



NGF-nytt

Årgang 21

Informasjon fra Norsk Gastroenterologisk Forening

Nr. 2 - juni 2014

Tema:
**Sykdomsmekanismer
ved IBS**

Retningslinjer for håndtering av akutt leversvikt, s. 24

Digestive Disease Week 2014 Chicago, s. 32

Norge Rundt – Gjøvik sykehus, s. 42

Portrettet: Per Farup, s. 44

Hjemmebrygget sommerøl, s. 46

norskastro.no

gastroenterologen.no

For aktiv ulcerøs kolitt



1g

Klassisk fasong

NY

Salofalk[®] 1g

mesalazin

MEDA

En gang om dagen

+ rask og langvarig effekt i 24 timer

+ velkjent og pasientvennlig fasong

Salofalk «Dr. Falk»
Antinflammatorisk 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: Titandioksid (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. **Stikk-piller:** 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 tømning av 1. dose) eller tidlig om morgenen dagen etter. Best resultat ved tømning 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 magetarm. Diatesis hemoragica. **Forsiktighetsregler:** Blodtester (differensielt blodtelling, leverfunksjonstest som ALAT og ASAT, serumkreatinin) og urinstatus (urinorst) tas før og under behandling, etter behandelende 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. Mesalazininusert renal toksisitet skal mistenkes ved forverret nyrefunksjon under behandlingen. Pasienter med lunge sykdommer, 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 utvises ved behandling med rektalskum hos astmatikere, skrummet 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, hyperosmolalitet, 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: Kumarinantiagregulantia 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 av metotreksat. Probenecid/sulfapyrazon med mulig reduksjon av urikosurisk effekt. Spironolakton/furosemid 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/Amning:** 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 graviditet/tilsv. på fosteret/det nyfødte barnet. Ingen relevante epidemiologiske data foreligger. Ett tilfelle av nedsatt nyrefunksjon hos nylødt 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, parturitt, 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 legemiddeformer:** Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Gastrointestinale: Buksmerter, diaré, flatulens, kvalme, oppkast, Hjerterkar: Myokarditt, perikarditt. Nevrologiske: Hodepine, svimmelhet. Svært sjeldne (<1/10 000): Blodfylte: Forandringer i antall blodlegemer (aplastisk anemi, agranulocytose, pancytopeni, nøytropeni, leukopeni, trombocytopeni). Gastrointestinale: Akutt pankreatitt. Hud: Alopesi. Immunsystemet: Allergisk eksantem, temperaturstigning (legemiddelindusert feber), bronkopasme, peri- og myokarditt, akutt pankreatitt, allergisk alveolitt, lupus erythematosus syndrom, pankolitt. Kjønnsskade/forstyrret: Oligosperm (reversibel). Levergalle: Forandringer i leverfunksjonsparametre (økt konsentrasjon av transaminase og cholestaseverdier), hepatitt, cholestatisk hepatitt. Luftrør: Allergiske og fibrotiske lungereaksjoner (dyspné, hoste, bronkopasme, alveolitt, pulmonær eosinofili, lungeinfiltrasjon, pneumonitt). Muskel-skjelettsystemet: Myalg, artралgi. Nevrologiske: Perifer nevpapari. Nyre/urinveier: Svakket nyrefunksjon, bl.a. akutt og kronisk interstitiell 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 tenesme. **Stikkpiller:** Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Forstoppelse, kvalme, oppkast og/eller magesmerter. Nevrologiske: Hodepine. **Overdosing/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 (hungen diurese) tas i betraktning ved ev. overdose. Symptomatisk og støttende. Se Giftinformasjonsens anbefaling 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 brennbar 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 doser* kr 385,20. **Stikkpiller:** 30 stk. i kr 410,90. **Refusjon:** **1A07E C02 1. Mesalazin - Stikkpille 1g Refusjonsberettiget bruk:** Behandling av aktiv ulcerøs proktitt. Refusjonskode: ICPC Vikår nr D94 Ulcerøs proktitt - ICD Vikår nr K51.2 Ulcerøs (kronisk) proktitt - Vikår: Ingen spesifisert. **2A07E C02 4. Mesalazin - Enterodepotgranulat Refusjonsberettiget bruk:** Til behandling av akutte episoder og vedlikehold ved remisjon av ulcerøs kolitt. Refusjonskode: ICPC Vikår nr D94 Kronisk enteritt/ulcerøs kolitt - ICD Vikår nr K51 Ulcerøs kolitt - Vikår: 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: ICPC Vikår nr D94 Kronisk enteritt/ulcerøs kolitt - Vikår nr D94 Kronisk enteritt/ulcerøs kolitt - K51 Ulcerøs kolitt - Vikår: 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.norskgaastro.no
Kontakt: Kari Festøy Desserud
karidesserud@gmail.com

Lene Larssen

lenelarssen@medisin.uio.no

NGF-nytt's hjemmeside:

www.gastroenterologen.no

Kim Ånonsen

kim@kanonsen.no

Forsidefoto:

Stephan Brackmann

Innhold

Tema:

Sykdoms-
mekanismer
ved IBS
Side 9

Norge Rundt
fra Gjøvik
Side 42



Portrettet:
Per Farup
Side 44

- 5 Redaktørens hjørne
- 5 Leder

Tema: Sykdomsmekanismer ved IBS

- 9 Innledning
- 10 Hvorfor IBS-pasientene bør få tilbud om IBS-skole
- 12 Tryptofan: «essensiell» også i IBS-patogenesen?
- 16 Patogenese ved irritable tarm-syndrom
- 20 Kompetansetjeneste og kurs om funksjonelle mage-tarm-sykdommer

Nytt fra fagmiljøene

- 24 Retningslinjer for håndtering av akutt leversvikt hos voksne
- 28 Utfordringer ved avansert leversykdom var tema for Nasjonalt levermøte 2014
- 32 Digestive Disease Week 2014
- 35 Remicade og biotilsvarende infliksimab – tvillinger eller søskenbarn?
- 38 Hepatitis C - Nyt fra EASL 2014

Faste spalter

- 42 Norge Rundt - Gjøvik sykehus
- 44 Portrettet: Per Farup
- 46 Mat og ernæring: Sommerøl!
- 48 Gastronet nyhetsbrev
- 49 Blinkskuddet
- 50 Bildequiz
- 52 Snublefot

Kurs, konferanser og stipender

- 54 Oversikt over nasjonale og internasjonale møter/ kongresser i 2014
- 56 Cøliakistudie i regi av Rikshospitalet
- 58 Stipender

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 – 11.000,-
- Halvside stående, 4-farge – 7.000,-
- Halvside liggende, 4-farge – 7.000,-
- 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 2014

	Materiellfrist	Utgivelse
Nr. 3	15/9	13/10
Nr. 4	17/11	15/12

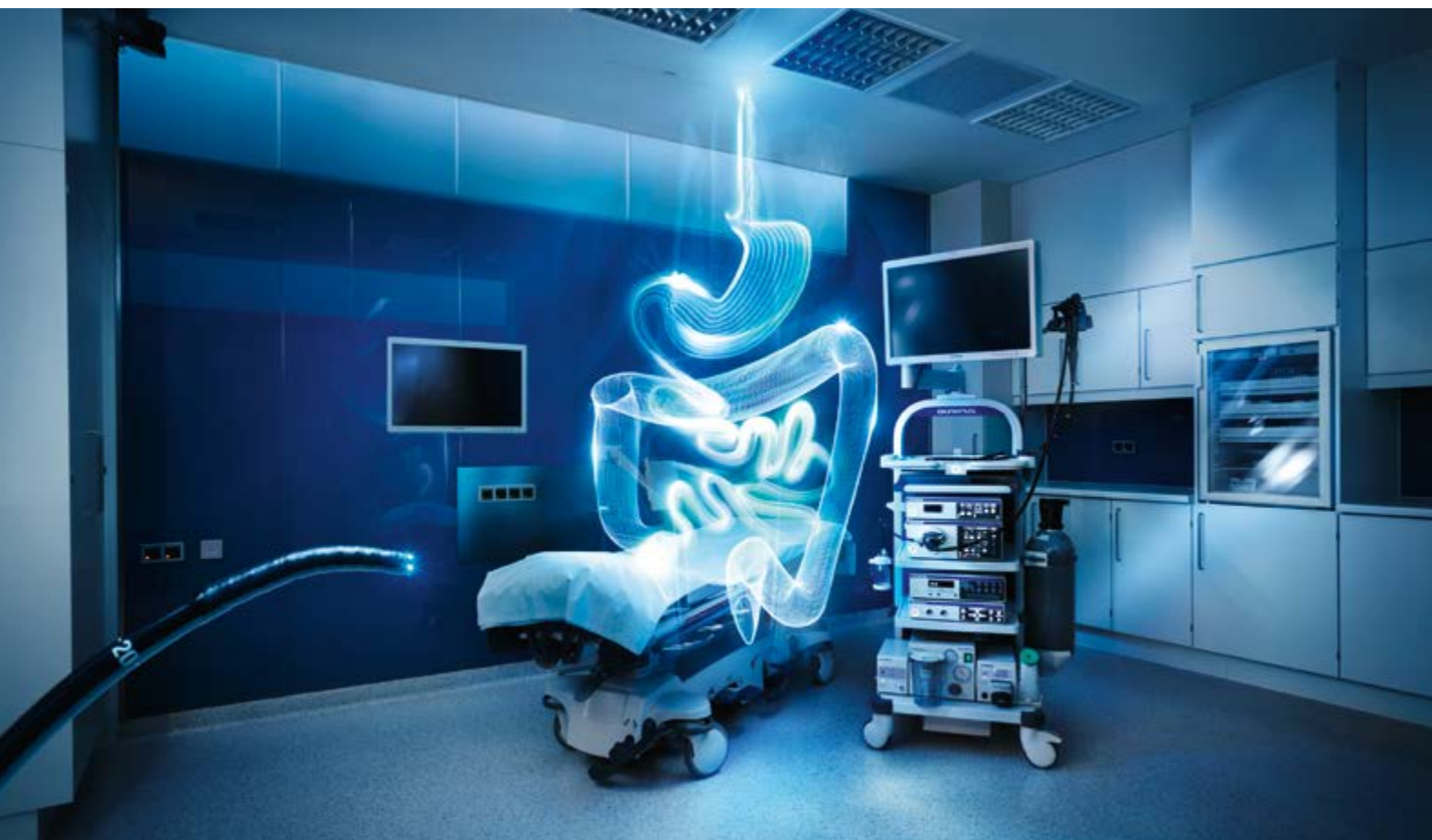
Design, produksjon og annonsesalg:

DRD • DM, Reklame & Design AS, www.drd.no

Annonser: Ragnar Madsen: 22 59 90 07 / 92 84 84 02

OLYMPUS

Your Vision, Our Future



OLYMPUS – KVALITET I ALLE LEDD

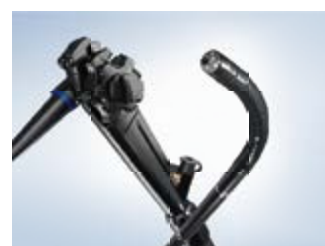
Komplett leverandør for endoskopisk diagnostikk og behandling.

- NY Endokapsel EC-10. Forbedret bildekvalitet, nytt enkelt antennebelte, lang batteritid og en rekke nye funksjoner.
- Nye CF-HQ 190 kolonskop med dualfokus, eksepsjonell bildekvalitet og manøvreringsevne.
- Nye unike metall gallestenter uten forkortning, X-SUIT NIR®.
- Komplette program for EUS og EBUS. Meget bra B-mode, ch-eus og elastografi.

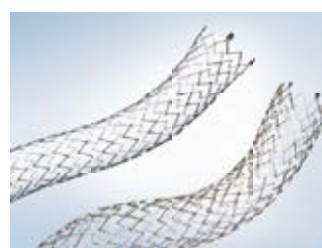
For mer informasjon, vennligst se **www.olympus.no** eller ta kontakt med vår salgsavdeling.



Ny EndoKapsel-EC-10



Nytt CF-HQ 190 kolonskop



X-SUIT NIR® dekket og udekket gallestent



EUS og EBUS

OLYMPUS NORGE AS
Kjelsåsveien 168, Postboks 119, 0411 Oslo | www.olympus.no
Stephan Brackmann
Redaktør

Kjære lesere

Velkommen til sommerutgaven! Temaet er sykdomsmekanismer ved IBS og Interessegruppen for funksjonelle mage-tarm-lidelser har stått sentralt i utformingen. I Norge Rundt stopper vi i Gjøvik, og portretterer Per Farup. I spalten "ernæring" vil du finne et oppskrift på hvordan du kan lage ditt eget sommerøl. Oppskriften kommer fra ingen ringere enn revmatolog Espen A. Haavardsholm som flere ganger har blitt norgesmester i hjemmebrygging. Gastronet er som alltid presentert med et innlegg. Under Nytt fra miljøene presenterer vi Rikshospitalets retningslinjer for håndtering av akutt leversvikt hos voksne, nyheter vedrørende behandling av hepatitt C fra leverkongressen i London, en reportasje fra det nasjonale levermøtet i Oslo, og en sammenfatning fra

DDW i Chicago. Les også om Nor-Switch studien hvor biotilsvarende og Infliximab skal bli sammenlignet. Alle er invitert til å inkludere pasienter!

Legg også merke til annonsering av stipender fra industrien samt Abbvies Humanpris. Til slutt vil du selvfølgelig også få med deg Snublefot, Blinkskudd og vår Bildequiz.

Tusen takk til alle som har bidratt med sin ekspertise og tid til denne utgaven.

God sommer!

Stephan Brackmann

LEDER


Reidar Fossmark
Leder NGF

Kjære NGF-medlemmer

Interessen for hva som ligger bak symptombildet irritable tarm har vært økende parallelt med at man begynner å få kjennskap til patofysiologien. Forskningen på dette feltet er spennende, ettersom såkalte funksjonelle plager naturlig nok også viser seg å ha en årsak, om ikke nødvendigvis den samme for hele gruppen av pasienter. Det er ikke umiddelbart lett å forstå når man er på sporet av primære sykdomsårsaker og når man studerer sekundær fenomener. Men til sist er det viktig at det bringes forskning til en pasientgruppe der mange av de mest plagede har søkt råd hos alternative behandlere uten å bli bedre.

Flere norske gastroenterologer, med ulik bakgrunn og vitenskapelig ståsted, er meget interesserte i temaet

og har forskjellige hypoteser om hvilke sykdomsmekanismer som spiller en rolle. Jeg vet at mange gastroenterologer spent følger utviklingen både i Norge og på kongresser i utlandet og i denne utgaven av NGF-nytt finner dere en serie artikler om ulike aspekter ved sykdomsmekanismer bak irritable tarm.

Vi går inn i måneder med ferie for noen og travle arbeidsuker for de gjenværende, og jeg ønsker alle riktig god sommer!

Med hilsen,

Reidar Fossmark



Tema: Sykdomsmekanismer ved IBS

Av: Stephan Brackmann

IBS er for tiden i utvikling som få andre områder i gastroenterologien. Særlig tarmflora og endokrine celler er i fokus når det gjelder å få en bedre forståelse av sykdomsmekanismer ved funksjonelle tarmlidelser.

Har du hørt om tryptofan som mulig årsak til IBS? Les mer om det i en kritisk betraktning av Arnold Berstad, Jan Raa

og Jørgen Valeur. Er du enig i hypotesen: "IBS-symptomer skyldes unormale forhold ved gastrointestinalkanalens endokrine celler"? Du kan danne deg din egen mening mens du leser argumentasjonen fra Magdy El-Salhy, Jan Hatlebakk, Odd Helge Gilja og Trygve Hausken. Bør det opprettes systematisk pasientopplæring i IBS? Jostein Sauar plederer for det ■



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

Hvorfor IBS-pasientene bør få tilbud om IBS-skole

av Jostein Sauar



Jostein Sauar

Dagens situasjon på «gastrolabene» er at alle har det svært travelt, med lange ventelister for skopier etc. Det blir fort kun noen få minutter til samtale med pasienten, noe som ofte stresser både pasient og lege. Noen steder/ganger forsøker nok gastroenterologene i tillegg å innkalle pasienten til en konsultasjon. Heller ikke da vil det være mulig å gå gjennom det som «skolen» bruker 6 timer eller mer på. Det er nå så vidt jeg vet 8 sykehus i Norge som har IBS-skole. Her følger litt orientering og tanker etter snart 10 års befatning med IBS-skole. Jeg er overbevist om at IBS-skole er fornuftig. Det er en rekke studier som viser effekt, selv om forskningen ikke er uproblematisk ifølge en oversiktsartikkel (1). Svenskene med Ersta hospital i Stockholm og Sahlgrenska i Gøteborg har vært flinke til å vise effekt (2,3). Det vanlige i Norge er en dags undervisning. Haukeland sykehus holder kurs over to dager. En svensk studie viste ingen forskjell mellom 2 timer ukentlig i 3 uker kontra 6 uker (4). Kortere undervisning om enkelte temaer slik som kostråd ved Stord sykehus (5), viser også effekt. Bruk av skriftlig materiell kan være bra nok for enkelte, men skole er bedre (3). Effekt av læring gjennom medpasienter bekreftes også (6). Siden ca. 40 % av IBD-pasientene har IBS-lignende plager selv i remisjon, kan de også med fordel delta.

