av latent multipl sklerose eller infeksjoner som rammer nervesystemet (14). Ved leveraffeksjon, leddplager, hudutslett og lungesyntomer må det vurderes å stoppe immunhemmende behandling helt eller midlertidig, inntil avklaring om hvorvidt dette er dreier seg om ekstraintestinale manifestasjoner ved inflammatorisk tarmsykdom, tilfeldig forekomst av annen sykdom eller bivirkninger av behandlingen. Dersom det er mistanke om residiv av eller ny oppstått malign sykdom må immunhemmende behandling stoppes inntil diagnosen er avklart (8,9,10)

Vurdering av varighet av immunhemmende behandling

Effektiv vedlikeholdsbehandling med immunhemmende legemidler bør hos de fleste pasienter fortsette i lang tid, kanskje i mange år. Hos utvalgte pasienter kan det være aktuelt å slutte helt eller midlertidig med den immunhemmende behandlingen. Det foreligger ingen klare kriterier for å identifisere pasienter med lav risiko for oppbluss av sykdomsaktivitet. Hvis man velger å stoppe immunhemmende behandling bør pasienten ha vært i langvarig remisjon med fravær av subjektive og objektive tegn på sykdomsaktivitet, vurdert utfra blodprøver, kalprotektin i avføring og helst også endoskopi med biopsier. Etter avsluttet behandling må pasienten følges årvåkent (klinikk, blodprøver, kalprotektin, evt endoskopi/ bildediagnostikk) for å oppdage tilbakefall av sykdommen så tidlig som mulig.

Oppsummering

Immunhemmende legemidler er viktige i behandlingen av mange pasienter med IBD og ved riktig bruk kan de trolig påvirke sykdomsforløpet i gunstig retning og komplikasjoner kan unngås(4). Immunhemmende behandling bør reduseres til færrest mulig medikamenter i laveste effektive dose (5). Pasienter som får behandling som hemmer immunforsvaret har ofte beskjedne og atypiske symptomer ved infeksjoner og malignitet (2) ■

Referanser:

Referanseliste kan fås ved henvendelse til forfatterne



NYHET

ETD4

Mer enn hva du kan se.

Olympus ETD4 er fjerde generasjon vask- og desinfiseringsmaskin for fleksible og rigide endoskop.

- Reproduserbare resultater sikrer pålitelig desinfeksjon
- Reprosesserte endoskop minimerer pasientens smitterisiko
- Forbedret ETD4 teknologi gir jevn arbeidsflyt
- Full sporbarhet
- Følger ISO EN-15883-1+4

For mer informasjon vennligst ta kontakt med oss eller se www.olympus.no

Peroral polyppektomi i cøkum

Tekst/bilder: Vemund Paulsen og Jon Sponheim

En middelaldrende mann som på 70-tallet ble operert for adipositas med jejunioileal bypass (med et stort påfølgende vekttap). I mange år gikk det fint, men på 90-tallet fikk han ernæringsproblemer, og han har etter hvert utviklet nyre- og leversvikt.

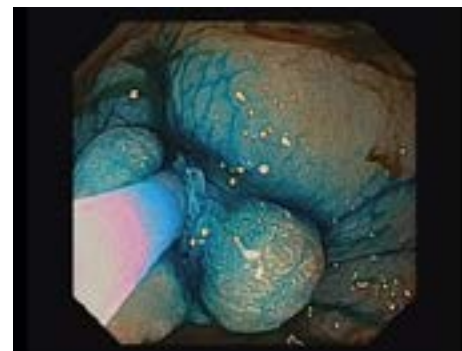
Parallelt med dette har han gått til jevnlig koloskopi-kontroller på en annen avdeling pga. colonpolypper. Med koloskop har det ved gjentatte prosedyrer ikke vært mulig å komme forbi høyre fleksur. Det er ikke gjort forsøk på koloskopi med enteroskop.

I forbindelse med utredning av GI-blødning ble det utført antegrad (peroral) enteroskopi med singelballong enteroskop. På grunn av den tidligere utsjaltingsoperasjonen i tynntarmen lyktes man i å nå gjennom hele tynntarmen. I cøkum fant man en polyp med typisk utseende av et adenom (bilde 1). På det aktuelle undersøkelsestidspunktet var man ikke klar over at erfarne koloskopører ikke hadde vært i stand til å nå cøkum, og man trakk enteroskopet tilbake samme vei, mens polyppen sto igjen urørt.

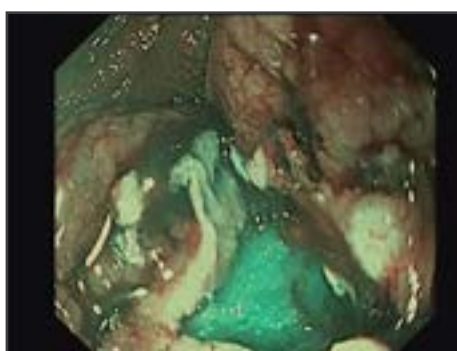
Etter en kort drøfting ble man enige om at det nok var enklest å gjenta ballong-enteroskopen ovenifra for å få fjernet polyppen. Som første gang nådde man cøkum etter knappe 30 minutter, pasienten var godt tømt, og det var god oversikt. Enteroskopet kunne føres forbi høyre fleksur og inn i transversum. Polyppen ble gjenfunnet i cøkum og var ca 15 mm stor og bredbasert. Det ble utført polyppektomi med EMR-teknikk. Polyppen ble løftet adekvat ved submukosal injeksjon av saltvann, adrenalin og indigokarmin



Bilde 1.



Bilde 2.



Bilde 3.



Bilde 4.

(bilde 2), fjernet med slynge (bilde 3) og hentet ut med Roth-nett (bilde 4). Det tilkom ingen komplikasjoner. Histologisk fant man et tubulovilløst adenom med lavgradig dysplasi.

Ved et raskt søk i Pubmed kan man ikke se at det tidligere er gjort polyppektomi i colon med peroral tilgang. De fleste polypper i colon skal nok i fremtiden fortsatt hentes ut bakveien ■

BILDEQUIZ

Bildequiz

Av: Vemund Paulsen

Svar på bildequiz fra nr 2/2013:

Bilde 1a og b ble trykket i forrige nummer av NGF-nytt og viser en submukøs tumor i oesophagus som målte hele 10 cm. Diagnosen GIST (gastrointestinal stromal tumor) ble stilt ved EUS-punksjonsbiopsi. Tumor ble vellykket fjernet kirurgisk. Det innkom denne gang ingen forslag fra våre lesere.

Dagens utfordring:

Bilde 2 er sendt inn av Ulf Prestegård ved Sykehuset Innlandet, Lillehammer og er fra en eldre kvinne som ble lagt inn med synkope, Hb-fall og positiv hemofec. Som seg hør og bør ble hun gastroskopert og koloskopert. Hva så dr Prestegård, og med hvilket skop? Send inn ditt forslag til vemund.paulsen@ous-hf.no ■



Bilde 1a.



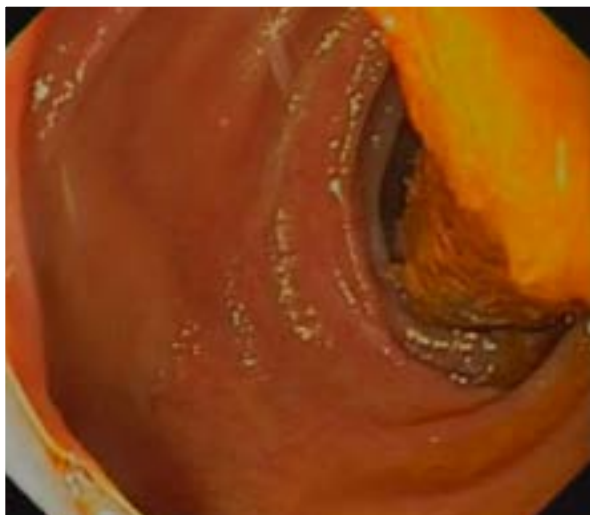
Bilde 1b.



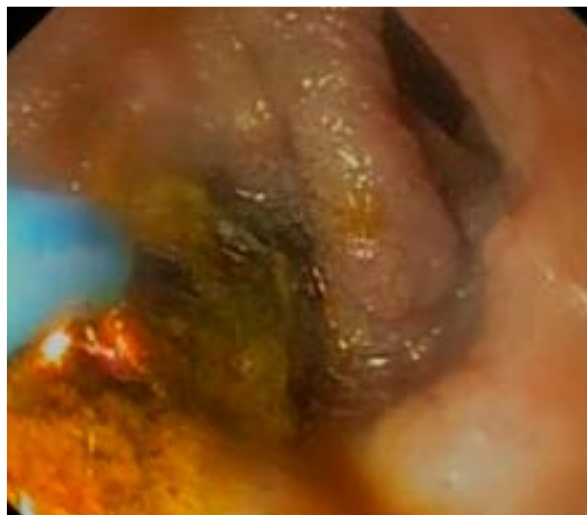
Bilde 2.

Stent i stent i stent...

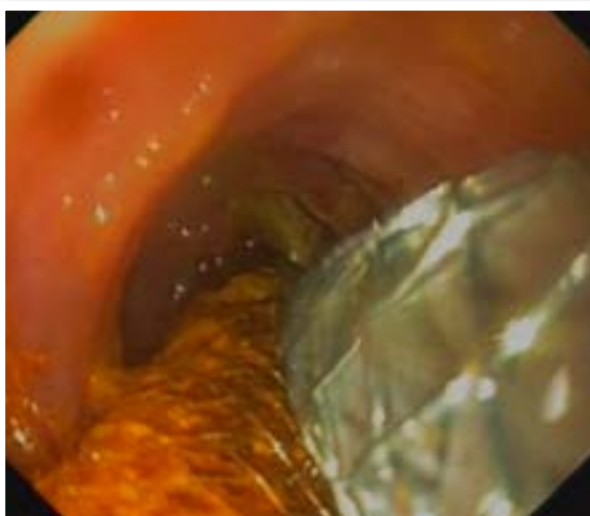
Av: Vemund Paulsen



Bilde 1.



Bilde 2.



Bilde 3.



Bilde 4.

En eldre mann ble i 2009 operert for cancer ventriculi med Billroth II med Braun enteroenterostomi. Han har i forløpet fått strålebehandlet for lokalt residiv. I 2010 ble han ikterisk på grunn av forstørrede glander i leverhilus som klemte på choledochus, behandlet med en delvis dekket SEMS i choledochus. Denne stenten gikk tett i 2011. Den første stenten lot seg da som forventet ikke fjerne, og det ble anlagt en fulldekket SEMS inn i den gamle. Nylig gikk også denne stenten tett (bilde 1). Det var av flere grunner ikke mulig å tunellere de to innliggende stentene, langt mindre å fjerne disse. Løsningen som ble valgt var å lage et vindu gjennom de to stentene helt inn mot papillen ved hjelp av APC (bilde 2). Skopet som ble benyttet var et ordinært gastroskop. Man fikk gjennom dette vinduet lagt inn en ny, dekket metallstent i gallegangen (bilde 3). Radiologisk er de 3 metallstentene fremstilt i bilde 4. Dette har gitt en god galledrenasje ■

Enterodepottablett 1g



Enterodepottablett 500mg



Sachet 1g



Sachet 2g



Stikkpille 1g



Rektalvæske 1g



PENTASA®
MESALAZIN

GIR DEG MULIGHETER

Effektivt ved venstresidig kolitt
– både i aktiv fase og som vedlikeholdsbehandling