Nødvendige fagpersoner og antall deltagere

Gastroenterolog, sykepleier, ernæringsfysiolog (1 time) samt en fagperson som kort kan si litt om stressmestring og det å leve med kroniske plager. En bruker bør komme innom, og fastlegen skal ha tilbakemelding. Det vanlige er mellom 10 og 20 deltagere. Jeg har brukt samme evalueringsskjema siden oppstarten, og finner ikke stor forskjell mellom små og store grupper. Pasientene er forskjellige,

dialogen med pasientene varierer, men er alltid viktig. Ren foredragssituasjon bør unngås, gå litt rundt osv. Det er morsomt å undervise IBS-pasientene, morsommere enn ved IBD-skole. IBS-pasienten er sulteføret på informasjon. 1 av 5 tror de får kreft i magen etc. Yngre og de med mye plager, som har vært sykemeldt osv. bør prioriteres hvis for mange søkere til skolen.

Nedenfor vil jeg trekke fram tidkrevende temaer av betydning for pasienten:

1. Få bekreftet, forstå og godta diagnosen IBS:

Mange pasienter på skolen er i tvil om diagnosen. Ofte er ikke diagnosen IBS nevnt. Mange fastleger sier at de ikke finner noe galt, og pasienten får ikke vite at de har IBS. Gastroenterologene er flinkere (7), men også noen av dem sier at det *kan* være IBS, i stedet for å si at «du har IBS» noe som gjør både fastlege og pasient usikre. Etter orientering om forekomst, symptomer, tilleggsplager, differensialdiagnoser og hvordan diagnosen stilles, er ikke pasientene lengre i tvil. Dette er av stor betydning for oppfølging og behandling.

2. Unngå unødvendig medisiner og kirurgi:

På «skolen» får pasienten grundig opplæring i hva som kan være fornuftige medisiner, inkludert info om alternativ behandling. Kommer pasienten i kontakt med kirurger eller gynekologer, er det viktig at pasienten selv påpeker at vedkommende har IBS. Det er økt risiko for unødvendig å bli operert for blindtarmbetennelse, fjernelse av underlivsorganer og galleblæren hos pasienter med IBS (8).

3. Unngå gjentagelse av koloskopier og tilleggsundersøkelser:

Økonomisk støtte til IBS-skole-prosjektet i 2008 fra Ekstrastiftelsen/LMF har medført besøk til 16 sykehus og koloskopering ved 10 av dem. Ganske ofte koloskoperer jeg pasienter som har vært til kopi for noen få år siden, og finner naturligvis nærmest intet galt. På skolen undervises pasientene om at de fleste svulstene oppstår fra en polypp og at det tar minst 10 år fra en ørliten polypp sees til kreft oppstår. Fra pasienten har fått en manifest kreftsvulst tar det bare 3 mnd. før diagnosen stilles. Derfor er det ikke en kreftsvulst som forklarer smerter som har vedvart i 6 mnd. noe som Roma III-kriteriene krever for å stille diagnosen. Tendens til komorbiditet er høy hos IBS-pasienten. Igjen er

informasjon viktig. Mindre usikkerhet hos pasienten og fastlegen vil forhåpentligvis redusere tendensen til misbruk av sekundærhelsetjenesten.

Sluttkommentar

Det som er nevnt ovenfor er viktig, og pasientene bør få denne informasjon samt en mengde annen informasjon som gis i løpet av skoledagen. Dette tar tid og jeg tror ikke at 5 minutters samtale etter koloskopien eller en kort konsultasjon hos gastroenterologen i en travel hverdag på gastroseksjonen, løser informasjonsbehovet som IBS-pasienten har. Jeg tror (uten ref.!) at det er skadelig å gå med uforklarte mageplager i årevis for unge mennesker hvor legene ikke finner noe galt. Skamfølelse, tilleggsplager som angst og depresjon, samt muskel- og leddplager, i verste fall kan muligens også fibromyalgi eller ME bli resultatet.

Jeg kan fortsatt, hvis ønskelig, hjelpe til med oppstart av en IBS-skole ■

Referanser

1. Dorn, SD, Alimentary Pharmac. And Therap, 32(4):513-21, 2010 Aug
2. Hakanson C. et al. Scand. J caring Sciences 25(3):491-8, 2011 Sep
3. Ringstrøm G et al. Eur J Gastro & Hep 22(4): 420-8, 2010 Apr
4. Ringstrøm G et al. Eur J Gastro & Hep 24(8):950-7, 2012 Aug
5. Mazzavi et al. Molec. Med- Reports 8(3): 845-52, 2013 Sep
6. Hakanson C. et al. Scand J Caring Sciences 26(4):738-46, 2012 Dec
7. Olafsdottir LB. et al World J Gastroenterol 18(28):3715-20, 2012 Jul 28
8. Longstreet og Yao; Gastroenterology 2004; 126:1665-73



Creon[®]
pankreatin

Tryptofan: «essensiell» også i IBS-patogenesen?

av Arnold Berstad, Jan Raa og Jørgen Valeur, Unger-Vetlesens institutt, Lovisenberg Diakonale Sykehus, Oslo

Tryptofan er en «essensiell» aminosyre: Mennesket kan ikke lage den selv, men må ha den tilført i maten. Det er en aromatisk aminosyre (Figur 1), som i tillegg til å være byggesten i biosyntesen av proteiner, kan omdannes til en rekke metabolitter av stor klinisk betydning.



Arnold Berstad



Jan Raa



Jørgen Valeur

Mest kjent er den enzymatiske omdanningen til serotonin. I de senere år har det vært rettet stor og økende oppmerksomhet mot den medisinske betydningen av den enzymatiske oksidasjon av tryptofan og dannelsen av indolforbindelser som går under fellesbetegnelsen kynureniner. Både for høy produksjon av kynureniner og medfølgende mangel på substrat (tryptofan) for produksjon av serotonin kan være årsak til en rekke sykelige tilstander. I tillegg kommer det at selve oksidasjonen påvirker kroppens redoksbalanse.

Indolamin dioksygenase (IDO)

IDO er det mest sentrale enzymet i den enzymatiske omdanningen av tryptofan i tarmen. Enzymet katalyserer oksidasjon av tryptofan til kynurenin i en reaksjon som produserer peroksid og gir opphav til svært reaktive og potensielt skadelige oksygen- og hydroksylradikaler. IDO-reaksjonen kan derfor bidra til det som med en fellesbetegnelse blir kalt oksidativt stress (1;2). Oksygen- og hydroksylradikaler som dannes som følge av IDO-reaksjonen, vil påskynde oksidasjonen av nitrogenmonoksid (NO) til nitritt (NO₂) og av toverdige jernforbindelser til treverdige. De reaktive oksygenproduktene har antimikrobiell effekt, men kan også skade mitokondrier og føre til økt produksjon av inflammasjonsfremmende cytokiner (TNF- α , IL-6) (3;4).

Skadelige effekter av IDO-reaksjonen kan motvirkes av askorbinsyre (vitamin C) og av antioksidanter som finnes i mange planter. De fleste antioksidanter i planter faller innenfor hovedgruppene polyfenoler, karotenoider og flavanoider. Mest kjent er kurkumin i gurkemeie, katekiner i grønn te, resveratrol i rødvín, og epigallocatekiner i kakao. Matplanter i kors-

blomstfamilien, som for eksempel kål og brokkoli (*Brassica*-slekten), inneholder – i tillegg til fenoliske antioksidanter – glukosinolater som spaltes i magesekken til tiocyanater som bidrar til å kontrollere redoksbalansen i tarm, for eksempel ved å aktivere den redoks-regulerende transkripsjonsfaktoren Nrf2 (5). Glukosinolater gir også opphav til indolprodukter som er identiske med noen av dem som dannes ved enzymatisk nedbrytning av tryptofan i tarm, for eksempel indol-3-karbinol og 3,3-diindolylmetan (5).

Hypotese

Økt produksjon av peroksid og reaktivt oksygen som følge av IDO-aktivering kan tenkes å forstyrre det finjusterte samspillet mellom oksidanter og antioksidanter, samtidig som tryptofan- og kynureninivåene endres. Kanskje kan slike forstyrrelser i redoks- og tryptofan/kynurenin-balansen samt endret nivå av tryptofan og tryptofanmetabolitter «forklare» abdominale og systemiske symptomer ved irritable tarm-syndrom (IBS)? Tryptofan har i så fall avgjørende – «essensiell» – betydning også i IBS-patogenesen.

Kynureninveien

Hittil har man i medisinen vært mest opptatt av tryptofanets rolle i serotonin-metabolismen. Serotonin er en viktig neurotransmitter både i tarmen og i sentralnervesystemet. I tarmen regulerer det sekresjon, motilitet og sensibilitet mens det i sentralnervesystemet modulerer humør, kognisjon og søvn. Nevropsykiatriske problemer har blitt tilskrevet for mye eller for lite serotonin. For eksempel har man vist at kortvarig tryptofan-mangel svekker hukommelsen hos friske individer (6). I de senere år har man fokusert mer på tryptofanmetabolismen via kynurenin («kynureninveien»), hvor det meste av tryptofanet kataboliseres av gastrointestinaltraktens IDO. «Overskudd» av tryptofan kataboliseres i leveren, men av en annen dioksygenase enn IDO: Tryptofan-2,3-dioksygenase (TDO). Kun 1% av inntatt tryptofan metaboliseres til serotonin og de to metabolske veiene (serotonin og kynurenin) konkurrerer om substratet (tryptofan) (7). Økt forbruk av tryptofan via kynureninveien, kan føre til for lite tryptofan og serotonin både i sentralnervesystemet og i gastrointestinaltraktus. Hos mus er det klart vist at det kan gi symptomer på angst og dårlig humør (8). Trolig er dette relevant også for mennesker fordi engstelige personer kan ha god nytte av tryptofantilskudd, for eksempel i form av tryptofanrikt eggehvite- og myseproteinhydrolysat (9). Det meste av kroppens serotonin (95%) finnes i tarmen, spesielt proksimalt i tynntarmen. Interessant nok har studier vist at pasienter med IBS har både lav konsentrasjon av serotonin (10) og lite antall serotonin-holdige nevroendokrine (enterokromafine) celler i tynntarmslimhinnen (11). De lave serotonin-verdiene i tarmveggen kan være årsak til svekket tynntarmsmotorikk (12). Serotonin brytes ned til 5-hydroksyindol eddiksyre (5-HIAA), som utskilles i i urin. Hos pasienter med IBS er urinutskillelsen lav, forenlig med lav produksjon av serotonin (13). I blod derimot, er nivået av serotonin høyt, kanskje på grunn av svekket inaktivering ved opptak til enterocytt, nevroner og blodplater. Flere studier har vist at denne transportfunksjonen (reopptaket) av serotonin (SERT) er svekket ved IBS og at redusert SERT kan være et resultat av immunaktivering, spesielt økt produksjon av INF γ (interferon gamma) (14;15).

Immunaktivering som medfører økt produksjon av INF γ vil i sin tur resultere i økt IDO-aktivitet (1). Stimulert IDO-oksidasjon av tryptofan har vist seg å være av stor betydning for så vidt forskjellige sykdommer som hjerteinfarkt, Alzheimers sykdom og psykisk utviklingshemming (6;16;17), og tryptofan inngår for eksempel i enkelte behandlingskombinasjoner ved kognitiv svikt hos eldre (18). Aktivering av kynureninveien virker immunmodulerende og er av stor betydning for utvikling av allergiske og autoimmune sykdommer (19;20). Både lokal tryptofanmangel og systemiske metabolitter fra kynureninveien regnes som viktige aktører i dette samspillet. For eksempel mener man at lokal tryptofanmangel i og omkring infiserte celler i tarmslimhinnen begrenser bakterievekst (21).

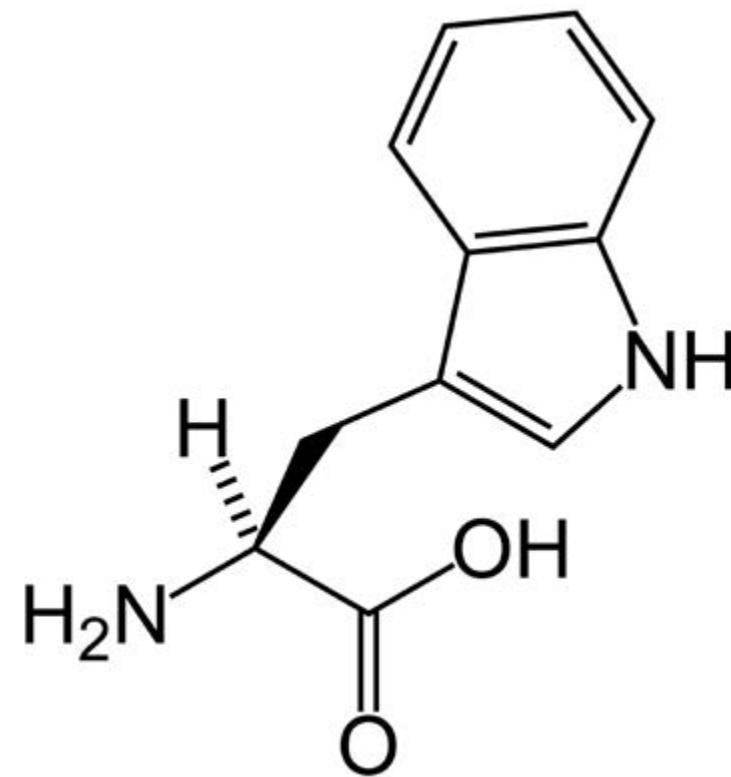
Intestinal malabsorpsjon kan også være medvirkende. Pasienter med IBS og kronisk fatigue har ofte tegn til lavgradig malabsorpsjon med mangel på jern, vitamin B12, folinsyre og D-vitamin, og vi har tidligere vist at om lag 30 % av IBS-pasientene har malabsorpsjon av fett (22). Ledochowski og medarbeidere viste allerede i 2001 at for høyt nivå av fruktose i tarm kan redusere tilgjengeligheten av tryptofan som substrat for biosyntese av serotonin, og at serotoninmangel og depresjon kan være assosiert med malabsorpsjon av fruktose (23).

Mikrobiell IDO-aktivering?

Høy kynurenin/tryptofan-ratio er resultat av høy aktivitet i kynureninveien, og dette er kanskje det nærmeste man kommer en biomarkør for IBS (24;25). Men denne ratioen er også høy ved en rekke andre inflammatoriske tilstander og kreftformer der INF γ er økt, enten lokalt eller systemisk (26). Lav tryptofan og høy kynurenin/tryptofan-ratio er derfor ikke spesifikt for IBS, men en høy ratio kan tyde på en til grunnliggende lavgradig inflammasjonsprosess. Denne immunaktiveringen med påfølgende høy IDO-aktivitet kan ha en mikrobiell årsak. Brottveit og medarbeidere har nylig beskrevet INF γ -økning i duodenalbiopsier etter inntak av glutenholdig brød hos glutensensitive pasienter uten cøliaki (27). Mekanismene for og konsekvensene av denne INF γ -økningen er ikke klarlagt. Gluten er kun delvis fordøyelig for humane enzymer, og forblir halvfordøyd og uabsorbert i tynntarmen. Ufordøyde glutenpeptider kan være direkte toksiske (28), antimikrobielle og immunmodulerende (29). INF γ -aktivering er en viktig del av det medfødte immunsystemet og kan utløses av mikrober(30;31). Straks de ufordøyde glutenpeptidene kommer til colon, blir de mat for tyktarms bakterier (32), og spørsmålet er om det er denne glutenstimulerte tarmfloraen som lager IBS-lignende symptomer hos glutensensitive pasienter uten cøliaki. Vår hypotese er at INF γ -aktivering og derav følgende IDO-oksidasjon av tryptofan er en patogenetisk mekanisme ved IBS og at det initiale stimulus kan være mikrobielt.

Virker tryptofan via aryl hydrokarbon-reseptor (AhR)?

Reseptorproteinet AhR (Aryl hydrocarbon Receptor) har vært konservert i fylogenesen av vertebrater i flere hundre millioner år. Tidligere trodde man at det først og fremst hadde betydning for inaktivering av miljøtoksiner, for eksempel xenobiotika, ved å stimulere aktiviteten av cytokrom P (CYP-enzym). Aktivert AhR fungerer imidlertid også som en intracellulær transkripsjonsfaktor som styrer en rekke livsviktige funksjoner (33) og er blant annet nødvendig for normal intestinal immunfunksjon. Spesielt interessant for oss er det at AhR regulerer tarmslimhinnens barrierefunksjon, tilsynelatende i et system der slimhinnen «smaker» på innholdet i tarmen og regulerer forsvaret deretter. Via AhR-aktivering av lymfoide celler produseres cytokiner (IL-22) som regulerer immunforsvar og toleranseutvikling. Disse lymfoide cellene (forkortet ILC) tilhører det medfødte immunsystemet. Det vil si at denne «gamle» reseptoren (AhR) virker på celler som ligger klar allerede ved fødselen, og det er tydeligvis et «basalt» immunsystem vi her har med å gjøre. En



Figur 1. Tryptofan, kjemisk formel. Ringstrukturene viser at den er «aromatisk».

rekke studier har vist at AhR-ligander regulerer antall intraepitelliale og regulatoriske T-celler, cytotoksiske T-celler, antistoffproduserende B-celler og mastceller. Svikt i dette forsvarssystemet kan blant annet gi autoimmunitet og allergi (34).

Siden AhR er en medfødt reseptor i en rekke celler, er det rimelig å anta at det finnes endogene ligander – og det gjør det. Det påvises stadig nye AhR-ligander, og det viser seg at mange av dem faktisk er tryptofan-metabolitter (35). INF γ -indusert tryptofan-degradering kan indusere antimikrobielle og immunmodulerende effekter i epitelceller (29). Tarmfloraens betydning i denne sammenheng er lite utforsket, men mikrobene kan metabolisere tryptofan og gi opphav til AhR-ligander som i sin tur påvirker slimhinneforsvaret. Melkesyrebakterier (*L. reuteri* i tarmen og *L. acidophilus* i vagina) spiser tryptofan som energikilde og produserer indol-3-aldehyd (IAlD), en AhR-ligand som aktiverer ILC og frigjør IL-22 som stimulerer produksjon av antimikrobielle peptider, reduserer vekst av *Candida albicans*, men øker veksten av melkesyrebakterier. Hvis de har valget, spiser bakterier sukker heller enn aminosyrer – og uten tryptofan i «kosten», produserer de ikke IAlD – følgen blir mindre laktobasiller og mer *Candida* (34), som er typisk ved IBS.

Det er også nylig vist at kynurenin aktiverer mastceller via AhR (36) og at AhR er oppregulert ved allergisk rhinitt (37) og kan hemmes med en annen (ikke-toksisk) tryptofanmetabolitt (forkortet ITE) (38). Slike metabolitter er svært interessante med tanke på utvikling av nye behandlingsmuligheter ved allergi. Det finnes imidlertid en rekke AhR-ligander som er mye lettere tilgjengelige og kanskje like interessante: Kålplanter inneholder for eksempel tryptofanholdige substanser (glukosinolater) som magesyren omdanner til potente AhR-ligander som medvirker til

gunstig mikrobemiljø i magesekken (39). Et aktuelt spørsmål er derfor: Hvor mye og hvordan påvirkes dette reguleringsystemet av vårt daglige kosthold?

Terapeutiske muligheter ved IBS

Hvis IBS og assosierte helseplager som fibromyalgi og fatigue er en IDO-stimulert konsekvens av en unormal tarmflora, kunne man tenke seg at problemene kan behandles med antibiotika. Interessant nok ser vi av og til forbausende resultater av antibiotika, men vår erfaring er dessverre at pasientene etterpå blir verre enn noen gang. Vi mistenker at de skyldige mikrobene er fakultativt anaerobe og at de er slimproduserende og kanskje «gjemmer seg» i en biofilm av slim (40). Lipopolysakkarid (LPS) fra gramnegative bakterier kan stimulere IDO (41), men LPS og CD14 i blod ser ut til å være normale (upubliserede data), selv om LPS-reseptoren TLR4 kan være oppregulert i colon hos en subgruppe av IBS-pasienter (42). Vi tror derfor at den uheldige tarmfloraen ikke er gramnegativ.

Når antibiotika ikke virker, må vi finne nye muligheter. Diettbehandling (lav-FODMAP-diett) for å «sulteføre» bakteriene har vist seg nyttig (43), men er neppe kurerende. Vi har merket stor interesse for fekal bakterietransplantasjon (en variant av «fecal microbiota transplantation», FMT) etter at vi publiserte resultatene av dette hos pasienter med post-giardiasis IBS (44). Effekten var dessverre forbigående, men dog kanskje bedre enn effekten av rifaksimin, et ikke-absorberbart antibiotikum, som nylig ble omtalt i *New England Journal of Medicine* (45). Det er imidlertid et stort problem å få den tilførte floraen til å etablere seg hos den nye verten. Disse vanskelighetene kan tenkes å bero på miljøforstyrrelser i vertens «fermenteringskammer» – cøkum. Innholdet i cøkum skal normalt være surt med pH mellom 5 og 6, og graden av acidose i cøkum er relatert til det

såkalte redokspotensialet (46). Hvis redokspoten-
sialet ikke er lavt nok (ikke tilstrekkelig anoksisk), får
man overvekst av fakultativt anaerobe bakterier og
fermenteringsprosessen blir ufullstendig(47;48). For
høy oksygentensjon i cøkum gjør at man får dannet
reaktive oksygensubstanser (ROS) som vil kunne ok-
sidere NO til NO₂ og gi mangel på NO, samtidig som
NO₂ (og andre oksidasjonsprodukter) kan bli «mat»
for en ugunstig bakterieflora (49). Hvis verten ikke
har det riktige redokspotensialet i cøkum, kan det
kanskje være nok til at ny flora ikke vil etablere seg
– uten at vi først gjør noe med vertens redoksmiljø.
Dette er en hittil uløst utfordring.

Eksogen tilførsel av tryptofan vil kunne øke mengden
av serotonin og gunstige AhR-ligander. Det man da
er redd for er at man «kaster olje på bålet», ved at
tryptofanoksidasjonen vil øke og gi opphav til mer
reaktive oksigenforbindelser. Det er her kombina-
sjonen med antioksidanter kommer inn. Hvis vi med
antioksidanter kan begrense det oksidative stresset,
kan det være at den gunstige effekten av økt mengde
serotonin og AhR-ligander gjør at totaleffekten av
tryptofanadministrasjon blir positiv. Tiocyanater
som dannes ved spalting i magen av glukosinolater
i kålplanter, kan være av spesiell interesse fordi de
aktiverer Nrf2-reseptoren og virker regulerende på
redoksnivået (5). Inntak av grønnsaker i kålplante-
slekten (*Brassica*) er forbundet med redusert risiko
for kroniske sykdomsliedelser (5), og i tidligere tider
fikk vi trolig i oss i mye større mengder enn nå for
tiden, fordi glukinolatinivåene i kålplanter er lavere nå
enn før som følge av kålplanteforedling (50).

Avsluttende kommentarer

IBS er relatert til forstyrret tryptofanmetabolisme
med økt oksidativt stress og mangel på tryptofan
og tryptofanderiverte AhR-ligander (34). Årsaken
kan være dysbiose (51) på grunn av høyt inntak av
karbohydrater (43). Hvis mikrobene får det de helst
vil ha (sukker), produserer de ikke AhR-ligander som
styrker slimhinnens forsvar og barriere. Uten disse
AhR-ligandene reduseres ratio mellom melkesyre-
bakterier og *Candida albicans* og utviklingen av IBS,
allergier og autoimmune sykdommer begunstiges.
Når man sier «You AhR what you eat» (52) så betyr
det at en rekke lidelser, inkludert IBS, fibromyalgi og
fatigue, kan være indirekte konsekvenser av kosten,
mediert av den essensielle aminosyren tryptofan og
dens mikrobielle metabolitter. Slik sett er det kanskje
riktigere å si «You AhR what your microbiota eat» ■

Referanser

1) Le FN, Otten W, Merlot E. Tryptophan metabolism, from
nutrition to potential therapeutic applications. Amino Acids
2011;41(5):1195-205.
2) Pereira C, Ferreira NR, Rocha BS et al. The redox interplay be-
tween nitrite and nitric oxide: From the gut to the brain. Redox
Biol 2013;1(1):276-84.
3) Schmidt SK, Ebel S, Keil E et al. Regulation of IDO activity by
oxygen supply: inhibitory effects on antimicrobial and immuno-
regulatory functions. PLoS One 2013;8(5):e63301.
4) Becker K, Geisler S, Ueberall F et al. Immunomodulatory pro-
perties of cacao extracts - potential consequences for medical
applications. Front Pharmacol 2013;4:154.
5) Wagner AE, Terschluesen AM, Rimbach G. Health promoting ef-
fects of brassica-derived phytochemicals: from chemopreven-
tive and anti-inflammatory activities to epigenetic regulation.
Oxid Med Cell Longev 2013;2013:964539.
6) Blankfield A. A Brief Historic Overview of Clinical Disorders

Associated with Tryptophan: The Relevance to Chronic Fatigue
Syndrome (CFS) and Fibromyalgia (FM). Int J Tryptophan Res
2012;5:27-32.
7) Keszthelyi D, Troost FJ, Jonkers DM et al. Does acute tryptop-
han depletion affect peripheral serotonin metabolism in the
intestine? Am J Clin Nutr 2012;95(3):603-8.
8) Laugeray A, Launay JM, Callebert J et al. Evidence for a key
role of the peripheral kynurenine pathway in the modulation of
anxiety- and depression-like behaviours in mice: focus on indi-
vidual differences. Pharmacol Biochem Behav 2011;98(1):161-
8.
9) Markus CR, Verschoor E, Firk C et al. Effect of tryptophan-rich
egg protein hydrolysate on brain tryptophan availability, stress
and performance. Clin Nutr 2010;29(5):610-6.
10)Keszthelyi D, Troost FJ, Jonkers DM et al. Decreased levels
of kynurenic acid in the intestinal mucosa of IBS patients:
relation to serotonin and psychological state. J Psychosom Res
2013;74(6):501-4.
11)El-Salhy M, Gilja OH, Gundersen D et al. Endocrine cells in
the ileum of patients with irritable bowel syndrome. World J
Gastroenterol 2014;20(9):2383-91.
12)Undseth RM, Berstad A, Valeur J. FODMAP intolerance in IBS:
Visualization by magnetic resonance imaging. United European
Gastroenterology Journal 2013;1(Suppl. 1).
13)Moskwa A, Chojnacki J, Wisiewska-Jarosinska M et al. [Serum
serotonin concentration and urine 5-hydroxyindole acetic acid
excretion in patients with irritable bowel syndrome]. Pol Merkur
Lekarski 2007;22(131):366-8.
14)Foley KF, Pantano C, Ciolino A et al. IFN-gamma and TNF-
alpha decrease serotonin transporter function and expression
in Caco2 cells. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol
2007;292(3):G779-G784.
15)Foley S, Garsed K, Singh G et al. Impaired uptake of serotonin
by platelets from patients with irritable bowel syndrome cor-
relates with duodenal immune activation. Gastroenterology
2011;140(5):1434-43.
16)Blankfield A. Kynurenine Pathway Pathologies: do Nicotinamide
and Other Pathway Co-Factors have a Therapeutic Role in
Reduction of Symptom Severity, Including Chronic Fatigue
Syndrome (CFS) and Fibromyalgia (FM). Int J Tryptophan Res
2013;6(Suppl 1):39-45.
17)Sulo G, Vollset SE, Nygard O et al. Neopterin and kynu-
renine-tryptophan ratio as predictors of coronary events in
older adults, the Hordaland Health Study. Int J Cardiol
2013;168(2):1435-40.
18)Cazzola R, Rondanelli M, Faliva M et al. Effects of DHA-
phospholipids, melatonin and tryptophan supplementation on
erythrocyte membrane physico-chemical properties in elderly
patients suffering from mild cognitive impairment. Exp Gerontol
2012;47(12):974-8.
19)Ekwall O, Hedstrand H, Grmelius L et al. Identification of
tryptophan hydroxylase as an intestinal autoantigen. Lancet
1998;352(9124):279-83.
20)von BD, Hanau D, Wenzel J et al. Indoleamine 2,3-dioxygena-
se-expressing antigen-presenting cells and peripheral T-cell
tolerance: another piece to the atopic puzzle? J Allergy Clin
Immunol 2003;112(5):854-60.
21)Braun D, Longman RS, Albert ML. A two-step induction of in-
doleamine 2,3 dioxygenase (IDO) activity during dendritic-cell
maturation. Blood 2005;106(7):2375-81.
22)Berstad A, Morken MH, Arslan LG et al. Fecal fat excretion in
irritable bowel syndrome. Scand J Gastroenterol 2012;8-
9(47):1120-1.
23)Ledochowski M, Widner B, Murr C et al. Fructose malabsorp-
tion is associated with decreased plasma tryptophan. Scand J
Gastroenterol 2001;36(4):367-71.
24)Clarke G, McKernan DP, Gaszner G et al. A Distinct Profile
of Tryptophan Metabolism along the Kynurenine Pathway
Downstream of Toll-Like Receptor Activation in Irritable Bowel
Syndrome. Front Pharmacol 2012;3:90.
25)Fitzgerald P, Cassidy EM, Clarke G et al. Tryptophan catabolism
in females with irritable bowel syndrome: relationship to
interferon-gamma, severity of symptoms and psychiatric co-
morbidity. Neurogastroenterol Motil 2008;20(12):1291-7.
26)Ogawa K, Hara T, Shimizu M et al. (-)-Epigallocatechin gallate
inhibits the expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in
human colorectal cancer cells. Oncol Lett 2012;4(3):546-50.
27)Brottveit M, Beitnes AC, Tollefsen S et al. Mucosal cyto-
kine response after short-term gluten challenge in celiac
disease and non-celiac gluten sensitivity. Am J Gastroenterol
2013;108(5):842-50.
28)Rivabene R, Mancini E, De VM. In vitro cytotoxic effect of wheat

gliadin-derived peptides on the Caco-2 intestinal cell line is as-
sociated with intracellular oxidative imbalance: implications for
celiac disease. Biochim Biophys Acta 1999;1453(1):152-60.
29)Heseler K, Spekter K, Schmidt SK et al. Antimicrobial and
immunoregulatory effects mediated by human lung cells: role of
IFN-gamma-induced tryptophan degradation. FEMS Immunol
Med Microbiol 2008;52(2):273-81.
30)Breuer K, Wittmann M, Kempe K et al. Alpha-toxin is produced
by skin colonizing Staphylococcus aureus and induces a T
helper type 1 response in atopic dermatitis. Clin Exp Allergy
2005;35(8):1088-95.
31)Wesch D, Peters C, Oberg HH et al. Modulation of gam-
madelta T cell responses by TLR ligands. Cell Mol Life Sci
2011;68(14):2357-70.
32)Caminero A, Herran AR, Nistal E et al. Diversity of the cultivable
human gut microbiome involved in gluten metabolism: Isolation
of microorganisms with potential interest for coeliac disease.
FEMS Microbiol Ecol 2014.
33)Hanieh H. Toward Understanding the Role of Aryl Hydrocarbon
Receptor in the Immune System: Current Progress and Future
Trends. Biomed Res Int 2014;2014:520763.
34)Zelante T, Iannitti RG, Cunha C et al. Tryptophan catabolites
from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and
balance mucosal reactivity via interleukin-22. Immunity
2013;39(2):372-85.
35)Lowe MM, Mold JE, Kanwar B et al. Identification of Cin-
nabarinic Acid as a Novel Endogenous Aryl Hydrocarbon
Receptor Ligand That Drives IL-22 Production. PLoS One
2014;9(2):e87877.
36)Kawasaki H, Chang HW, Tseng HC et al. A tryptophan meta-
bolite, kynurenine, promotes mast cell activation through aryl
hydrocarbon receptor. Allergy 2014.
37)Wei P, Hu GH, Kang HY et al. Increased aryl hydrocarbon
receptor expression in patients with allergic rhinitis. QJM
2014;107(2):107-13.
38)Wei P, Hu GH, Kang HY et al. An aryl hydrocarbon receptor
ligand acts on dendritic cells and T cells to suppress the Th17
response in allergic rhinitis patients. Lab Invest 2014.
39)Li Y, Innocentini S, Withers DR et al. Exogenous stimuli main-
tain intraepithelial lymphocytes via aryl hydrocarbon receptor
activation. Cell 2011;147(3):629-40.
40)Hunter JO. Do horses suffer from irritable bowel syndrome?
Equine Vet J 2009;41(9):836-40.
41)Fujigaki S, Saito K, Sekikawa K et al. Lipopolysaccharide induc-
tion of indoleamine 2,3-dioxygenase is mediated dominantly
by an IFN-gamma-independent mechanism. Eur J Immunol
2001;31(8):2313-8.
42)Belmonte L, Beutheu YS, Bertiaux-Vandaele N et al. Role of toll
like receptors in irritable bowel syndrome: differential mucosal
immune activation according to the disease subtype. PLoS One
2012;7(8):e42777.
43)Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management
of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP ap-
proach. J Gastroenterol Hepatol 2010;25(2):252-8.
44)Morken MH, Valeur J, Norin E et al. Antibiotic- or bacterio-the-
rapy for patients with post-giardiasis irritable bowel syndrome?
Scand J Gastroenterol 2009;44(12):1296-303.
45)Pimentel M, Lembo A, Chey WD et al. Rifaximin therapy for
patients with irritable bowel syndrome without constipation. N
Engl J Med 2011;364(1):22-32.
46)Lizardo R, Tous N, Sampsonis C et al. Redox potential of
cecum content of growing pigs and its relation with pH and VFA
concentration. J Anim Sci 2012;90 Suppl 4:409-11.
47)Berstad A, Valeur J. Komorbiditet ved opplevd matintoleranse.
BestPractice 2014;3(6):7-9.
48)Wyatt GM, Bayliss CE, Lakey AF et al. The faecal flora of two
patients with food-related irritable bowel syndrome during
challenge with symptom-provoking foods. J Med Microbiol
1988;26(4):295-9.
49)Winter SE, Winter MG, Xavier MN et al. Host-derived
nitrate boosts growth of E. coli in the inflamed gut. Science
2013;339(6120):708-11.
50)Raa J. Kunnskap om tradisjonelt kosthold. Korrektiv til naturvi-
tenenskapelig ernæringsforskning. Tidsskrift for kulturforskning
2013;12(3-4):7-26.
51)Hong SN, Rhee PL. Unraveling the ties between irritable bowel
syndrome and intestinal microbiota. World J Gastroenterol
2014;20(10):2470-81.
52)Lawrence BP, Sherr DH. You AhR what you eat? Nat Immunol
2012;13(2):117-9.