1 Pentasa «Ferring Legemidler AS»
1 Pentasa Sachet «Ferring Legemidler AS»
Antiinflammatorisk middel.

ATC-k: A07E C02

T DEPOTTABLETTER 500 mg og 1 g: Pentasa: Hver depottablett inneholder: Mesalazin 500 mg, resp. 1 g, povidon, etylcellulose, magnesiumstearat, talkum, mikrokrySTALLIN cellulose.
T REKTALVÆSKE, suspensjon 1 g: Pentasa: 100 ml inneholder: Mesalazin 1 g, natriummetabisulfitt (E 223), natriumacetatnatrium (E 262), dinatriumedet, konsentrert saltsyre til pH 4,8, renset vann.
T STIKKPILLER 1 g: Pentasa: Hver stikkpille inneholder: Mesalazin 1 g, magnesiumstearat, talkum, povidon, mikrokrySTALLIN cellulose.
T DEPOTGRANULAT 1 g og 2 g: Pentasa Sachet: Hver dosepose inneholder: 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: Depottabletter og depotgranulat: 1 g skal svelges hele. Depottablettenes 500 mg kan deles, men må ikke tygges eller knuses. For å lette inntaket kan de evt. svelges opp i litt vann eller juice umiddelbart før inntak. Depotgranulatet må ikke tygges. **Depottabletter og depotgranulat:** Individuell dosering. **Voksne:** Opptil 4 g daglig 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 sørgstid 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 saltsyre. Anvendt redusert nyre- eller leverfunksjon.
Forsiktighetsregler: Forsiktighet bør utvises ved redusert leverfunksjon. Nyrefunksjonen bør kontrolleres regelmessig, spesielt i starten av behandlingen. Må gis med forsiktighet til pasienter som er overfølsomme for sulfasalazin. Ved mistanke om eller påviste effekter av mesalazinindusert myo- og perikarditt eller alvorlig blodtrykksfall bør behandlingen avbrytes.
Interaksjoner: Samtidig bruk av andre rektotokiske legemidler kan øke risikoen for nyrekomplikasjoner. Hos pasienter som får acetaminofen eller 6-merkaptopurin, kan samtidig behandling med mesalazin øke risikoen for blodtrykksfall.
Graviditet/Amning: Forsiktighet bør utvises. Bør kun brukes i samråd med lege eller nyre vurdering av fordel/risikover. Overgang i placenta: Passerer. Teratogen effekt er ikke observert i dyrestudier. Blodtrykksfall (leukopeni, trombocytopeni, anemi) er sett hos rydende barn av mødre som har brukt mesalazin. Overgang i morsmelk: Går over. Mesalazin-konsentrasjonen i morsmelk er lavere enn i mors plasma, men konsentrasjonen av metabisulfittet acetylmessalazin 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 legemiddelindusert feber ses av og til. Etter rektal administrering kan lokale reaksjoner som pruritus, rektal ubehag og avføringstrang forekomme. Ryddige (>1/1000): 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 amylaseaktivitet, pankreatitt. Hud: Reversibel alopesi, lupus erythematosus-liknende reaksjoner. Lever: Forhøyet leverenzym- og bilirubin-nivåer, hepatotoksisk (inkl. hepatitt, icterus, leversvikt). Luftrør: Allergiske lungereaksjoner (inkl. dyspné, hode, allergisk alveolitt, pulmonær eosinofili, pulmonær infeksjon, pneumoni). Muskel-skjelettsystemet: Myalg, artralgi. Nevrologiske: Perifer nevpai. Sinusitt. Myokarditt, perikarditt. Urogenitale: Unormal nyrefunksjon (inkl. interstitiell nefritt, nefrotisk syndrom), mistenkt urin. Flere av disse bivirkningene kan også være et led i den inflammatoriske tarmsykdommen.
Overdosering/Forgiftning: Se Giftomsorgens anbefalinger.
Egenskaper: Råstoff: Mesalazin (5-aminosalicylsyre) til behandling av inflammatorisk tarmsykdom. Virkningsmekanisme: Ikke fullstendig klarlagt, men mesalazin antas å virke lokalt på tarmslimosa. Substranen hemmer leukocytchemotaks og reduserer dannelsen av cytokiner, leukotriener og frie radikaler. Absorpsjon: Depottabletter og depotgranulat: Ca. 30-50%. Absorberes hovedsakelig i tyntarmen. Reduseres ved samtidig matinntak. Rektalvæske: Ca. 15-20%. Stikkpiller: Ca. 10%. Proteinbinding: Mesalazin: Ca. 50%. Acetylt metabolitt: Ca. 80%. Fordeling: Depottabletter og depotgranulat frigir virkestoffet kontinuerlig i løpet av passagen gjennom tarmkanalen, uavhengig av pH-forhold og motilitet. Rektalvæske frigir virkestoffet i distale deler av tarmen, til og med colon descendens. Stikkpiller frigir virkestoffet i rectum. Halveringstid: Depottabletter og depotgranulat: Mesalazin: Ca. 40 minutter. Acetylt metabolitt: Ca. 70 minutter. Steady state nås etter 5 dager. Terapeutisk serumkonentrasjon: Depottabletter og depotgranulat: Maks. plasmakonsentrasjon nås etter 1-4 timer. Ikke detekterbar etter 12 timer. Acetylt metabolitt har blivende kurve, men høyere konsentrasjon og langsommere eliminering. Metabolisme: Anbefaling i sammendraget: I urin og feces. I urin hovedsakelig som acetylmessalazin.
Pakninger og priser pr. desember 2012: Pentasa: Depottabletter: 500 mg: 100 stk. (blistre) kr 324,50. 3 x 100 stk. (blistre) kr 903,50. 1 g: 60 stk. (blistre) kr 382,40. Rektalvæske: 7 x 100 ml kr 234,40. Stikkpiller: 28 stk. (blistre) kr 450,60.
Pentasa Sachet: Depotgranulat: 1 g: 150 stk. (dosepose) kr 1940,60. 2 g: 60 stk. (dosepose) kr 820,80.
Refusjon: Refusjonsberettiget bruk: Pentasa: Depottabletter: Ulcerøs kolitt og Crohns sykdom hos pasienter som ikke tiller eller av andre grunner ikke kan bruke sulfasalazin. Rektalvæske: Ulcerøs proktosigmoiditt hos pasienter som ikke tiller 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 tiller eller av andre grunner ikke kan bruke sulfasalazin. Depotgranulat 2 g: Ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Refusjonskode: J07C. Pentasa: Depottabletter: D04 Kronisk enterit/ulcerøs kolitt (-). Rektalvæske: D04 Kronisk enterit/ulcerøs kolitt (-). Stikkpiller: D04 Ulcerøs proktitt (-). Pentasa Sachet: Depotgranulat: D04 Kronisk enterit/ulcerøs kolitt (-). J07C. Pentasa: Depottabletter: K50 Crohns sykdom (-). K51 Ulcerøs kolitt (-). Rektalvæske: K51 Ulcerøs kolitt (-). Stikkpiller: K51.2 Ulcerøs (proktitt) proktitt (-). Pentasa Sachet: Depotgranulat: K50 Crohns sykdom (-), K51 Ulcerøs kolitt (-).

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



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

Ferring Legemidler AS
Nydalveien 368
Postboks 4445 Nydalen
0403 Oslo
Tlf: 22 02 06 80
mail@oslo.fering.com, www.ferring.com



PEN000003/2013



Forskningsstipend "MSD-prisen"

VEDTEKTER

§1. Stipendet stilles til disposisjon av MSD. For 2013 utgjør stipendiet kr. 50 000 som fordeles på en eller flere søkere.

§2. Norsk Gastroenterologisk Forening foretar utlysning og tildeling av stipendet. Komiteens beslutning kan ikke påankes. Det skal føres møteprotokoll ved møtene.

§3. Stipendet er tiltenkt spesialister i gastroenterologi eller leger som er i ferd med å spesialisere seg og har til hensikt å arbeide innenfor klinisk gastroenterologi.

Stipendet skal brukes til å finansiere et forskningsprosjekt innen kliniske gastroenterologiske sykdommer.

Skriftlig søknad skal inneholde curriculum vitae, beskrivelse av prosjektet, finansieringsplan, fremdriftsplan og anbefaling fra søkers overordnede.

§4. Søknadsfrist er 1. november 2013 og vil bli annonsert i NGF-nytt.

§5. Stipendmidlene må være brukt innen ett år etter tildelingen ellers går beløpet tilbake til giveren.

§6. Etter at prosjektet er gjennomført skal skriftlig redegjørelse sendes stipendkomiteen og MSD innen et år. Det henstilles til søkeren om å arbeide for å presentere prosjektet og resultater som foreligger i egnede media, det være seg nasjonale/internasjonale møter eller tidsskrifter.

§7. Kunngjøring av hvem som er tildelt stipend finner sted under årsmøtet for Norsk Gastroenterologisk Forening og på NGF sin hjemmeside.

§8. Disse vedtektene kan endres etter godkjenning fra MSD.

MSD Norge AS	NGF
Andreas Berg	Reidar Fossmark
Administrerende	Leder
direktør	



Stipend innen eksokrin pankreatologi

VEDTEKTER

I. En sum settes årlig til disposisjon av Abbott Norge AS. For år 2013 utgjør denne summen NOK 25.000,-. Det er Norsk gastroenterologisk forening (NGF) som foretar utlysning av stipendet.