INDIKASJON

Symptomatisk behandling
av moderat til alvorlig
irritabel tarmsyndrom
med obstipasjon (IBS-C)
hos voksne.



NÅ KAN VOKSNE PASIENTER MED
MODERAT TIL ALVORLIG IRRITABEL
TARMSYNDROM MED OBSTIPASJON
(IBS-C) FÅ SYMPTOMATISK BEHANDLING
MOT SINE PLAGER!

CONSTELLA LINDRER: ^{3,4,5}
Magesmerter - Oppblåsthet - Forstoppelse



Ref.: 1. European Medicines Agency. Press release. European Medicines Agency recommends authorisation of first medicine specifically for irritable bowel syndrome. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/09/WC500132887.pdf. 2012. 2. Constella® produktresumé. 3. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, et al. Linacotide for irritable bowel syndrome with constipation: A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. Am J Gastroenterol. 2012;107:1702-12. 4. Quigley EM, Bytzer P, Jones R, et al. Irritable bowel syndrome: the burden and unmet needs in Europe. Dig Liver Dis. 2006;38(10):717-23. 5. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linacotide in irritable bowel syndrome with constipation. Am J Gastroenterol. 2012;107:1714-24. 6. Lee N, Wald A. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, safety and tolerability of linacotide. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2011;7(5):651-9. 7. Busby RW, Bryant AP, Bartolini WP, et al. Linacotide, through activation of guanylate cyclase C, acts locally in the gastrointestinal tract to elicit enhanced intestinal secretion and transit. Eur J Pharmacol. 2010;649(1-3):328-35.

Constella, "Almirall", GC-C-reseptoragonist ▼ C: ATC-nr.: A06A X04KAPSLER, harde 290 µg: Hver kapsel inneholder: Linaclotid 290 µg, hjelpestoffer. Fargestoffer: Gult, rødt og sort jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). Indikasjoner: Symptomatisk behandling av moderat til alvorlig irritabel tarmsyndrom med obstipasjon (IBS-C) hos voksne. **Dosering: Voksne:** 1 kapsel daglig. Lege bør regelmessig vurdere behovet for fortsatt behandling. Dersom symptombedring ikke nås etter 4 ukers behandling, bør pasienten undersøkes på nytt og nytte/risiko ved fortsatt behandling vurderes. **Spesielle pasientgrupper:** Barn og ungdom: <18 år: Bør ikke brukes pga. manglende erfaring. GC-C-reseptoren kan være overutrykt hos barn, og barn <2 år kan være særlig følsomme for linaklotid. **Administrering:** Til oral bruk. Bør tas minst 30 minutter før mat. Bør svelges hele. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Kjent eller mistenkt mekanisk gastrointestinal obstruksjon. **Forsiktighetsregler:** Bør brukes etter at organiske sykdommer er utelukket og diagnosen moderat til alvorlig IBS-C er etablert. Pasienten må være oppmerksom på mulig diaré. Ved langvarig (f.eks. >1 uke) eller alvorlig diaré, skal lege oppsøkes og midlertidig seponering vurderes. Ekstra forsiktighet bør utvises ved fare for væske- eller elektrolyttforstyrrelser (f.eks. hos eldre, CV-sykdom, diabetes, hypertensjon), og elektrolyttkontroll bør vurderes. Bør ikke brukes ved kroniske betennelsessstilstander i tarmen, som Crohns sykdom og ulcerøs kolitt, pga. manglende erfaring. Pga. høyere risiko for diaré bør eldre vies spesiell oppmerksomhet og nytte/risiko vurderes jevnlig. **Interaksjoner:** Interaksjonsstudier er ikke utført. Linaclotid påvises sjelden i plasma ved anbefalte doser. Samtidig behandling med protonpumpehemmere, laksativer eller NSAIDs kan øke risikoen for diaré. Ved alvorlig eller langvarig diaré kan absorpsjonen av andre orale legemidler påvirkes. Effekten av orale prevensjonsmidler kan reduseres, og bruk av et ekstra prevensjonsmiddel anbefales. Forsiktighet bør utvises ved bruk av legemidler med smal terapeutisk indeks som absorberes i tarmen, som f.eks. levotyrosin, da effekten kan reduseres. **Graviditet, amning og fertilitet:** Graviditet: Bør ikke brukes under graviditet. Amning: Systemisk eksponering er minimal, og utskillelse i morsmelk er ikke sannsynlig. Bør likevel ikke brukes ved amning pga. manglende erfaring. Fertilitet: Ukjent om fertiliteten påvirkes. Dyrestudier indikerer ingen påvirkning. **Bivirkninger:** Intak i mettl stand gir hyppigere og løsere avføring og flere gastrointestinale bivirkninger, enn ved fastende tilstand. Svært vanlige (≥1/10): Gastrointestinale: Diaré. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Abdominale smerter, flatulens, abdominal oppblåsthet. Infeksjoner: Viral gastroenteritt. Neurologiske: Svimmelhet. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Gastrointestinale: Fekal inkontinens og akutt avføringstrang. Virkningsmekanisme: Guanylatcyklase-C (GC-C)-reseptoragonist med analgetiske og sekretoriske effekter. Både linaklotid og dets aktive metabolitt bindes til GC-C-reseptoren på tarmpiteloverflaten. Aktivert GC-C gir økt konsentrasjon av syklisk guanosinmonofosfat (cGMP). Ekstrasellulært cGMP reduserer smerterfølsomhet og gir redusert viscerale smerte. Intracellulært cGMP forårsaker utskillelse av klorid og bikarbonat til tarmsystemet, og gir økt væskemengde i tarmen og rasere transport. Absorpsjon: Minimal, vanligvis ikke målbar i plasmanivå. Metabolisme: Lokalt i mage-tarmkanalen til den aktive hovedmetabolitten, destyrosin. Både linaklotid og metabolitten blir redusert og enzymatisk proteolyisert i mage-tarmkanalen til mindre peptider og naturlig forekommende aminosyrer. Utskillelse: Ca. 3-5% i feces, nesten alt som aktiv metabolitt. **Oppbevaring og holdbarhet:** Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet. Etter anbrudd: 18 uker. **Pakninger og priser:** 28 stk (boks) kr. 664,10. Refusjon: - **Sist endret:** 23.04.2014 (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag) Basert på SPC godkjent av SLV:14.03.2014. MT haver: Almirall, S.A General Mitre, 151, ES-08022 Barcelona, Spania. Nordisk Repr: Almirall Aps, Strandvejen 102 B, DK-2900, Hellerup, Danmark. Info.nordic@almirall.com. Telefon: +45 70257575

Patogenese ved irritable tarm-syndrom

av Magdy El-Salhy^{1,2,4}, Jan Gunnar Hatlebakk^{2,4}, Odd Helge Gilja^{2,3,4}, og Trygve Hausken^{2,3,4}

¹Gastroenterologisk seksjon, Medisinsk avdeling, Stord Sjukehus, Stord. ²Gastroenterologisk seksjon, Klinisk institutt 1, Universitetet i Bergen. ³Nasjonalt senter for ultralyd i gastroenterologi, Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus, Bergen. ⁴Nasjonal kompetansetjeneste for funksjonelle mage-tarmsykdommer, Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus, Bergen



Magdy El-Salhy



Jan Gunnar Hatlebakk



Odd Helge Gilja



Trygve Hausken

Introduksjon

Pasienter med irritable tarm-syndrom (IBS) oppsøker helsevesenet for ulike mageplager, som vi som leger ikke kan forklare utfra organiske funn. Det er kanskje bare naturlig og forståelig at vi i helsetjenesten ofte tenker på IBS som psykologisk / psykiatrisk betinget. Denne oppfatningen støttes langt på vei av mange studier som imidlertid omhandler svært selekterte pasientgrupper (1-10). Ferske studier viser tvert om at IBS-pasienter har nokså likt nivå av psykologiske plager og samme forekomst av nylig opplevde stressfaktorer i livet som kontrollpersoner av samme kjønn og aldersgruppe (11). Andre ferske studier viser at vi har lite evidens for at psykologiske faktorer spiller noen rolle for hvordan IBS oppstår eller forverres (12, 13). Der er videre studier av ny dato som viser klart at der er påviselige lesjoner i endokrine celler i gastrointestinalkanalen hos IBS-pasienter, lesjoner som kan forklare dysmotilitet, visceral hypersensitivitet og abnorm gastrointestinal sekresjon, slik vi ofte ser hos IBS-pasientene (14).

Patogenesen ved IBS synes multifaktoriell (10, 13-16), der følgende faktorer synes sentrale: arveditet, oppvekstmiljø og sosial læring, diett, tarmflora, lavgradig inflammasjon og avvik i tarmkanalens endokrine celler.

Hereditære forhold, miljø-faktorer og sosial læring

Genetiske studier, tvillings- og familiestudier har klart vist at der er en hereditær komponent ved IBS (10, 15). Hvis mor har IBS, forklarer dette imidlertid like mye som om en har en identisk tvilling med sykdommen (10, 17). Det synes som modellering og forsterkning av uheldig sykdomsattferd kan bidra til at IBS oppstår (10).

Diett og tarmflora

IBS-pasienter rapporterer ofte forverring av symptomene etter inntak av enkelte matlag som f.eks. melk og melkeprodukter, hvete, løk, erter og bønner, smakskraftig krydder, kål, enkelte slag kjøtt, røkt kjøtt og fisk, stekt mat og koffeinholdig drikke (10). Sammensetningen av kosten er imidlertid ganske lik den en finner hos andre (10).

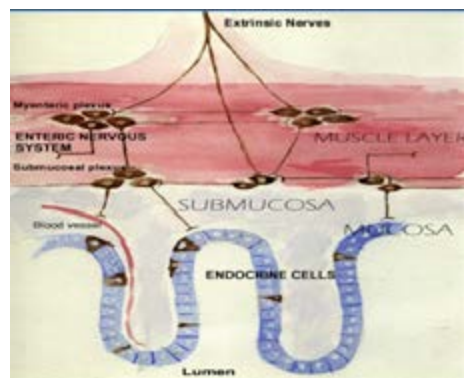
Det er ikke dokumentert at allergi eller annen intoleranse mot matvarer spiller noen store rolle for hvordan sykdommen oppstår hos IBS-pasientene (18). Derimot er det tydelig at symptomene kan forverres betydelig, og mange av disse matvarene

inneholder kortkjedede karbohydrater som i liten grad absorberes og derfor når distale tynntarm og colon. Dermed øker det osmotiske trykket og disse molekylene fermenteres til gass som spiller ut colon og gir ubehag eller smerte. Disse karbohydratene kalles *fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs)* (10, 18). Ikke-vannløselig fiber kan ha samme effekt (18).

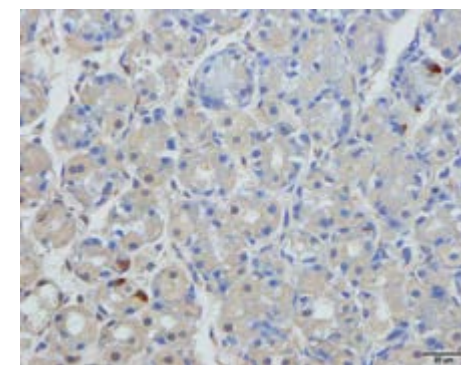
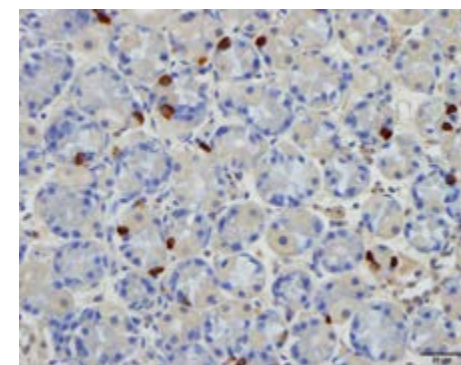
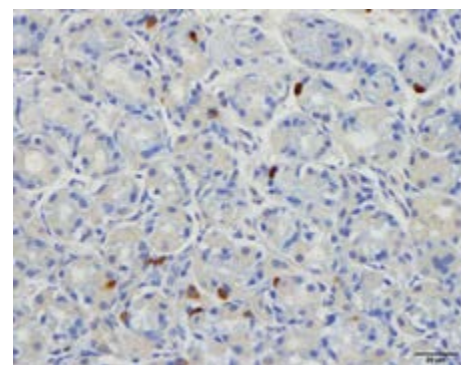
Colon kan hos hver enkelt av oss inneholde 300-500 ulike bakteriearter (13), og vi har alle vår egen tarmflora. De faktorer som bestemmer tarmfloraen er diett, klima, stress, annen sykdom, aldring og antibiotikabehandling (13). Tarmfloraen hos IBS-pasientene inneholder færre *Lactobacillus* og *Bifidobacterium spp.* enn hos friske (19). Probiotica endrer colons fermentering og stabiliserer tarmens mikrobiota. Bruk av probiotika kan redusere distensjon og gassplager fra tarmen (10).

Pasienter med IBS i Asia viser klare forskjeller fra pasienter i vestlige land (USA og Europa). Der er forskjeller i prevalens, kjønnsfordeling, typiske symptomer og trolig i patofysiologi. Prevalensen i Asia er bare 5 %-9 % (20-31) sammenlignet med 5-20 % i vestlige land (32-42). Videre er der ingen overvekt av kvinner (20), slik vi ser i vesten. (13, 36-38). Symptombildet er annerledes, ved at oppblåsthet er mye vanligere enn smerter, og ubehag er oftere øverst i buken enn nederst. Avføringsforstyrrelser er mindre fremtredende (20, 23, 43, 44).

Disse forskjellene har man tilskrevet forskjeller i tarmflora, samt forskjeller i kosthold (20, 43-45). Ghoshal *et al.* understreker betydningen av forskjell i tarmflora, som kan skyldes økt eksponering for pa-



Figur 1. Skjematiske oversikt over mage-tarm-kanalens neuroendokrine system.



Figur 2. Ghrelin-immunoreaktive celler i magesekkens corpuslimhinne hos en frisk person (A), hos en pasient med IBS-D (B) og hos en pasient med IBS-C (C).

togene bakterier og mikrober ellers, samt forskjeller i kosten, spesielt innholdet av prebiotika. Gonlachan-vit har hevdet at det høyere inntaket av karbohydrater og fiber, et lavt fettinnhold og mindre protein fra kjøtt i Asia kan forklare mange av forskjellene mellom IBS i asiatiske land og vesten. Han antyder også at siden ris og grønnsaker er hovedkildene av karbohydrater og fiber i Asia, der ris absorberes fullstendig i tynntarm, vil dette påvirke symptombildet ved IBS i høy grad.