II. Stipendet er tiltenkt spesialister innen fordøyelsessykdommer eller gastroenterologisk kirurgi, leger som er under en slik utdanning, eller leger som hovedsakelig arbeider med klinisk gastroenterologi. Stipendet skal anvendes til finansiering av forskning primært innen eksokrin pankreatologi, klinisk eller basalt.

III. Stipendet vil bli annonsert i NGF-nytt og på hjemmesiden.

IV. Skriftlig søknad skal inneholde curriculum vitae, beskrivelse av prosjektet, finansieringsplan, fremdriftsplan og anbefaling fra søkers overordnede.

V. Norsk Gastroenterologisk Forening sitt styre foretar tildeling av stipendet. Protokoll skal føres ved møtet. NGF sin beslutning kan ikke påankes.

VI. Stipendet skal være anvendt innen utgangen av år 2014, ellers går beløpet tilbake til giveren.

VII. En skriftlig redegjørelse skal sendes NGF og Abbott Norge AS innen et år.

VIII. Under årsmøtet til NGF skal det kunngjøres hvem som er tildelt stipendet.

IX. Etter godkjenning fra Abbott Norge AS kan vedtektene endres.



Forskningsstipend

VEDTEKTER

§1. Stipendet stilles til disposisjon av Roche Norge AS. For 2013 utgjør stipendiet kr. 25.000 som fordeles på en eller flere søkere.

§2. Norsk gastroenterologisk forening foretar utlysning og tildeling av stipendet. Komiteens beslutning kan ikke påankes. Det skal føres møteprotokoll ved møtene.

§3. Stipendet er tiltenkt spesialister i gastroenterologi eller leger som er i ferd med å spesialisere seg og har til hensikt å arbeide innenfor klinisk gastroenterologi.

Stipendet skal brukes til å finansiere et forskningsprosjekt innen kronisk hepatitt B eller kronisk hepatitt C, klinisk eller basalt.

Skriftlig søknad skal inneholde curriculum vitae, beskrivelse av prosjektet, finansieringsplan, fremdriftsplan og anbefaling fra prosjektansvarlig.

§4. Stipendmidlene må være brukt innen ett år etter tildelingen, ellers går beløpet tilbake til giveren.

§5. Etter at prosjektet er gjennomført skal skriftlig redegjørelse sendes stipendkomiteen og Roche Norge AS innen et år. Det henstilles til søkeren om å arbeide for å presentere prosjektet og resultater som foreligger i egnede media, det være seg nasjonale/internasjonale møter eller tidsskrifter.

§6. Kunngjøring av hvem som er tildelt stipend finner sted under årsmøtet for NGF, i NGF-Nytt og på NGF sin hjemmeside.

§7. Disse vedtektene kan endres etter godkjenning fra Roche Norge AS.

Einar Wibe	Elin Evju Sagbakken
Medical Director	Head of
	Communications & HR

Søknadsfrist for alle stipender fra industrien, 1. november 2013.

Søknadsskjema kan lastes ned fra NGFs hjemmeside på: legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gastroenterologisk-forening/stipender-og-bidrag/

Søknadsfrist for NGFs forskningsfond er 1. januar 2014.



Utllysning av midler fra Norsk Gastroenterologisk Forenings forskningsfond

Utdelingen for 2013 vil fordeles mellom flere søkere. Søker må være medlem av NGF. Det kan søkes om støtte til drift, utstyr og lønnsmidler.

Søknadsfrist 1. januar 2014. Tildeling offentliggjøres på NGFs vintermøte 2014.

Det benyttes ikke skjema. Søknaden skal inneholde: **1)** prosjektbeskrivelse (maks 2 sider), **2)** CV for søker og **3)** beskrivelse av forskningsgruppen (maks 1 side). Søkere uten doktorgrad må vedlegge anbefaling av veileder. Søknaden m/vedlegg sendes elektronisk som 1 pdf-fil til fondets styreleder som også er kasserer i NGF Arne Christian Mohn, Haugesund Sjukehus macmohn@hotmail.com. Søknader som er ufullstendige, overstiger angitt lengde, mangler angitte vedlegg eller blir innsendt etter fristen behandles ikke.



Reisestipend

VEDTEKTER

- §1.** Stipendet stilles til disposisjon av Olympus Norge A.S. For 2013 utgjør stipendiet kr. 25.000 som fordeles på en eller flere søkere.
- §2.** Norsk gastroenterologisk forening foretar utlysning og tildeling av stipendet. Komiteens beslutning kan ikke påankes. Det skal føres møteprotokoll ved møtene.
- §3.** Stipendet er tiltenkt spesialister i gastroenterologi eller leger som er i ferd med å spesialisere seg og har til hensikt å arbeide innenfor klinisk gastroenterologi.
- §4.** Stipendet skal brukes til støtte til reise til faglige møter og kongresser i gastroenterologi hvor arbeider skal presenteres eller reisevirksomhet innenfor forsknings-samarbeide.
- §5.** Skriftlig søknad formuleres på NGFs søknadsskjema for "Reise-/forskningsstipend for NGF-medlemmer".
- §6.** Kunngjøring av hvem som er tildelt stipend finner sted under årsmøtet for NGF, i NGF-nytt og på NGF sin hjemmeside.
- §7.** Disse vedtektene kan endres etter godkjenning fra Olympus Norge.



Reise- og forskningsstipend

VEDTEKTER

- §1.** Stipendet stilles til disposisjon av Ferring. For 2013 utgjør stipendiet kr. 25.000 som fordeles på en eller flere søkere.
- §2.** Norsk gastroenterologisk forening foretar utlysning og tildeling av stipendet. Komiteens beslutning kan ikke påankes. Det skal føres møteprotokoll ved møtene.
- §3.** Stipendet er tiltenkt spesialister i gastroenterologi eller leger som er i ferd med å spesialisere seg og har til hensikt å arbeide innenfor klinisk gastroenterologi. Stipendet skal brukes til å finansiere et forskningsprosjekt innen inflammatorisk tarmsykdom, klinisk eller basalt, eller til reise til en kongress innen inflammatoriske tarmsykdommer, fortrinnsvis for presentasjon av et arbeide. Skriftlig søknad skal inneholde curriculum vitae, beskrivelse av prosjektet, finansieringsplan, fremdriftsplan og anbefaling fra søkers overordnede.
- §4.** Stipendmidlene må være brukt innen ett år etter tildelingen ellers går beløpet tilbake til giveren.
- §5.** Etter at prosjektet er gjennomført skal skriftlig redegjørelse sendes stipendkomiteen og Ferring innen et år. Det henstilles til søkeren om å arbeide for å presentere prosjektet og resultater som foreligger i egnede media, det være seg nasjonale/internasjonale møter eller tidsskrifter.
- §6.** Kunngjøring av hvem som er tildelt stipend finner sted under årsmøtet for NGF, i NGF-Nytt og på NGF sin hjemmeside.
- §7.** Disse vedtektene kan endres etter godkjenning fra Ferring.