Lavgradig inflammasjon

Der synes å være tre subgrupper av IBS-pasienter, nemlig sporadisk IBS, post-infeksiøs IBS (PI-IBS), og IBD-assosiert IBS (IBD-IBS). Pasienter med sporadisk IBS har typisk hatt sine symptomer lenge og uten holdepunkter for akutt gastrointestinal infeksjon. Pasientene med PI-IBS debuterer med IBS-symptomer etter akutt gastroenteritt, mens pasientene med IBD-IBS er IBD-pasienter som er i remisjon av sin ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom, men fortsatt har symptomer forenlig med IBS (14). Pasientene med PI-IBS utgjør en betydelig andel (rundt 6-17 %) av den samlede IBS-populasjonen (46), og IBD-IBS rapporteres hos 33-46 % av ulcerøs kolitt-pasientene og 42-60 % av Crohn-pasientene (47-51). Sporadisk IBS og PI-IBS har ulikt sykdomsforløp.

Lavgradig inflammasjon er ikke sikkert påvist ved veldefinert sporadisk IBS (52, 53). Lavgradig inflammasjon ble funnet hos 77 % i en gruppe av IBS-pasienter som trolig hadde PI-IBS (54), og er vel dokumentert ved velkarakterisert PI-IBS (55-57). Det er mulig at motstridende rapporter mht. lavgradig inflammasjon skyldes at man i ulike studier har inkludert heterogene pasientgrupper med varierende innslag av sporadisk og postinfeksiøs sykdom (55-57).

Abnorme gastrointestinale endokrine celler

Det neuroendokrine system (NES) i tarmen omfatter to hovedkomponenter – tarmens endokrine celler og det enterale nervesystem – som sammen kontrollerer alle tarmens ulike funksjoner nokså uavhengig av sentralnervesystemet (Figur 1). Tarmens endokrine celler og det enterale nervesystem interagerer for å regulere visceral sensitivitet, motilitet, sekresjon, absorpsjon, lokalt immunforsvar samt matinntaket. De gastrointestinale endokrine cellene utgjør første linje i NES, og mye regulering initieres fra denne gruppen av celler (14, 15).

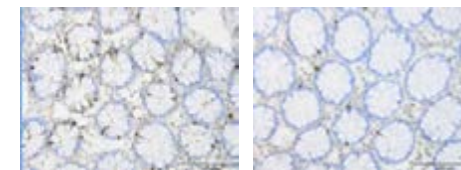
De endokrine cellene i alle avsnitt av mage-tarm-kanalen er unormale hos pasienter med sporadisk IBS (14) (Figur 2 og 3). Visse avvik er også funnet ved PI-IBS (14). Disse avvikene synes å kunne forklare dysmotilitet, visceral hypersensitivitet og abnorm sekresjon hos pasienter med sporadisk IBS (14).

Hypotese

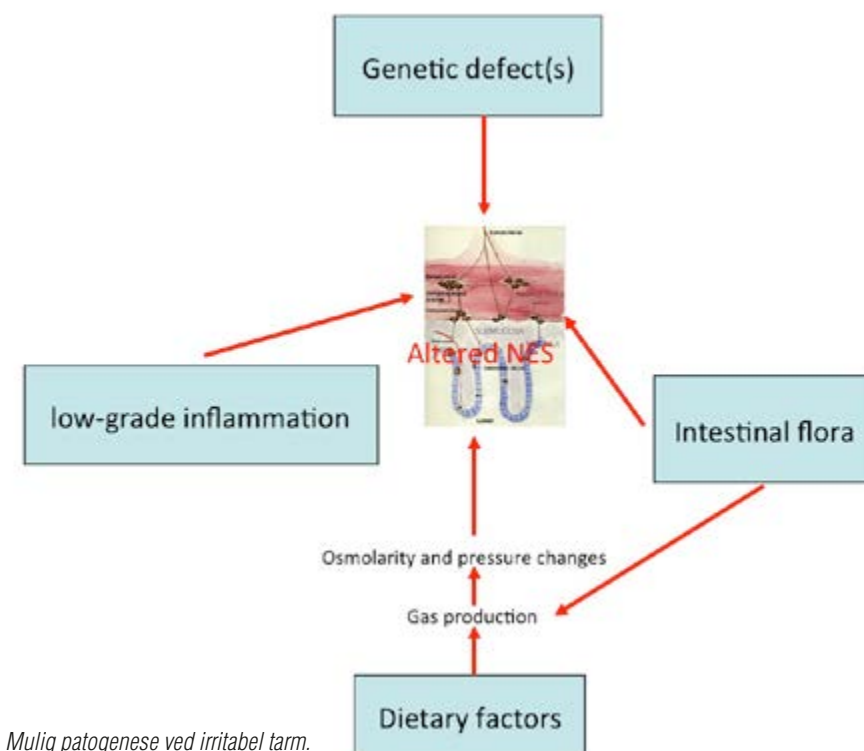
Vi har satt fram hypotesen om at IBS-symptomer skyldes unormale forhold ved gastrointestinalkanalens endokrine celler (14, 15). Dette kan igjen skyldes en eller flere av følgende faktorer: arv, kosthold, tarmflora eller lavgradig inflammasjon i tarmen (Figur 4).

Pasienter med sporadisk IBS har en grad av arvelig disposisjon for sykdommen, slik en ser ved opphoping i familier, og i tvillingsstudier og genetiske studier. Vi vet at hver krypt i tarmslimhinnen inneholder 4-6 multipotente celler som kan differensieres via ulike mellomstadier til alle celletyper som er representert (15). Det er mulig at IBS-pasienter har unormale endokrine celler pga. feil i differensieringen fra stamcellene. Denne muligheten støttes av at avstøtning av tynntarmstransplantat med tap

av endokrine celler er assosiert med redusert antall progenitorceller som uttrykker neurogenin-3 (*NEURO-ROG3*), som er en markør for tidlige utviklingstrinn av enteroendokrine celler, og mer modne celler som uttrykker neurogen differensieringsfaktor 1 (*NEURO D*)(58). Videre er mutasjoner i *NEUROG3*-genet beskrevet hos pasienter med medfødt malabsorpsjon og diaré, der en finner manglende intestinale endokrine celler (59). Andre faktorer er også kjent å spille en rolle i patogenesen av IBS, så som kost og tarmens bakterieflora (10). Det er uklart om disse faktorene virker ved påvirkning direkte på tarmkanalens endokrine celler eller indirekte via effekten av forstyrret endokrin funksjon. Det er imidlertid klart at kostendringer påvirker tettheten av de ulike endo-



Figur 3. Peptide YY (PYY) endokrine celler i rektum-slimhinnen hos en frisk person (A) og hos en pasient med IBS (B).



Figur 4. Mulig patogenese ved irritable tarm.

Kompetansetjeneste og kurs om funksjonelle mage-tarm-sykdommer

av Jan Gunnar Hatlebakk^{1,2,4}, Odd Helge Gilja^{1,2,3,4,5}, og Trygve Hausken^{1,2,3,4,6,7}

¹Gastroenterologisk seksjon, Klinisk institutt, Universitetet i Bergen

²Nasjonal kompetansetjeneste for funksjonelle mage-tarm-sykdommer, Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus, Bergen

Mange opplever at de funksjonelle mage-tarm-sykdommene har vært et forsømt område hvor det trengs en bevisstgjøring og satsing. Dette ligger bak at Universitetet i Bergen i samarbeide med Interessegruppen for funksjonelle mage-tarm-sykdommer i NGF holder et 3-dagers spesialistkurs 1.-3. september i år.



Jan Gunnar Hatlebakk



Odd Helge Gilja



Trygve Hausken

Nasjonalt spesialistkurs og kompetansetjeneste for funksjonelle mage-tarm-sykdommer

Kurset omhandler all funksjonell mage-tarm-sykdom, fra funksjonelle spiserørssykdommer til funksjonell anorektal sykdom, og har de mest erfarne norske klinikere og forskere på dette feltet som forelesere (se tabell). Kurset er ment både for nye spesialistkandidater og for garvede klinikere som arbeider med pasientgruppen.

Der opprettes videre **Nasjonal kompetansetjeneste for funksjonell mage-tarmsykdom** lokalisert til Helse Bergen med oppstart i 2014. En nasjonal kompetansetjeneste skal spre kunnskap til alle nivåer i helsetjenesten, samt til pasienter og pårørende. Den skal sikre tilgang på kunnskapsressurser i alle deler av landet, og tar primært sikte på å spre denne kompetansen utover i helseforetakene. Referansegruppen for kompetansetjenesten er sammensatt av representanter fra alle helseforetakene. Interessegruppen for funksjonelle mage-tarm-sykdommer i Norsk Gastroenterologisk Forening, blir en viktig samarbeidspartner også her.

Alle undergrupper av funksjonell mage-tarm-sykdom og nært relaterte tilstander som gastroparese er tenkt omfattet av kompetansetjenesten, dvs. funksjonelle tilstander i øvre og nedre gastrointestinaltraktus,

samt funksjonelle galleveissykdommer. De største pasientgruppene er likevel irritabel tarm-syndrom (IBS) og funksjonell dyspepsi.

Der har skjedd store fremskritt i definisjon og klassifisering av funksjonelle mage-tarm-sykdommer, men dette er ikke allment kjent i medisinske miljøer i Norge. Strukturert utredning og behandling er lite utbredt i Norge. Nyere data antyder at der ved IBS finnes objektive parametre for immunaktivering, lavgradig inflammasjon og endringer i det neuroendokrine system i tarmen som de neste årene vil føre til mer objektiv diagnostisering av tilstandene. Nye behandlingsmodaliteter kommer også i liten grad norske pasienter til gode. Dette til tross for økende forskningsinnsats og interesse blant klinikere også her i Norge. Nasjonale veiledere i diagnostikk og behandling av de viktigste funksjonelle mage-tarm-sykdommer er sterkt ønskelig.

Kompetansetjenesten vil kunne tilby:

1. Kurs for helsepersonell. Nasjonale kurs og seminarer for ulike yrkesgrupper i helsevesenet og tilbud om seminarer og foredragsholdere regionalt. Vi ser det som spesielt viktig å nå fastlegene, med fokus på kostnadseffektiv og komplett omsorg for pasienter med funksjonelle sykdommer. Vi ønsker også å bidra til bedre undervisning for medisinerstudenter og studenter i klinisk ernæring ved universitetene.

2. Måltrettet informasjon til pasientgruppene. Opplæring av pasienter og pårørende, for økt sykdomsinnsikt er en essensiell del av pasientomsorgen, siden det er tydelig at pasientene profiterer på å få kunnskap om symptomgenese, samt måter å takle kosthold og smerte. Dette er tenkt dekket gjennom internettider, skriftlig informasjonsmaterieil til formidling gjennom fastleger, og kontakttelefon. Vi vil fra samarbeidende grupper få hjelp til utarbeidelse av informasjonsmaterieil og kurs for sykepleiere, kliniske ernæringsfysiologer, m.fl..

3. Støtte for pasientskoler. Slike har vært drevet flere steder i landet, og i vår region på Stord og ved Lærings- og mestringssenteret ved Helse Bergen. Kompetansetjenesten kan bli en ressurs for nye IBS-skoler i Norge, med presentasjonsmaterieil og forelesere.

4. Forskning og metodeutvikling. Der opprettes et pasientregister for kvalitetssikring av utredning og behandling av funksjonell mage-tarm-sykdom, samt biobank. Det er ønskelig med utvikling av utrednings- og behandlingsalgoritmer som kan munne ut i nasjonale veiledere i utredning og behandling av de vanligste funksjonelle mage-tarm-sykdommer. Vi ser også for oss muligheten for multisenterstudier, som er en god måte å innhente og formidle kunnskap, samt bygge et nettverk mellom norske forskningsmiljøer.

Vi tror at kompetanseoppbygging for den enkelte pasient vil føre til tidligere diagnose, større diagnostisk sikkerhet, overføring av trygghet, samt opplæring i hvordan sykdommen kan takles i hverdagen. Ikke-medikamentell, medikamentell og ernæringsmessig intervensjon vil også lettere kunne gis. Alt tyder på at dette gir bedre mestring, bedre livskvalitet og at sekundær helseangst kan reduseres, med redusert forbruk av helsetjenester og mer aktiv yrkesdeltakelse.

KURS I FUNKSJONELLE MAGE-TARM-SYKDOMMER; Bergen, 1.-3. september 2014

Valgfritt kurs for fordøyelses-sykdommer, gastrointestinal kirurgi, indremedisin, pediatri, allmennmedisin

Kurskomité: Trygve Hausken, Odd Helge Gilja, Jan Hatlebakk

Dag 1 Definisjoner, sykdoms-mekanismer 10.30-17.00

10.30	Åpning ved kursleder
10.45	Begrepet funksjonell sykdom
11.30	Spekteret av FGID
12.30	Roma-prosessene
13.30	Sykdomsmekanismer - Enterale nervesystem - Dysmotilitet, SIBO, microbiota, fermentering - Psykiske mekanismer og psykisk sykdom - Visceral hypersensitivitet - Sentral bearbeiding av stimuli

Dag 2 Sykdomsspektrum, definisjoner og diagnostikk 09.00-17.00 Kasuistikker!

09.00	Funksjonelle spiserørssykdommer (JGH/Hoff)
10.15	Funksjonell dyspepsi (TH)
11.15	ULFU – teori og demo
13.00	IBS
14.45	Funksjonelle galleveissykdommer
15.15	Funksjonelle anorektale sykdommer
16.00	Funksjonelle magesmerter

Dag 3 Tilnærminger til behandling 09.00-14.00

09.00	Motilitetsregulerende midler
09.45	Smertebehandling
10.30	Kognitiv terapi
11.00	Hypnoterapi
11.30	IBS-skole
12.30	Ernæring ved FGID
13.30	Kursprøve

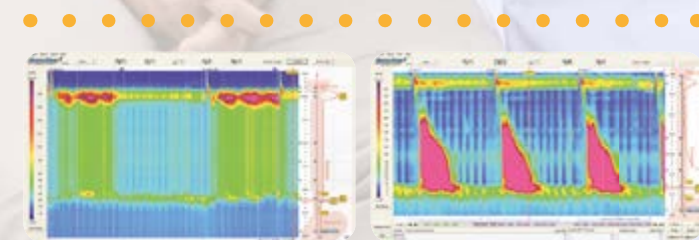
ManoScan™ High Resolution Manometry

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



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.

**GIVEN®
IMAGING**

www.givenimaging.com

VINGMED

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

Retningslinjer for håndtering av akutt leversvikt hos voksne

av Tom Hemming Karlsen, Aksel Foss, Håkon Haugaa, John Hausken, Kirsten Muri Boberg. Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet.



Tom Hemming Karlsen



Aksel Foss



Håkon Haugaa



John Hausken



Kirsten Muri Boberg

Bakgrunn

Akutt leversvikt representerer en livstruende, men potensielt reversibel tilstand. Navnet erstatter den tidligere betegnelsen fulminant leversvikt og defineres: Plutselig og alvorlig nedsettelse av leverfunksjon hos person uten kjent kronisk leversykdom. Sentralt i definisjonen står encefalopati (uansett grad) og koagulopati (INR≥1,5). Tilstanden kan utvikle seg raskt og uforutsigbart til et SIRS-lignende bilde (systemic inflammatory response syndrome) som domineres av flerorgansvikt. Hos enkelte pasienter vil levertransplantasjon være eneste behandlingsalternativ.

Det er avgjørende å få kjennskap til etiologien for prognose og evt. spesifikk behandling. Overdoser av paracetamol, alene eller i kombinasjon med alkohol, er langt den vanligste årsaken. Andre årsaker er virale infeksjoner, hepatitt (A, B, D, E), metabolske (f.eks. Wilsons sykdom, graviditetsrelaterte), autoimmun hepatitt, malignitet, sirkulatoriske forhold (Budd-Chiari) og en lang rekke forgiftninger (f.eks. medikamenter (drug-induced liver injury: DILI), naturpreparater og hvit fluesopp). Hos en stor del av pasientene lar det seg ikke påvise noen sikker årsak.

Moderne intensivmedisin har bedret overlevelsen, og det er viktig å starte med organunderstøttende behandling på et tidlig stadium. Pasientens egen lever har da muligheter for å regenerere (spontan recovery) eller pasienten kan stabiliseres før en evt. transplantasjon.

Samhandling omkring pasienter med akutt leversvikt

Rikshospitalet har landsfunksjon for levertransplantasjoner. Henvendelser om akutt leversvikt går til bakvakt medisinsk avd (gastromedisin/hepatolog). Henvendelser vil ofte komme som forespørsel om pasienten kan være aktuell levertransplantasjonskandidat eller med spørsmål om råd om diagnostikk og behandling. I prinsippet kan en inndele pasientene i fem kategorier:

A) Pasienter der spontan recovery er sannsynlig og der lokalsykehus har kompetanse til å ivareta tilstanden frem til spontan recovery inntreffer.