Mange spennende nasjonale møter og kongresser i 2013/2014.

Se www.gastroenterologen.no for full oversikt.



Vintermøtet 2014

Årsmøteprogram Radisson Hotel Lillehammer
30. januar–1. februar 2014

Program torsdag 30. januar

15.00–15.30: Gastronomi
16.00–18.00: Muntlig presentasjon av abstrakts
18.30–19.00: Johannes Myrens minneforelesning
20.00: Middag og sosialt samvær

Program fredag 31. januar

09.00: Skibuss
14.00–17.00: Muntlig presentasjon av abstrakts
17.15–19.00: Generalforsamling
20.00: Festmiddag med prisutdeling

Program lørdag 1. februar

09.00–12.00: Lørdagssymposium
I år ved NGFs Interesseggruppe for
UL i gastroenterologi (program
ikke fastlagt)
13.00 eller 13.30? Skibuss

Den observante leser av NGF-nytt kan ha notert seg at enkelte skribenter står for mange av kasuistikkene. Redaksjonen etterlyser igjen bidrag til "Blinkskuddet", "Snublefot" og gjerne også til "Bildequiz". Vi er sikre på at det hver eneste dag dukker opp spennende pasienter også der du jobber! Ta bilder, skriv en passende tekst og send ditt bidrag til vempau@ous-hf.no.

Vennlig hilsen
Redaksjonen i NGF-nytt

WASHING OUT EFFECT¹



CCS Healthcare AB

Bokt 10054, SE-781 10 Borlänge, Sverige

Kontaktperson i Norge: Rita Halse, tlf 46 41 30 41



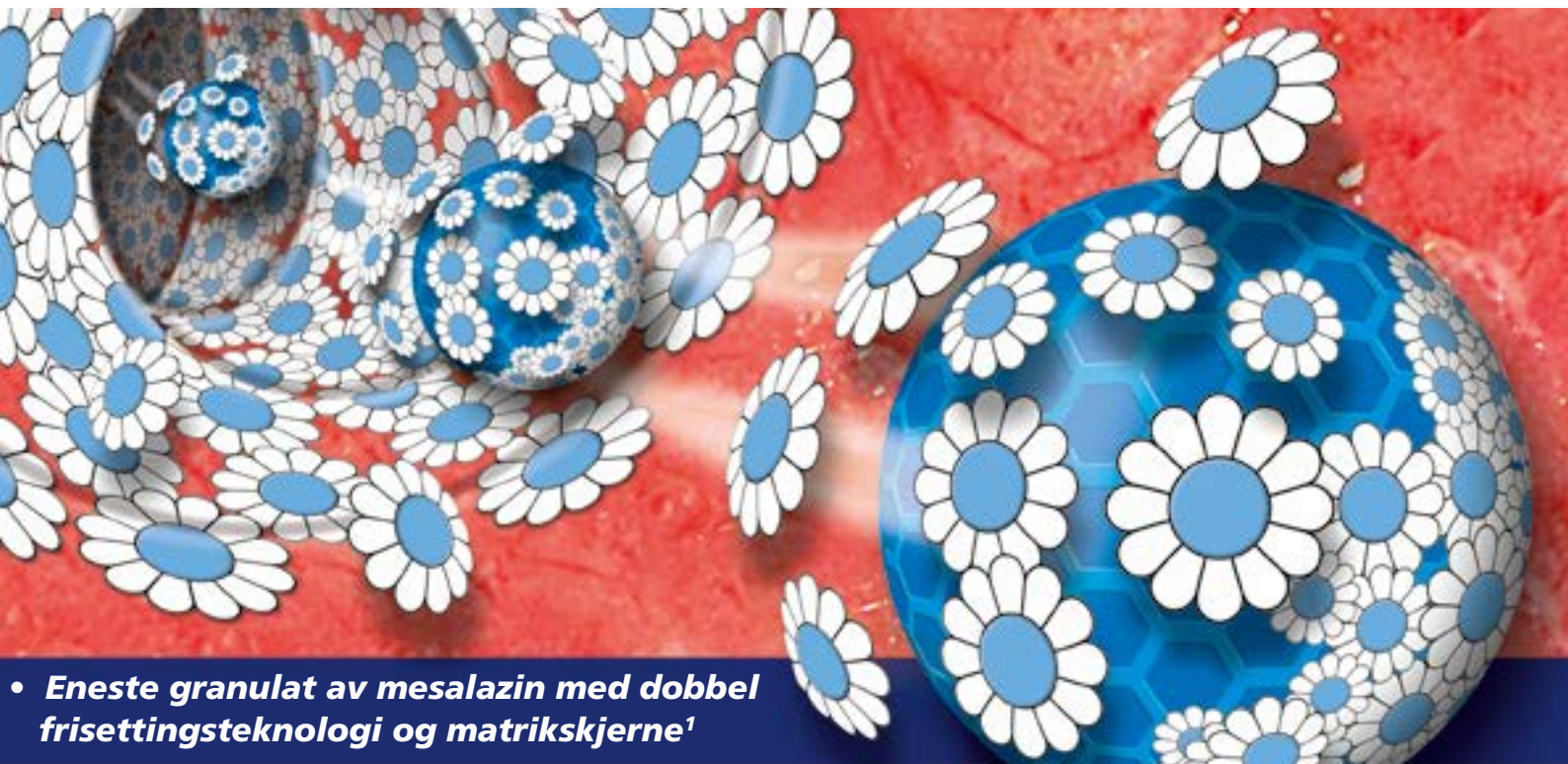
CitraFleet®

Referanser: 1. CitraFleet SPC 2011-03-24. **CitraFleet**, pulver til mikstur, oppløsning i dosepose. **Kvalitativ og kvantitativ sammensetning:** hver dosepose (15,08 g) inneholder følgende virkestoffer: natriumpikosulfat 10,0 mg, lett magnesiumoksid 3,5 g, vannfri sitronsyre 10,97 g. Hver dosepose inneholder også 5 mmol (eller 195 mg) kalium (se Advarsler og forsiktighetsregler). For fullstendig liste over hjelpestoffer se Fortegnelser og hjelpestoffer. **Legemiddelform:** pulver til mikstur, oppløsning i dosepose. Hvitt, krystallinsk pulver med sitronsmak. **Kliniske opplysninger:** **Indikasjoner:** til tarmløsligende før diagnostiske prosedyrer som krever en tom tarm, f.eks. koloskopi og røntgenundersøkelse. **Dosering og administrasjonsmåte:** **administrasjonsvei:** oral. Lett kost anbefales dagen før sykehusprosedyren. For å unngå utføring ved behandling med CitraFleet, anbefales det å drikke ca 250 ml per time, vann eller annen klar væske, mens tømningseffekten pågår. **Instruks for rekonstituering:** se Spesielle forholdsregler. **Voksne (inkludert eldre) over 18 år:** én dosepose rekonstituert i vann som anviset, tatt før kl. 8.00 dagen før prosedyren. Den andre doseposen å til 8 timer senere. **Kontraindikasjoner:** overfølsomhet overfor preparatets innholdsstoffer, stuvningssvikt, kraftig dehydrering, hypermagnesiemi, mageretensjon, gastrointestinal ulcerasjon, fokalisk kolitt, fokalisk megacolon, tarmslyng, kvalme og oppkast, akutte kirurgiske abdominaltilstander som akutt appendisitt og kjent eller mistenkt gastrointestinal obstruksjon eller perforasjon. Skal ikke brukes hos pasienter med røntgenanalyse da laktasanta kan utløse røntgenanalyse og derfor forverre tilstanden. Skal ikke brukes hos pasienter med aktiv inflammatorisk tarmsykdom, f.eks. Crohns sykdom, ulcerøs kolitt. Hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon kan magnesium akkumuleres i plasma. Et annet preparat bør brukes i slike tilfeller. **Advarsler og forsiktighetsregler:** CitraFleet bør ikke brukes regelmessig som laktasantium. CitraFleet kan i sjeldne tilfeller medføre alvorlige og potensielt livstruende tilfeller av elektrolyttforstyrrelser hos utsatte eller svake eldre pasienter. Nytteløse risikoforholdet til CitraFleet må derfor vurderes nøye før oppstart av behandling i denne risikogruppen. Man bør utvise spesiell oppmerksomhet ved foreskrivning av CitraFleet til pasienter med hensyn til kjente kontraindikasjoner og spesiell oppmerksomhet må gis betydningen av tilstrekkelig hydrering, og hos risikogrupe (som definert under) betydningen av også å bestemme elektrolyttnivåer før og etter behandling. Eldre og svake pasienter samt pasienter med risiko for hypokalemi eller hyponatriemi, kan trenge spesielt tilsyn. CitraFleet skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kjente forstyrrelser i væske- og/eller elektrolyttbalansen eller som bruker legemidler som kan påvirke væske- og/eller elektrolyttbalansen, f.eks. diuretika, kortikosteroider, litium (se interaksjon). Det bør også utvises forsiktighet hos pasienter som nylig har gjennomgått gastrointestinal kirurgi eller som har nedsatt nyrefunksjon, mild til moderat dehydrering, hypotensjon eller hjertesykdom. Tarmtømmingsperioden bør ikke overskride 24 timer da lengre forberedelse kan øke risikoen for væskeretensjon og/eller elektrolyttubalanse. **Graviditet og amming:** For CitraFleet foreligger verken kliniske data på bruk under graviditet eller for reproduksjonsfysiske effekter. Da pikosulfat er et kontaktkalsium, bør man av sikkerhetsårsaker helst unngå bruk av CitraFleet under graviditet. Det foreligger ingen erfaring med bruk av CitraFleet hos ammende mødre. På grunn av virkestoffenes farmakokinetiske egenskaper, kan imidlertid behandling med CitraFleet vurderes hos kvinner som ammer. **Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner:** CitraFleet kan gi tretthet eller svimmelhet, trolig som følge av dehydrering, og dette kan ha mild eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. **Bivirkninger:** de vanligste bivirkningene rapportert i kliniske studier med kombinasjonen natriumpikosulfat og magnesiumsulfat var knyttet til direkte effekter på tarmen (bukkmerter og kvalme) og følger av diaré og dehydrering (sevnforstyrrelser, munntørhet, tørste, hodepine og tretthet). Bivirkninger er presentert under etter MedDRA organisklasser og foretrukket terminologi, ved hjelp av følgende frekvenskonvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Frekvensberegningene er basert på data fra en analyse av kliniske studier. Bivirkninger som ikke ble rapportert i disse kliniske studiene er beskrevet som "Frekvens ikke kjent". **Forstyrrelser i immunsystemet:** frekvens ikke kjent: anafylaktoid reaksjon, overfølsomhet. **Sluttskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:** frekvens ikke kjent: hyponatriemi. **Psykiatriske lidelser:** vanlige: sevnforstyrrelser. **Neurologiske sykdommer:** vanlige: hodepine. Mindre vanlige: svimmelhet. Frekvens ikke kjent: epilepsi, grand mal-kramp, kramper, forvirringstilstand. **Karsykdommer:** mindre vanlige: ortostatisk hypotensjon. **Gastrointestinale sykdommer:** svært vanlige: bukkmerter. Vanlige: munntørhet, kvalme, bukkspenning, analt ubehag, proktalgi. Mindre vanlige: oppkast, fekal inkontinens. Frekvens ikke kjent: diaré², flatulens³. Diaré er den primære kliniske effekten til CitraFleet. **Hud- og underhudssykdommer:** frekvens ikke kjent: utslett (inkludert erytematøst og makulopapulært utslett), urticaria, kløe, purpura. **Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:** vanlige: tørste, tretthet. Frekvens ikke kjent: smerter. Hyponatriemi er rapportert med eller uten assosierte kramper (se Advarsler og forsiktighetsregler). Hos epilepsipasienter har det vært rapportert om kramper/grand mal-kramp-uten assosiert hyponatriemi (se Advarsler og forsiktighetsregler og interaksjoner). **Overdosering:** det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering med CitraFleet eller tilsvarende kombinasjoner av natriumpikosulfat og magnesiumsulfat. På grunn av virkingsmekanismen antas imidlertid en overdosering med CitraFleet å medføre kraftig diaré med dehydrering og elektrolytttap. Dehydrering kan også medføre ortostatisk hypotensjon og svimmelhet. Dehydrering og elektrolyttubalanse bør korrigeres med væske og elektrolytter etter behov. **Farmakologiske egenskaper:** **farmakodynamiske egenskaper:** farmakoterapeutisk gruppe: natriumpikosulfat, kombinasjoner. ATC-kode: A06A B58. Virkestoffene i CitraFleet er natriumpikosulfat, et kontaktkalsium, som virker lokalt i tykktarmen, og magnesiumsulfat som virker som et osmotisk laktasantium ved å holde på væske i tykktarmen. Virkningen av en kraftig "utvaskings"-effekt kombinert med peristaltikkstimulering er tømning av tarmen før radiografi, koloskopi eller kirurgi. Preparatet er ikke tiltenkt regelmessig bruk som laktasantium. **Farmakokinetiske egenskaper:** begge virkestoffer virker lokalt i tykktarmen, og ingen av dem absorberes i påviselige mengder. Hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon kan magnesium akkumuleres i plasma. **Prekliniske sikkerhetsdata:** studier av prenatal utvikling hos rotter og kaniner viste ikke teratogent potensiale etter oral dosering med natriumpikosulfat inntil 100 mg/kg/dag, men embryotoksiskitet er sett hos begge arter ved dette dosenivået. Dognedoser på 10 mg/kg sent i drektigheten (fosterutvikling) og under laktasjon reduserte kroppsvekt og overlevelse hos avkom av rotter. Førlitet hos hanner og hunner ble ikke påvirket av orale doser av natriumpikosulfat på inntil 100 mg/kg. **Farmaseytiske opplysninger:** **fortegnelse over hjelpestoffer:** kaliumhydrogenkarbonat, sakkarinnatrium, sitronsmak (sitronsmak, maltodekstrin, laktose E307). **Uforlideligheter:** ikke relevant. **Holbarhet:** uåpnet dosepose: 30 måneder. Brukes omgående etter rekonstituering. **Oppbevaringsbetingelser:** oppbevares ved høyest 25 °C. **Emballasje (type og innhold):** pulveret leveres i endose-doseposer inneholdende 15,08 g. Doseposer er pakket i esker på 2, 50, 100, 200, 500 og 1000 doseposer eller 50 doseposer (sykehuspakning). Doseposen er sammensatt av et polyesterlag, et mellomliggende aluminiumlag og et indre polyetylenlag. Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført. **Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering:** **instruks for rekonstituering:** rekonstituer innholdet i én dosepose i en kopp med vann (ca 150 ml). Den resulterende oppløsningen er uklar. Rør i 2-3 minutter og drikk oppløsningen. Dersom den blir varm, vent til den blir tilstrekkelig avkjølt til å drikkes. **Innehaver av markedsføringstillatelsen:** Laboratorios Casen-Fleet S.L.U. Autovia de Logroño Km 13,300, 50180 UTEBO, Zaragoza, Spania. **Markedsføringstillatelsesnummer (numre):** 07-4872. **Dato for første markedsføringstillatelse/siste fornyelse:** 2008-07-16/2010-06-07. **Oppdateringsdato:** 2011-03-24.