B) Pasienter med usikker prognose og mulig transplantasjonsbehov, men der lokalsykehus har kompetanse til å ivareta tilstanden inntil videre.

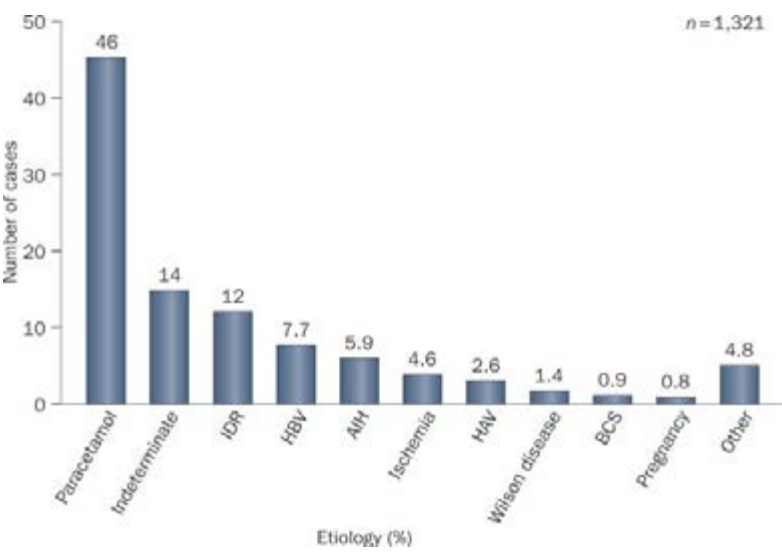
C) Pasienter der spontan recovery er sannsynlig, men der lokalsykehus ikke har kompetanse til å

ivareta tilstanden frem til spontan recovery inntreffer.

D) Pasienter med sannsynlig transplantasjonsbehov uten kontraindikasjoner.

E) Pasienter med sannsynlig transplantasjonsbehov der levertransplantasjon ikke er aktuelt.

Absolutte kriterier for kategoriene finnes ikke og hvert tilfelle må vurderes individuelt, også i lys



Stadier av akutt leversvikt			
	Hyperakutt	Akutt	Subakutt
Tid fra ikterus til encefalopati	0-1 uke	1-4 uker	4-12 uker
Koagulopati	+++	++	+
Ikterus	+	++	+++
Intrakraniell hypertensjon	++	++	+ / -
Overlevelse uten tx	God	Moderat	Dårlig
Typisk årsak	Paracetamol	Hep B og E	DILI

av ekspertise og erfaring ved det sykehuset der pasienten er innlagt. For pasienter i kategori C skal overflytting til OUS Rikshospitalet vurderes. Pasienter i kategori D skal overflyttes OUS Rikshospitalet så snart pasientens generelle tilstand tillater det (stabilisering lokalt før transport). For pasienter i kategori B (og i noen grad E) er det ønskelig med daglig kontakt mellom lokalsykehus og OUS Rikshospitalet for å kalibrere lokal medisinsk behandling og fange opp pasienter som går over til kategori C eller D. Beslutning om overføring til OUS Rikshospitalet fattes av bakvakt på medisinsk avdeling i samråd med vaktleder anestesi (calling 26708), evt. bakvakt B-teamet. Pasienten innlegges formelt ved Seksjon for gastroenterologi ved Avdeling for transplantasjonsmedisin og inntakstjournal skrives av vakthavende lege medisin (calling 26830). I samråd med bakvakt gastromedisin bestilles nødvendig biokjemisk, immunologisk, mikrobiologisk og radiologisk diagnostikk. Forberedende analyser mtp. levertransplantasjon (inkl. prøver til IMMI) bør tas ved inntakst.

Dersom tiltrengende pasienter avvises for levertransplantasjon (kategori E), bør vakthavende bakvakt transplantasjonskirurg (Tx2-vakt) konfereres.

Behandling av akutt leversvikt
Se nivå 1-prosedyre: for intensivkoordinering og bruk av intensivplasser i sykehuset
http://ehandbok.ous-hf.no/Modules/Module_136/maincontent_fs.aspx?url=view_document.aspx&documentId=29006&chapterId=141

Den generelle behandlingen skjer etter følgende prinsipper:
Respirasjon: Pasienter med ufri luftveg eller leverkoma 3-4 skal intuberes, evt. før transport. Normoventilasjon til moderat hyperventilasjon anbefales; pCO₂ 4–5 kPa.

Sirkulasjon: Invasiv blodtryksmonitorering via A. radialis eller med PICCO-kateter i A. femoralis. Alltid CVK (3 lumen), og evt. akuttodialysekateter (Mahurkar) for kontinuerlig hemo(dia)filtrasjon eller MARS. Sentral hemodynamisk monitorering med pulmonaliskateter i tilfeller med ustabil sirkulasjon. Akutt leversvikt-pasienter har som hovedregel hyperdynamisk sirkulasjon med høyt hjerteminuttvolum, svært lave perifere motstandsverdier (SVRI) og relativ hypovolemi. Pasienter med akutt på kronisk leversvikt kan i tillegg ha kompliserende pulmonal hypertensjon. Tilstreb MAP>60 mmHg og SvO₂>65 %. Volumekspansjon med krystalloider (Ringer), kolloider (Albumin 20 %) og blodprodukter (Octaplas eller SAG). Vasokonstriksjon med noradrenalin (0,03-0,4 µg/kg/min). Hvis noradrenalin i maks. dose ikke gir ønsket effekt, kan vasopressin 0,2 IE/ml (Pitressin) legges til (0,01-0,05 IE/min). Vær oppmerksom på at vasopressin er en meget potent vasokonstriktor som kan føre til uønsket avstruping

av splanknikus-sirkulasjonen. Dobutamin 2-10 µg/kg/min eller adrenalin (0-0,4 µg/kg/min) hvis lavt minuttvolum og behov for inotropi. Ved refraktær hypotensjon/sirkulatorisk kollaps kan substitusjon med lavdosert steroid, hydrokortison (Solu-Cortef) 100 mgx2 vurderes.

CNS: Akutt leversvikt kan medføre hepatisk encefalopati (leverkoma) 1-4 (se vedlegg 1 for komagrad og GCS) med utvikling av hjerneødem. Hjerneødem er vanligst forekommende ved hyperakutt leversvikt. Høye ammoniakknivåer (>150 µmol/L) korrelerer med hjerneødem. Vår avdeling bruker klinisk vurdering (pupillestørrelse) og transcraniell doppler (TCD) til å vurdere intrakraniell sirkulasjon. Det anbefales at det tas en cerebral CT så raskt som mulig hvis mistanke om forhøyet intrakranielt trykk (ICP). CT-undersøkelsen vil også avdekke annen intracerebral patologi som for eksempel hjerneblødning. Generelt nevroprotektivt regime med elevert hodeende (30°), sikring av luftveier og moderat hyperventilasjon (pCO₂ 4-5 kPa). Normotermi anbefales, men unngå temp >36 °C. Hvis manglende effekt og vedvarende tegn til høyt ICP forsøkes mannitol 0,5 g/kg (150-200 ml) eller hypertont salt (Hyperhaes, dose 1 ml/kg). Sedasjonen økes, og temperaturen senkes til 34 °C. Tilstreb S-Na 145-150 mmol/L, evt. høyere hvis manglende effekt.

Sedasjon: Til våkne og rolige pasienter ingen sedasjon, forsiktig titrere ketobemidon (Ketorax) hvis smerter. Pasienter uten tilsyn skal IKKE ha sedativa. Ved respiratorbehandling sederes pasienten fortrinnsvis med remifentanil (Ultiva) og propofol.

Koagulasjon: INR er høy pga. nedsatt syntesefunksjon. INR korrigeres ikke rutinemessig (se nedenfor). Gi vitamin K 10 mg i.v. som enkeltdose. Korrigér høye INR-verdier (>3) med Octaplas 10-30 ml/kg eller protrombinkompleksskonsentrat 10-30 IE/kg før invasive prosedyrer. Rutinemessig måling av INR etter korreksjon med adekvat dose protrombinkompleksskonsentrat anses som unødvendig før invasive prosedyrer, men det er likevel viktig at INR kontrolleres da man nå har et nytt utgangspunkt for å følge den prognostisk viktige syntesefunksjonen. Klinisk signifikant blødning er sjelden, vanligst er GI-blødning. Trombocytopeni kan forekomme, men er sjelden nødvendig å korrigere. Korrigér hvis klinisk blødning, og samtidig verdier <50x10⁹. Fibrinogen bør være >1 g/L, men profylakse anbefales ikke ved stabil pasient uten blødning. Hvis blødning og/eller pasienten er alvorlig blødningstruet anbefales fibrinogen-nivå >1,5-2 g/L. Anbefalt dose ifølge ESA-guidelines er 25-50 mg/kg. Ved massiv transfusjon vil fibrinogen forbrukes og må gis som tillegg til andre blodkomponenter (til sammenligning inneholder 200 ml Octaplas 300 mg fibrinogen). TEG (trombelastografi) med funktional fibrinogen level kan være et verdifullt supplement og gi informasjon om fibrinogenets bidrag til clottens styrke.

Nyrefunksjon: Tilstreb timediurese >1 mL/kg/time, forsøk stimulering med furosemid. Vurder tidlig oppstart av CRRT (continuous renal replacement therapy) hvis nyresvikt, oliguri, og laktacidose. Vi gir ikke ikke heparin rutinemessig ved CRRT. Daglig vekt og væskebalanse. Intermitterende/konvensjonell hemodialyse er ikke anbefalt.

Ernæring: Prinsipielt gis enteral ernæring så tidlig som mulig, men gi glukose 20 % 40-60 mL/t (200-300 g glukose/døgn), første 2-3 dager, blodsukker 4,5-8,5 mmol/L. Obs. fare for hypoglykemi. Dipeptiven skal ikke gis ved leversvikt. Laktulose 30 mLx3 for tarmtømming og reduksjon av nitrogenbelastning kan vurderes spesielt hos pasienter med blod i GI-traktus. Et ikke-absorberbart antibiotikum kan være et alternativ og supplement ved encefalopati, p.o. rifaximin (Xifaxan) 550 mgx2.

Gi alltid ulcusprofylakse i form av protonpumpehemmer, i.v. Somac (pantoprazol) 40 mg x 1-2.

Klinisk kjemi: Blodgasser hver 1.-3. time, obs blodsukkeret kan svinge mye. Daglige prøver, evt. hver 8.-12 time, stor intensivstatus og ammoniakk.

Mikrobiologi: Ta alltid prøver fra urin, trakealsekret og blodkultur til vanlig bakterie- og soppdyrkning. Pasienten er svært utsatt for infeksjon pga. nedsatt immunforsvar. Start antibiotika på empirisk grunnlag eller når pasienten er på respirator; cefotaksim 2 gx3 eller meropenem 2 gx3. Hvis transplantasjonskriterier er oppfylt, legg til soppdekning med Mycamine 100 mg X 1.

Antidot: Vurder alltid Mucomyst (acetylcystein), også ved ikke-paracetamolindusert leversvikt. Seponeres ikke rutinemessig etter 3 dager, men videreføres til sikker bedring inntreffer. Dosering av acetylcystein: bolus 150 mg/kg i 250 ml glukose over 15 min, deretter 150 mg/kg gitt over neste 24 timer, deretter 100 mg/kg påfølgende døgn. Det finnes god dokumentasjon for at det gir høyere transplantasjonsfri overlevelse. Vurder spesifikk antidot, eks. ved soppforgiftning; se link <http://www.helsebiblioteket.no/forgiftninger/antidoter/bruk-av-antidoter-giftinformasjonens-anbefalinger-antidotlisten>

Annen spesifikk behandling: I samråd med hepatolog vurdere spesifikk behandling ved mistanke om herpesgruppevirusassosiert hepatitt (eks. HSV), autoimmun hepatitt og hematologiske maligniteter. Ved svangerskapsassosierte tilfeller er behandlingen forløsning.

Kriterier som inngår i vurderinger omkring omsorgsnivå og prognose

INR er en viktig markør som følges daglig, evt. to ganger daglig, og har stor prognostisk betydning.

Hematologi	Elektrolytter-nyre	Koagulasjon	Leverfunksjon	Infeksjon	Blodgasser
Hb, hct, hvite, diff telling, trb	Na, K, P, Mg, Ca, Ca ²⁺ , kreatinin, urea	INR, APTT, fibrinogen, ATIII, D-dimer	ASAT,ALAT, albumin, bilirubin, ALP, GT,LD, NH ₄ ⁺ , amylase	CRP, PCT	Laktat og blodglukose hver 3. time

Encephalopathy Grade	Clinical Features	Glasgow Coma Scale
0	Normal	15
1	Shortened attention span Minimal lack of awareness	15–14
2	Minimal temporospatial disorientation Inappropriate behavior	13–11
3	Overt confusion Gross disorientation Somnolence but responsive to verbal stimuli	10–8
4	Unresponsive to verbal stimuli Pupillary abnormalities	<8 3

Verdier ≥2-3 med fortsatt stigning etter dag 3 gir grunn til bekymring. Andre parametere av stor interesse er pH/laktat (pH<7,3), encefalopatigrad og ammoniakk (nivåer over 100 assosiert med risiko for hjerneødemutvikling), bilirubin, samt nyrefunksjon (kreatinin > 200) og forekomst av flerorgansvikt/ DIC. I tillegg vurderes årsak, varighet, komorbiditet (inkl. bakenforliggende kronisk leversykdom, i.e. akutt-på-kronisk leversvikt) og infeksjoner, samt pasientens alder. Etiologi påvirker betraktninger om når overføring til transplantasjonssenter (OUS Rikshospitalet) bør skje. For paracetamolindusert leversvikt vektlegges spesielt pH/laktat, INR-utvikling, encefalopati, nyrefunksjon, blodsukker (tidlig hypoglykemi) og trombocyttd verdier. For ikke-paracetamolindusert, hyperakutt leversvikt vektlegges spesielt encefalopatigrad, INR-utvikling, blodsukker (hypoglykemi) og nyrefunksjon. Ved subakutt leversvikt er ofte overflytting før encefalopati aktuelt, og andre faktorer som INR-utvikling, nyrefunksjon og elektrolyttstatus (hyponatriemi) er av større betydning. Kritiske verdier for ulike parametere som vurderes omtales nærmere i referanse 4 og 5 (se nederst), men da individuelle forhold nesten alltid vil bidra til konklusjonen, frarådes bruk av absolutte terskelverdier. Sist vil også geografiske forhold (transporttid, transportmåte) påvirke betraktninger om optimalt overflyttingstidspunkt.

Endelig transplantasjonsvurdering gjøres med basis i Kings College Hospital (KCH)-kriteriene, men oftest gjør individuelle faktorer at vurderingene blir sammensatte. Pasienten settes på ”highly urgent”-listen (maks 72 timer) hvis kriteriene oppfylles og kontraindikasjoner ikke foreligger. Beslutningen taes av bakvakt gastromedisin, bakvakt Tx-kirurg, og bakvakt B-teamet. Etter påmelding revurderes pasientens leverstatus, generelle status og operabilitet fortløpende. Daglig journalnotat skal som regel foreligge både fra ansvarlig lege ved intensivavdelingen og ansvarlig overlege gastromedisin.

Kings College Hospital-kriterier for påmelding til levertransplantasjon: Paracetamolforgiftning:

- Modifiserte KCH-kriterier *Vurder sterkt påmelding for levertx hvis:* Arteriell laktatkons. >3,5 mmol/l etter tidlig væskeresuscitering

- Påmelding hvis:
- Arteriell pH <7,30 eller laktatkons. >3,0 mmol/l etter adekvat væskeresuscitering
 - Kreatinin >300 + INR >6,5 + encefalopati ≥ III
 - Fortsatt økning i INR fra dag 3 til 4 etter overdosen er også en dårlig prognostisk faktor

Andre årsaker (ikke-paracetamolindusert)

- INR > 6,5 (uavhengig av graden av koma) eller

- Kombinasjon av 3 av følgende faktorer (uavhengig av graden av koma)
 - Alder < 10 år eller > 40 år
 - Etiologi: medikamentintoks. eller ukjent årsak
 - Varighet av ikterus > 7 dager før start av encefalopati
- INR > 3.5
- Bilirubin > 300 mmol/L

Leverdialyse/MARS (molecular absorbent recirculating system) ved akutt og akutt-på-kronisk leversvikt:

Det finnes god dokumentasjon for at MARS bidrar til hemodynamisk stabilisering, reduksjon i encefalopatigrad og detoksifisering. Derimot har ingen randomiserte studier vist signifikant bedret overlevelse ved bruk av MARS, sammenlignet med standard intensivmedisin. Ved leversvikt, enten akutt uten tidligere kjent leversykdom, akutt på kronisk, eller kronisk, er leverens evne til detoksifisering utilstrekkelig. MARS fjerner effektivt albuminbundne og vannløslige tok-

West-Haven-kriterier for hepatisk encefalopati og GCS.

siner, bilirubin og ammoniakk. Toksiske substanser fra pasientens blod passerer gjennom et filter over til albumin-kretsen. Vannløselige stoffer fjernes via hemofiltrasjon, og et kullfilter og en resin-adsorber sørger for absorpsjon av albuminbundne substanser.