Nyhet

Salofalk®
mesalazin

...gjør en forskjell ved distal ulcerøs kolitt^{1,2}



• **Eneste granulat av mesalazin med dobbel frisettingsteknologi og matrikskjerne¹**

- 86% remisjon ved distal ulcerøs kolitt²
- høyeste enkeltdose med peroral mesalazin¹

Salofalk «Dr. Falk»

Antiinflammatorisk middel.

ENTERODEPOTGRANULAT 1,5 g og 3 g: Hver dosepose inneholder: Mesalazin 1,5 g, resp. 3 g, aspartam, hjelpestoffer. **Fargestoff:** Titandioksid (E 171). **REKTALSKUM 1 g/dose:** Hver dosepose inneholder: Mesalazin 1 g, hjelpestoffer. **STIKKPILLER 1 g:** Hver stikkpille inneholder: Mesalazin 1 g, hjelpestoffer. **Indikasjoner:** Enterodepotgranulat: Til behandling av akutte episoder og vedlikehold ved remisjon av ulcerøs kolitt. Rektalskum: Til behandling av aktiv, mild ulcerøs proktosigmoiditt. Stikkpiller: Til behandling av akutt mild til moderat ulcerøs kolitt, begrenset til rektum (ulcerøs proktitt). **Dosering:** Brukes regelmessig og konsekvent for å oppnå ønsket terapeutisk effekt. **Enterodepotgranulat:** Voksne og eldre: Individuell dosering. 1 eller 2 doseposer 1 gang daglig (tilsv. 1,5-3 g mesalazin daglig). **Barn og ungdom (6-18 år):** Begrenset dokumentasjon på effekt. Anbefales normal dose ved vekt >40 kg. Totaldosen bør ikke overskride anbefalt voksendose. Pga. høyt innhold av mesalazin passer ikke preparatet til barn <40 kg. **Rektalskum:** Voksne: 2 doser 1 gang daglig. En akutt episode med mild, ulcerøs kolitt går vanligvis over etter 4-6 uker. Vedlikeholdsbehandling med oral mesalazin anbefales. **Barn:** Liten erfaring og kun begrenset dokumentasjon på effekt. **Stikkpiller:** Behandlingsvarigheten bestemmes av lege. **Voksne og eldre:** 1 stikkpille daglig (tilsv. 1 g mesalazin daglig). **Barn og ungdom:** Liten erfaring og bare begrenset dokumentasjon på effekt. **Spesielle pasientgrupper:** Nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon: Se Kontraindikasjoner og Forsiktighetsregler. **Administrering:** Enterodepotgranulat: Bør tas om morgenen, regelmessig og konsekvent. Legges på tungen og svelges med rikelig væske, uten å tygges. Rektalskum: 2 doser gis ved sengetid. Følg nøye bruksanvisning i pakningsvedlegget. Har pasienten problemer med å holde på denne mengden skum, kan dosen administreres i 2 separate applikasjoner, 1. dose ved sengetid, 2. dose i løpet av natten (etter tømming av 1. dose) eller tidlig om morgenen dagen etter. Best resultat ved tømming av tarmen for administrering. **Stikkpiller:** Innføres i endetarmen. Bør helst administreres ved sengetid, regelmessig og konsekvent. **Kontraindikasjoner:** Kjent overfølsomhet for salisylsyre og dets derivater, eller noen av hjelpestoffene. Alvorlig nedsatt lever- og nyrefunksjon. **Rektalskum:** Sår i mage/tarm. Diathesis hemorrhagica. **Forsiktighetsregler:** Blodtester (differensiert blodtelling, leverfunksjonstest om ALAT og ASAT, serumkreatinin) og urinstatus (urinstit) tas før og under behandling, etter behandlende leges skjønn. Kontroll anbefales 14 dager etter behandlingsstart, deretter 2 eller 3 ganger med 4 ukers mellomrom. Ved normale resultater, hver 3. måned. Ved ytterligere symptomer, øyeblikkelig kontroll. Forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon. Preparatet anbefales ikke ved nedsatt nyrefunksjon. Mesalazindusert renal toksisitet skal mistenkes ved forverret nyrefunksjon under behandlingen. Pasienter med lungesykdommer, særlig astma, overvåkes spesielt. Pasienter med tidligere overfølsomhet for sulfasalazinpreparater, overvåkes nøye ved behandlingsoppstart. Behandlingen avbrytes øyeblikkelig ved akutte reaksjoner, som f.eks. krampes, akutte magesmerter, feber, alvorlig hodepine og utslett. **Enterodepotgranulat:** Doseposer 1,5 g og 3 g inneholder hhv. aspartam 3 mg og 6 mg som omdannes til hhv. fenylalanin 1,68 mg og 3,36 mg. Vær oppmerksom på dette ved fenylketonuri. **Rektalskum:** Forsiktighet vises ved behandling med rektalskum hos astmatikere, skummet inneholder sulfitt som kan forårsake overfølsomhetsreaksjoner. I isolerte tilfeller kan overfølsomhetsreaksjoner pga. sulfittinnhold, hovedsakelig i form av respirasjonsproblemer, også oppstå hos pasienter som ikke har astma. Inneholder propylenglykol som kan forårsake melkesyreacidose, hyperosmolaritet, hemolyse og CNS-depresjon. Lett til mild hudirritasjon pga. innhold av propylenglykol kan oppstå. Inneholder cetostearylalkohol som kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontaktdermatitt). **Interaksjoner:** Spesielle interaksjonsstudier ikke utført. Interaksjoner kan forekomme med samtidig administrering av: Kuminantikoagulantia med mulig potensering av antikoagulerende effekt (som øker risikoen for gastrointestinal blødning). Glukokortikoider med mulig økning av bivirkninger fra mage/tarm. Sulfonyleureapreparater med mulig økning av blodsukkersenkende effekt. Metotreksat med mulig økning av toksisk potensiale ved metotreksat. Probenecid/sulfonpyrazon med mulig reduksjon av urikosurisk effekt. Spirinolaktone/furosemid med mulig reduksjon av diuretisk effekt. Rifampicin med mulig reduksjon av tuberkulosestatisk effekt. Laktulose eller lignende legemidler som senker pH i feces med mulig nedsatt frigivelse av mesalazin fra granulatet pga. nedsatt pH som følge av bakteriell metabolisme. Hos