MARS leverdialyse er et supplement til standard intensivmedisinsk behandling for pasienter som enten er satt på tx-liste, eller må stabiliseres i påvente av transplantasjon eller spontan recovery.

- Aktuelle pasienter:**
- Akutt eller akutt på kronisk leversvikt
 - Encefalopatigrad 3-4 og / eller ammoniakk >150 µmol/L
 - Andre tilstander må vurderes på individuell basis (eks. hyperbilirubinemi)

- Eksklusjonskriterier:**
- Sepsis eller ukontrollerbar infeksjon
 - Hemodynamisk instabilitet hvor tx ikke er aktuelt
 - Koagulopati med ikke-kontrollerbar blødning
 - Hjerneødem med dilaterte pupiller >2 timer ■

Referanser:

1. Albert, CLINICAL CRITICAL CARE MEDICINE (First edition), Chapter 49, Acute liver failure, T Cross, J O’Beirne and J Wendon
2. AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure: Update 2011 <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/AcuteLiverFailureUpdate2011.pdf>
3. Akut leversvikt – viktig med snabb multidisciplinär handläggning, Läkartidningen nr 4 2007 volym 104
4. Acute liver failure, O’Grady Postgrad. Med. J. 2005;81;148-154
5. Acute liver failure, Slack and Wendon, Clinical Medicine 2011, Vol 11, No 3: 254–8
6. Critical evaluation of the MARS treatment In Finland, T. Kantola, 2010, academic dissertation.
7. Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 2013; 30:270–382
8. Rifaximin vs conventional oral therapy for hepatic encephalopathy: K. Eltawil World J Gastroenterol 2012;18: 767-777
9. Acute Liver Failure, Wendon and Bernal, N Engl J Med 2013 26;369:2525-34



Sovaldi ▼ «Gilead»
Antiviralt middel. ATC-nr.: J05A
TABLETTER, filmdrasjerte 400 mg: Hver tablett inneh.: Sofosbuvir 400 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).
Indikasjoner: I kombinasjon med andre legemidler til behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos voksne.
Dosering: Behandling bør initieres og overvåkes av lege med erfaring i behandling av pasienter med CHC. **Voksne:** 1 tablett daglig. Bør brukes i kombinasjon med ribavirin eller peginterferon alfa og ribavirin (se aktuelle Felleskatalogtekster). Monoterapi med Sovaldi er ikke anbefalt. **Anbefalt behandlingsvarighet:**

Pasientgruppe¹	Behandling	Varighet
CHC genotype 1, 4, 5 eller 6	I kombinasjon med ribavirin og peginterferon alfa I kombinasjon med ribavirin (kun hos pasienter som er uegnede for eller intolerante mot peginterferon alfa)	12 uker²,³ 24 uker
CHC genotype 2	I kombinasjon med ribavirin	12 uker³
CHC genotype 3	I kombinasjon med ribavirin og peginterferon alfa I kombinasjon med ribavirin	12 uker³ 24 uker
CHC i påvente av levertransplantasjon	I kombinasjon med ribavirin	Frem til levertransplantasjon⁴

¹ Anbefalingene gjelder også ved hiv-koinfeksjon.
² For tidligere behandlede pasienter med HCV-infeksjon genotype 1 finnes det ingen data ved denne kombinasjonen (se SPC).
³ Muligheten for å forlenge behandlingsvarigheten inntil 24 uker bør vurderes, særlig for undergrupper med én eller flere faktorer forbundet med lavere responshyppighet ved interferonbasert behandling (f.eks. fremskreden fibrose/cirrhose, høy viruskonsentrasjon ved baseline, svarte personer, IL28B av non-CC genotype, tidligere nullrespons på peginterferon alfa og ribavirin).
⁴ Se Spesielle pasientgrupper.
Dosering ribavirin og peginterferon alfa: Ribavirindosen skal være vektbasert (<75 kg = 1000 mg og ≥75 kg = 1200 mg) og gis oralt i 2 doser, sammen med mat. Dosereduksjon av sofosbuvir er ikke anbefalt. Ved alvorlige bivirkninger som potensielt kan settes i sammenheng med peginterferon alfa, bør peginterferon alfa-dosen reduseres/seponeres (se Felleskatalogtekst). Ved alvorlige bivirkninger som potensielt kan settes i sammenheng med ribavirin, bør ribavirindosen hvis mulig endres/seponeres til bivirkningen avtar. Hos personer

uten hjertesykdom skal ribavirindosen reduseres til 600 mg/døgn ved hemoglobinkonsentrasjon (Hb) <10 g/dl og seponeres ved Hb <8,5 g/dl. Ved stabil hjertesykdom skal ribavirindosen reduseres til 600 mg/døgn ved ≥2 g/dl nedgang i Hb i løpet av hvilken som helst 4 ukersperiode, og seponeres ved Hb <12 g/dl til tross for 4 uker på redusert dose. Når ribavirin har vært tilbakeholdt pga. unormale laboratorieverdier eller kliniske tegn, kan man forsøke å gjenoppta 600 mg daglig og øke til 800 mg daglig. Det er imidlertid ikke anbefalt å øke til opprinnelig dose. Ved permanent seponering av ribavirin/peginterferon alfa, bør også Sovaldi seponeres. **Uteglemt dose:** Dersom 1 dose er glemt og det er gått <18 timer, skal uteglemt dose tas så snart som mulig og normal doseringsplan følges. Ved oppkast innen 2 timer etter inntak skal en ny tablett tas. **Spesielle pasientgrupper:** **Nedsatt leverfunksjon:** Ingen dosejustering nødvendig ved lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon («Child-Pugh-Turcotte» klasse A, B og C). Sikkerhet og effekt er ikke fastslått ved dekompensert cirrhose. Behandlingsvarighet hos pasienter som venter på levertransplantasjon bør styres etter vurdering av individuell fordel og risiko. **Nedsatt nyrefunksjon:** Ingen dosejustering nødvendig ved lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Sikkerhet og dosering er ikke fastslått ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR <30 ml/minutt/1,73 m²) eller terminal nyresykdom (ESRD) som krever hemodialyse. Ved kombinasjon med ribavirin, se også Felleskatalogteksten for ribavirin ved kreatininclearance (CICR) <50 ml/minutt. **Barn og ungdom <18 år:** Anbefales ikke pga. manglende sikkerhets- og effektdata. **Administrering:** Skal tas med mat. Skal ikke tygges eller knuses, pga. bitter smak.
Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene.
Forsiktighetsregler: Kliniske data som støtter bruk ved HCV-infeksjon genotype 5 og 6, er svært begrensede. Det foreligger ingen data om bruk ved HCV/HBV-koinfeksjon. Har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienten bør informeres om at tretthet, oppmerksomhetsforstyrrelser, svimmelhet og tåkesyn kan forekomme.
Interaksjoner: Bør bare gis samtidig med andre direkte virkende antivirale legemidler mot HCV dersom nytten anses å være større enn risikoen, basert på tilgjengelige data. Det finnes ingen data som støtter samtidig bruk med telaprevir eller boceprevir, og samtidig bruk anbefales derfor ikke. Potente P-gp-induktorer i tarmene (f.eks. rifampicin, johannesurt (prikperikum), karbamazepin, fenytoin, fenobarbital og okskarbazepin) kan redusere plasmakonsentrasjonen av sofosbuvir, og gi redusert terapeutisk effekt. Bør derfor ikke brukes samtidig. Grunnet forventet redusert terapeutisk effekt anbefales heller ikke samtidig bruk av modafinil, rifabutin eller rifapentin.
Graviditet, amming og fertilitet: **Graviditet:** Bør ikke brukes under graviditet. Ved kombinasjonsterapi med ribavirin eller peginterferon alfa/ribavirin, må ekstrem forsiktighet utvises for å unngå graviditet hos kvinnelige pasienter eller partnere til mannlige pasienter. Kvinner i fertil alder/deres mannlige partnere må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i en periode etter behandlingen som anbefalt i Felleskatalogteksten for ribavirin. **Amming:** Overgang i morsmelk er ukjent. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke uteluk-

kes. Skal derfor ikke brukes ved amming. **Fertilitet:** Ukjent om fertiliteten påvirkes.
Bivirkninger: Bivirkninger ved kombinasjonsterapi med ribavirin eller peginterferon alfa og ribavirin: **Svært vanlige (≥1/10):** Blod/lymf: Redusert hemoglobin, anemi, nøytropeni, redusert antall lymfocytter, redusert antall blodplater. Gastrointestinale: Diaré, kvalme, oppkast. Hud: Utslett, kløe. Lever/galle: Økt bilirubin i blodet. Luftveier: Dyspné, hoste. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, myalgi. Nevrologiske: Hodpine, svimmelhet. Psykiske: Insomni. Stoffskifte/ernæring: Nedsatt appetitt. Øvrige: Frostrier, tretthet, influensalignende sykdom, irritasjon, smerte, pyreksi. **Vanlige (≥1/100 til <1/10):** Gastrointestinale: Ubehag i magen, forstoppelse, dyspepsi, munntørhet, gastroøsofageal refluks. Hud: Alopeci, tørr hud. Infeksjoner: Nasofaryngitt. Luftveier: Anstrengelsesdyspné Muskel-skjelettsystemet: Ryggsmarter, muskelspasmer. Nevrologiske: Migrene, nedsatt hukommelse, oppmerksomhetsforstyrrelse. Psykiske: Depresjon, angst, agitasjon. Stoffskifte/ernæring: Vektreduksjon. Øye: Tåkesyn. Øvrige: Brystsmarter, asteni.
Overdosering/Forgiftning: Effekten av doser >1200 mg er ukjent. Ved ev. overdosering må pasienten overvåkes for tegn på forgiftning. **Behandling:** Generelle støttetiltak, inkl. overvåking av vitale tegn og klinisk tilstand. Hemodialyse kan effektivt fjerne (53% ekstraksjonsforhold) dominerende sirkulerende metabolitt. En 4-timers hemodialyse fjerner 18% av administrert dose. **Egenskaper:** **Klassifisering:** Direkte virkende antiviralt middel. **Virkningsmekanisme:** Pangenotypisk hemmer av HCV NS5B RNA-avhengig RNA-polymerase, som er svært viktig for viral replikasjon. Nukleotid prodrug som gjennomgår intracellulær metabolisme med dannelse av farmakologisk aktivt uridinanalografosfat (GS-461203), som kan inkorporeres i HCV RNA av NS5B-polymerase og medføre kjedeterminering. Aktiv metabolitt hemmer polymeraseaktiviteten til rekombinant NS5B fra HCV genotype 1-6, men hemmer ikke humane DNA- og RNA-polymeraser eller mitokondriell RNA-polymerase. **Absorpsjon:** Raskt. Gjennomgår utstrakt first pass lever- og tarmmetabolisme med dannelse av aktiv og inaktiv metabolitt. T_{max} -0.5-2 timer for sofosbuvir og 2-4 timer for hovedmetabolitten GS-331007 (inaktiv). **Proteinbinding:** Ca. 85% bundet til humane plasmaproteiner. **Halveringstid:** 0,4 og 27 timer for hhv. sofosbuvir og GS-331007. **Metabolisme:** I stor grad i leveren. Intracellulær hydrolytisk spalting av prodrug, katalysert av enzymer inkl. karboksylesterase 1 og seksvensielle fosforyleringstrinn som katalyseres av nukleotidkinaser, fører til dannelse av farmakologisk aktivt uridinnukleosidanalogtrifosfat (GS-461203). Dominerende (>90%) sirkulerende metabolitt, GS-331007, er inaktiv og dannes via metabolismeveier som er seksvensielle og parallelle med dannelse av aktiv metabolitt. **Utskillelse:** Ca. 80%, 14% og 2,5% utskilles i hhv. urin, feces og utåndet luft. I urin utskilles 78% som inaktiv metabolitt og 3,5% som sofosbuvir.
Pakninger og priser: 28 stk. (flaske) 062575. **Sist endret:** 25.02.2014
Basert på SPC godkjent av SLV: 01/2014
Pris: NOK 143.159,80 AUP

Referanse: 1. SOVALDI® SmPC, januari 2014.

Utfordringer ved avansert leversykdom var tema for Nasjonalt levermøte 2014

av Svein-Oskar Frigstad, Vestre Viken HF Bærum Sykehus, Hans Lannerstedt, Oslo Universitetssykehus, Espen Melum, Oslo Universitetssykehus, Zbigniew Konopski, Oslo Universitetssykehus

Årets nasjonale levermøte ble arrangert på Oslo Kongressenter torsdag 20. mars 2014. Hovedtema for møtet var utfordringer ved avansert leversykdom. Mer enn 90 deltakere var påmeldt årets møte. Dette er det høyeste antall noen gang og tyder på at levermøtet er en viktig arena for utveksling av kunnskap om leversykdom i Norge.



Svein-Oskar Frigstad



Hans Lannerstedt



Espen Melum



Zbigniew Konopski

NGF og interessegruppen for leversykdommer ledet av Zbigniew Konopski var arrangører, og møtet ble avholdt med støtte fra Legemiddelindustrien. Foredragsholdere fra ulike deler av landet og en gjesteforeleser fra Padova i Italia stilte opp.

Staging og komplikasjoner

Møtet ble åpnet av to glimrende oversiktsforelesninger om staging og komplikasjoner ved avansert leversykdom ved Magnhild Gangsøy Kristiansen, Nordlandssykehuset og Lars Karlsen, Stavanger Universitetssykehus. Ved staging kan vi i vår kliniske hverdag ha stor praktisk nytte av serologiske markører som Fib-4 og APRI samt ASAT/ALAT-ratio. Elastografi med fibroscan eller ulike ultralydmetoder kan redusere behovet for leverbiopsier i betydelig grad. Lars Karlsen gjennomgikk de siste anbefalinger fra EASL om behandling og oppfølging av pasienter med øsofagusvaricer. En kombinasjon av strikklige- ring og betablokkere bør tilbys de fleste, og nyere data taler for at karvedilol er vel så effektivt som ikke-selektive betablokkere når det gjelder å forebygge blødninger. Ved avansert sykdom med refraktær ascites og hepatorenalt syndrom er betablokkere kontraindisert. Videre ble encefalopati spesielt grundig belyst og diskutert. Det er viktig å være klar over at nevrokognitiv svikt ved cirrhose ofte begynner før kliniske symptomer og tegn opptrer. Prevalensen av minimal encefalopati er høy, også ved kompensert cirrhose og har betydning for både prognose, daglig funksjon og trafikkisikkerhet. Tilstanden kan være vanskelig å teste, men enkle applikasjoner som kan lastes ned på nettbrett, kan være nyttige screeningverktøy før henvisning til mer omfattende nevropsykologisk testing. En av

forfatterne, med svensk bakgrunn, medgir å ha forsøkt seg på stroop-appen samme kveld med nedslående resultat.

Hepatocellulært karsinom i Norge

Arne Eskesen fra Akershus Universitetssykehus innledet sesjonen om HCC med nye epidemiologiske data fra Norge i perioden 2000-2009. Eskesen og medarbeidere har kartlagt alle pasienter diagnostisert med primær leverkreft i Helse Sør-Øst gjennom

disse årene. Av nesten fem hundre tilfeller av HCC registrert ble kun 3 % funnet ved undersøkelse utført som ledd i screening. Siden systematisk screening i praksis ikke blir gjennomført i Norge, blir de fleste svulstene diagnostisert først ved symptomer og avansert sykdom. En betydelig andel av pasientene får dessuten HCC uten å ha erkjent cirrhose på forhånd, noe som vil redusere effektiviteten av et screeningprogram. Det var også mange tilfeller av HCC blant pasienter som ikke hadde levercirrhose.



Diskusjonen rundt nytte av screening ved avansert leversykdom blir således meget aktuell, spesielt i en travel hverdag med ressursknapphet. Likevel er forekomsten av HCC i Norge økende med mer enn 150 nye tilfeller per år, og det er svært viktig for prognosen at malignitet blir påvist så tidlig som mulig.