ATC-nr.: A07E C02

pasienter som får samtidig behandling med azatioprin eller 6-merkaptopurin, bør mulige økte myelosuppressive virkninger av azatioprin eller 6-merkaptopurin tas i betraktning. Det er mulig at mesalazin kan redusere warfarins antikoagulerende effekt. **Graviditet/Amning:** **Overgang i placenta:** Ingen adekvate data fra bruk til gravide. Resultater fra et begrenset antall eksponeringer tyder ikke på at mesalazin utover noen negativ effekt under graviditeten/på fosteret/det nyfødte barnet. Ingen relevante epidemiologiske data foreligger. Ett tilfelle av nedsatt nyrefunksjon hos nyfødt barn er rapportert etter høye mesalazindoser (2-4 g, peroralt) til den gravide. Dyrestudier tyder ikke på direkte/indirekte skadelige effekter mhp. graviditet, embryonal/fetal utvikling, parturitor forløsning eller postnatal utvikling. Gis ikke til gravide hvis ikke fordelene oppveier mulig risiko. **Overgang i morsmelk:** N-acetyl-5-aminosalisylsyre og i mindre grad mesalazin utskilles i brystmelk. Tilstrekkelig erfaring ved bruk under amningsperioden finnes ikke. Overfølsomhetsreaksjoner, som f.eks. diaré, kan ikke utelukkes. Preparatet skal kun gis til ammende hvis fordelene oppveier mulig risiko. Amning avsluttes om det diende barnet utvikler diaré. **Bivirkninger: Alle legemiddelformer:** **Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):** Gastrointestinale: Buksmerter, diaré, flatulens, kvalme, oppkast. Hjerter/kar: Myokarditt, perikarditt. Nevrologiske: Hodepine, svimmelhet. **Svært sjeldne (<1/10 000):** Blod/lymfe: Forandringer i antall blodlegemer (aplastisk anemi, agranulocytose, pancytopeni, nøytropeni, leukopeni, trombocytopeni). Gastrointestinale: Akutt pankreatitt. Hud: Alopeci. Immunsystemet: Allergisk eksantem, temperaturstigning (legemiddellindusert feber), bronkospasme, peri- og myokarditt, akutt pankreatitt, allergisk alveolitt, lupus erythematosus syndrom, pankolitt. Kjønnsorganer/byrst: Oligospermi (reversibel). Lever/galle: Forandringer i leverfunksjonsparametre (økt konsentrasjon av transaminase og cholestaseverdi), hepatitt, cholestatisk hepatitt. Lufteveier: Allergiske og fibrotiske lunge-reaksjoner (dyspné, hoste, bronkospasme, alveolitt, pulmonær eosinofili, lungeinfeksjon, pneumonitt). Muskel-skjelettsystemet: Myalgi, artralgi. **Rektalskum:** **Vanlige (≥1/100 til <1/10):** Gastrointestinale: Abdominal distensjon. **Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):** Gastrointestinale: Analt ubehag, irritasjon på applikasjonsstedet, rektal tenesme. **Stikkpiller:** **Vanlige (≥1/100 til <1/10):** Gastrointestinale: Forstoppelse, kvalme, oppkast og/eller magesmerter. Nevrologiske: Hodepine. **Overdosering/Forgiftning:** **Symptomer:** Enterodepotgranulat og rektalskum: Ingen tilfeller rapportert. Stikkpiller: Noen sjeldne rapporter om overdose (selvmordsforsøk med høye mesalazindoser), som ikke indikerte nyre- eller levertoksisitet. **Behandling:** Intet spesifikt antidot. Om nødvendig kan i.v. infusjon av elektrolytter (tungen diuresis) tas i betraktning ved ev. overdose. Symptomatisk og støttende. Se Giftinformasjonens anbefalinger A07E C02 side 4. **Oppbevaring og holdbarhet:** **Rektalskum:** Holdbarhet etter første avgitte dose: 12 uker. Oppbevares ved høyst 25°C. Oppbevares ikke i kjøleskap eller fryses. Trykkbeholderen inneholder 3,75 vektprosent brennbart drivgass. Unngå kontakt med flammer, gnister, brennbart materiale, inkl. sigaretter. Beskyttes mot direkte sollys og temperaturer >50°C. Må ikke stikkes hull i/ brennes, selv når beholderen er tom. **Pakninger og priser:** **Enterodepotgranulat, 1,5 g:** 100 stk.² (dosepose) kr 932,10. **3 g:** 50 stk. (dosepose) kr 890,00. **Rektalskum:** 14 doser.³ kr 385,20. **Stikkpiller:** 30 stk.³ kr 410,90. **Refusjon:** **1A07E C02.1. Mesalazin - Stikkpille 1g Refusjonsberettiget bruk:** Behandling av aktiv ulcerøs proktitt. Refusjonskode: . ICP Vilkår nr D94 Ulcerøs proktitt - ICD Vilkår nr K51.2 Ulcerøs (kronisk) proktitt - **Vilkår:** Ingen spesifisert. **2A07E C02.4. Mesalazin - Enterodepotgranulat Refusjonsberettiget bruk:** Til behandling av akutte episoder og vedlikehold ved remisjon av ulcerøs kolitt. Refusjonskode: . ICP Vilkår nr D94 Kronisk enteritt/ulcerøs kolitt - ICD Vilkår nr K51 Ulcerøs kolitt - **Vilkår:** Ingen spesifisert. **3A07E C02.6. Mesalazin - Rektalvæske, rektalskum, stikkpille 500 mg Refusjonsberettiget bruk:** Ulcerøs proktosigmoiditt hos pasienter som ikke tåler eller av andre grunner ikke kan bruke sulfasalazin. Refusjonskode: . ICP Vilkår nr D94 Kronisk enteritt/ulcerøs kolitt - Vilkår nr D94 Kronisk enteritt/ulcerøs kolitt - K51 Ulcerøs kolitt - **Vilkår:** Ingen spesifisert.

Sist endret: 04.06.2013

Referanser:

1. www.felleskatalogen.no, Salofalk
2. Leifeld et al, Aliment Pharmacol Ther 2011; 34:1115-1122

MEDA