Kriterier fra Milano til Oslo

Mer enn 25 % av levertransplantasjoner utført i Norge i 2013 hadde bakgrunn i HCC. På Dag Line og Bjørn Atle Bjørnebeth fra Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet redegjorde for de ulike behandlingsoalternativene og norske erfaringer relatert til transplantasjon og reseksjon av HCC. Hvorvidt man anbefaler reseksjon, transplantasjon eller annen behandling styres av både tumorstadium, funksjon av resterende levervev og organtilgang. Kriterier bør tilpasses lokale forhold grunnet ulik epidemiologi, varierende organtilgang og ventelistemortalitet. Ved Rikshospitalet har det blitt benyttet utvidete kriterier for indikasjonsstilling for levertransplantasjon, og om lag halvparten av transplantasjonene ved HCC utføres utenfor Milano-kriteriene. Vår gjesteforeleser Umberto Cillo fra Padova i Italia mente også at individuell nytte av transplantasjon kan være bedre enn kriterier kun basert på overlevelse sammenliknet med transplantasjon på benign indikasjon. Etter hans mening ekskluderer Milano-kriteriene mange pasienter som ville kunne ha større nytte av transplantasjon enn dem med mindre tumorutbredelse. Professor Cillo anbefalte også i større grad biopsi for vevsdiagnostikk og kartlegging av tumorbiologi og betydning for tumorens aggressivitet og prognose. I en norsk sammenheng kan man si at ved fortsatt adekvat donasjonsrate vil liberale kriterier for transplantasjon ved HCC ikke svekke tilbudet til pasienter med ikke-maligne indikasjoner. Transplantasjon utenfor kriteriene gir ikke nødvendigvis dårlig resultat i en onkologisk sammenheng. Opp mot 60 % femårsoverlevelse kan ansees å være akseptabelt ved transplantasjon for malign sykdom.



Milano-kriterier	Utvidete kriterier
En lesjon < 5 cm	En tumor < 10 cm
Inntil tre lesjoner < 3 cm	Fem lesjoner < 4 cm
Ingen ekstrahepatisk sykdom eller karinnvekst	Ved flere enn fem lesjoner alle < 2 cm

Leverreseksjon og andre modaliteter

Ved avansert leversykdom vil en leverreseksjon sette i gang en regenerasjonsprosess som kan stimulere til ytterligere tumorvekst i restlever. Tumorresidiv er vanlig i denne gruppen, og tidligere reseksjon kan vanskeliggjøre en senere levertransplantasjon rent teknisk. Imidlertid er resultatene med reseksjon ved ikke-cirrotisk HCC like gode som ved levertransplantasjon. Radiofrekvensablasjon kan være en aktuell behandlingsmodalitet ved lesjoner mindre enn 3 cm. Onkologisk behandling kan vurderes ved avansert sykdom dersom andre alternativer ikke foreligger, men både effektivitet og toleranse avhenger sannsynligvis av både etiologi for underliggende leversykdom, grad av leversvikt og genetiske faktorer. Sorafenib er førstevalget og har i studier vist forlenget overlevelse. Flere nye molekylært rettede terapier er under utprøving.

Helge Bells forskningspris

I år var det siste gang Helge Bells forskningspris ble utdelt. Helge Bell har inspirert mange unge forskere og hadde et stort hjerte for sine pasienter. Uten hans engasjement hadde Nasjonalt Levermøte heller ikke blitt etablert som et viktig forum for leversykdommer i Norge. Prisen for beste arbeid publisert i 2013 gikk velfortjent til Knut Boe Kielland for langtids kartlegging av mortalitet og stadium av fibrose ved obduksjon hos intravenøse misbrukere med HCV.

Hepatitt C-infeksjon og fremtiden

Kristian Bjørø fra Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet og Olav Dalgard fra Akershus Universitetssykehus tegnet et bilde av stadig mer

effektiv behandling for våre pasienter med kronisk hepatitt C-infeksjon. Disse nye behandlingene vil medføre et paradigmeskifte i behandlingen av hepatitt C. Så langt har prognosen for pasienter transplantert for HCV-cirrhose vært betydelig dårligere enn ved cirrhose forårsaket både av HBV, alkohol og autoimmune leversykdommer. For en del pasienter kan vi nå forvente å oppnå eradikasjon av viruset med interferonfrie regimer, noe som blant annet gjør behandling av HCV ved avansert leversykdom og etter transplantasjon tryggere. Nye norske anbefalinger for behandling av HCV-infeksjon er sendt ut på høring, og det blir viktig også å se behandlingen i et helseøkonomisk perspektiv da tradisjonell behandling fortsatt kan være aktuell for yngre pasienter med genotype 2 og 3 med gode resultater. De nye medikamentene synes å være mindre effektive mot genotype 3 som utgjør om lag halvparten av pasientene med HCV i Norge.

Praktisk oppfølging etter transplantasjon

Per K. Sandvei fra Sykehuset Østfold innledet med en kasuistikk om hvor utfordrende det kan være å følge pasienter etter levertransplantasjon. Kristine Wiencke fra Vestre Viken, Bærum Sykehus understreket i en grundig oversikt over oppfølgingen av våre transplanterte pasienter behovet for gode rutiner, faste leger og ansvarliggjøring av pasientene selv. Transplantasjonsboken bør brukes effektivt og et godt samarbeid med fastlegen etableres. Det er viktig å være oppmerksom på det uvanlige og alltid ha en lav terskel for å konferere med transplantasjonseksperter på Rikshospitalet når man er i tvil.

Siste oppdatering i hepatologi

Møtet ble avsluttet med en sesjon med korte innlegg innen sentrale tema i hepatologien. Siste nytt innen alkohol og avansert leversykdom, ikke-alkoholisk fettleversykdom og primær skleroserende kolangitt ble belyst før en avsluttende paneldebatt. Kirsten Muri Boberg la også frem resultatene fra en studie av helseeffekter og estimert livstidskostnad av ursodeoksykolsyre ved primær biliær cirrhose i en norsk populasjon. Både økt overlevelse og kostnadseffektivitet vist i studien støtter internasjonale retningslinjer for behandling.

Nasjonalt levermøte i 20 år

Årets møte var svært interaktivt, og interessegruppen har fått mange gode tilbakemeldinger. Det var i år utfordrende å få møtet til å gå i økonomisk balanse grunnet svikt i sponsorinntekter. Vi håper dette bedres neste år og at vi kan treffes til 20-årsjubileum for Nasjonalt levermøte med nye spennende temaer ■



Digestive Disease Week 2014

4.–6. mai, McCormick Place, Chicago, Illinois

Av Stephan Brackmann

Det er få steder i USA som kan romme så mange deltagere som kommer til DDW hvert år. Denne gangen var det igjen ved McCormick Place i Chicago sin tur.

Her følger en oppsummering innen ulike fagområder. Leverrelaterte temaer avhandles ikke, da de største nyhetene, særlig vedrørende behandling av hepatitt C, allerede omtales av Arne Eskesen i referatet fra EASL i London i denne utgaven av NGF-nytt.

ERCP og forebygging av post-ERCP-pankreatitt (PEP)

Av Tom Glomsaker

Årets DDW i Chicago var som vanlig et fantastisk arrangement. Kongressen er stor med mange tusen deltagere fra hele verden, men alt er svært profesjonelt gjennomført. Dette betyr at det var lett å finne fram, oversiktlig informasjon om faglige aktiviteter og ikke minst en serviceorganisasjon som alltid var der når man funderte på noe. ASGE hadde satt opp et læresenter, der man kunne se videoer og forelesninger kontinuerlig, som berørte alle tema innen endoskopi. Det var også en omfattende utstilling som viste alle nyheter innen fagfeltet. Jeg valgte også å delta på et ASGE postgraduate kurs om endoskopi og ønsker her å referere litt fra en "breakout"-sesjon i lunsjen angående ERCP og post-ERCP-pankreatitt (PEP). Sesjonen ble ledet av to pionerer innen feltet, Douglas G. Adler fra Salt Lake City, Utah og Bret T. Petersen fra Rochester, Minnesota.

Bakgrunn

Pankreatitt er den mest kjente og fryktede komplikasjonen etter ERCP. Frekvensen etter terapetiske ERCP er angis å ligge mellom 1,6-5,4 %, men i serier fra sentre som har høyrisikopasienter er insidens på 15 % eller mer blitt rapportert^{1,2}.

Pasientrelaterte risikofaktorer^{3,4}

Adler og Petersen understreket at følgende pasientrelaterte faktorer er assosiert med økt fare for utvikling av PEP:

- *Kjent eller mistenkt Sphincter Oddi-dysfunksjon (SOD)*
- *Tidligere gjennomgått PEP*
- *Tidligere residiverende pankreatitt uavhengig av ERCP*



- *Ung alder*
- *Kvinnelig kjønn*

Faktorer som er assosiert med redusert risiko for PEP:

- *Eldre pasienter*
- *Pasienter med malignitet i pankreas*
- *Kronisk pankreatitt*

For å være helt ærlig var jeg litt skuffet over at man her fortsatt bare refererte til amerikanske studier som er "biased" med en spesiell pasientpopulasjon.

Prosedyrerelaterte risikofaktorer

Vanskelig kanylering med mange forsøk, gjentatte kontrastinjeksjoner i pankreas og traumatisering av papillen ble understreket og oppfattes som en betydelig risikofaktor for utvikling av PEP. I denne sammenheng ble også precut-teknikk diskutert. Som mange har vist er precut-sfinkterotomi (EST) en risikofaktor. Foreleserne argumenterte sterkt for at det er vanskelig å hevde at precut per se er årsaken til PEP, men uttrykker mer at det var en vanskelig kanylering med traumatisering i forkant som var årsaken til komplikasjonen.

Ballongdilatasjon som alternativ til EST for fjerning av gallegangsstein ble sett på som en farlig prosedyre, og man viste til en amerikansk studie som hadde to fatale hendelser med PEP⁵. Det ble understreket at metoden ble brukt utenfor USA, men var der ikke anbefalt. Derimot mente man at endoskopisk papillær ballongdilatasjon (EPBD), der EST ble etterfulgt av dilatasjon med stor ballong for å fjerne store steiner i gallegangen, var en sikker metode.

Teknikker som kan redusere risiko for PEP⁶⁻⁸

I denne sammenheng ble det diskutert hvorvidt pankreasstent skal brukes rutinemessig for å forebygge PEP. I tilgjengelige metaanalyser er det evidens for at høyrisikopasienter for PEP vil profitere på innleggelse av stent i pankreas som forebyggende tiltak. Allikevel er det fortsatt ikke en anbefaling å bruke dette i rutinen. Det ble propagandert for å

legge en stent i pankreas om man hadde en pasient med høy risiko, men også om prosedyren ble komplisert med en vanskelig kanylering og spesielt om man kom inn flere ganger i pankreas. I denne sammenheng ble det vist til litteratur som støtter at man burde bruke guidewire-kanylering uten kontrastinjeksjon, for å komme inn i ønsket system. Dette kan være med på å redusere muligheten for PEP.

Hvilken rolle har medisiner i forebygging av PEP?

Generelt ble det konkludert med at ut fra tilgjengelig evidens er det svært få medikamenter som har en nytteeffekt i forhold til forebygging av PEP. Nitroglyserin har for mye bivirkninger og proteaseinhibitorer (Gabexate, Ulinastatin, Nafamostat mesylate) har ikke vist seg virkningsfulle i metaanalyser⁹. Det medikamentet som er best dokumentert med en signifikant effekt i forhold til å redusere PEP evaluert i metaanalyser er diklofenac eller indometacin rektalt før eller like etter ERCP¹⁰⁻¹². Det er også en nylig studie som støtter bruken av indometacin hos høyrisikopasienter¹³. De europeiske retningslinjene støtter bruk av denne profylaksen hos alle pasienter som får gjort ERCP¹⁴. Dette ble det uttrykt en viss skepsis til, men man var på vei også i USA til å innføre dette.

Kanskje den mest spennende nyheten for meg var forslaget om å gi aggressiv hydrering med Ringerlaktat hos pasienter der man hadde høy risiko for PEP¹⁵. Dette ville være i tråd med de retningslinjer som gjelder for hydrering av pasienter med akutt pankreatitt, der adekvat væsketilførsel har vist seg å ha betydning for prognosen. Det er i alle fall grunn til å studere dette nærmere.

Konklusjonen på symposiet

Den mest effektive metoden for å forebygge PEP er å velge rett pasient og identifisere risikofaktorer før ERCP. En sikker endoskopisk teknikk sammen med evt. pankreasstenting og rektalt NSAID hos høyrisikopasienter kan redusere insidensen av PEP ■

Referanser

1. Silveira ML, Seamon MJ, Porshinsky B, et al. Complications related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a comprehensive clinical review. J Gastrointest Liver Dis 2009;18:73-82.
2. Arata S, Takada T, Hirata K, et al. Post-ERCP pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2010;17:70-8.
3. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. N Engl J Med 1996;335:909-18.
4. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. Gastrointest Endosc 2001;54:425-34.
5. Disario JA, Freeman ML, Bjorkman DJ, et al. Endoscopic balloon dilation compared with sphincterotomy for extraction of bile duct stones. Gastroenterology 2004;127:1291-9.
6. Mazaki T, Masuda H, Takayama T. Prophylactic pancreatic stent

- placement and post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Endoscopy 2010;42:842-53.
7. Andriulli A, Forlano R, Napolitano G, et al. Pancreatic duct stents in the prophylaxis of pancreatic damage after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a systematic analysis of benefits and associated risks. Digestion 2007;75:156-63.
 8. Cheung J, Tsoi KK, Quan WL, et al. Guidewire versus conventional contrast cannulation of the common bile duct for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc 2009;70:1211-9.
 9. Seta T, Noguchi Y. Protease inhibitors for preventing complications associated with ERCP: an updated meta-analysis. Gastrointest Endosc 2011;73:700-706 e1-2.
 10. Zheng MH, Xia HH, Chen YP. Rectal administration of NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a complementary meta-analysis. Gut 2008;57:1632-3.

11. Dai HF, Wang XW, Zhao K. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2009;8:11-6.
12. Elmunzer BJ, Waijee AK, Elta GH, et al. A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis. Gut 2008;57:1262-7.
13. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. N Engl J Med 2012;366:1414-22.
14. Dumonceau JM, Andriulli A, Deviere J, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. Endoscopy 2010;42:503-15.
15. Buxbaum J, Yan A, Yeh K, et al. Aggressive hydration with lactated ringer's solution reduces pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:303-7 e1.

Screening for kolorektal kreft

av Kjetil Garborg og Øivind Holme

Screening for kolorektal kreft (CRC) brer om seg i den vestlige verden. Stadig flere land innfører screeningprogrammer, og de fleste velger en variant av immunologisk test for okkult blod i avføringen (FIT). Det er interessant å merke seg at ulike land bruker forskjellig argumentasjon for å velge sine cutoff-verdier for positiv test. Noen velger verdi ut fra en kost-nyttevurdering (Nederland) mens andre velger ut fra hvilken skopikapasitet landet har (Storbritannia).



Kjetil Garborg



Øivind Holme

deteksjon av disse polyppene ikke var bedre enn 5,1 %. Til sammenligning var DNA-testing av samme feces i stand til å identifisere 42,2 % av polyppene, ikke særlig bra det heller, men studien understreker at FIT er ubrukelig for deteksjon av SSA/P.

Erichsen og medarbeidere presenterte data fra en retrospektiv dansk studie der odds for metakron CRC hos pasienter med SSA/P ble sammenlignet med kontroller med konvensjonelle adenomer. Oddsratio for CRC var 1,34 (95% CI 0,92-1,95) i SSA/P gruppen sammenlignet med adenomgruppen, hvilket indikerer at risikoen for CRC hos pasienter med SSA/P er på linje med adenompasienter. Imidlertid skilte ikke studien mellom avanserte og ikke-avanserte adenomer, og median tid til CRC i de ulike polyppgruppene ble ikke presentert, slik at vi ikke ble klokere med hensyn til hvordan pasienter med SSA/P skal følges opp. David Lieberman, første-forfatteren bak de amerikanske post-polypektomi-retningslinjene fra 2012, oppsummerte kunnskapen om SSA/P og konkluderte med at vi vet svært lite om disse polyppene, men anbefalte et føre var-prinsipp om fjerning av alle polyppene og oppfølging med 1-3 års intervaller.

Overvåkning av pasienter med tidligere polyppfunn opptar omtrent 25 % av koloskopikapasiteten i både Europa og USA, men lite vites om adenomers naturlige utvikling. Otake og medarbeidere presenterte data fra en interessant observasjonsstudie fra Tokyo der endepunktet var kumulativ insidens av avansert neoplasia (avanserte adenomer og CRC). Personer uten

polyppfunn ved screeningkoloskopi (n=2103) ble sammenlignet med en tilsvarende gruppe personer med adenomer < 5 mm (n=713) som ikke ble fjernet (diagnose stilt ved optisk biopsi). Etter 60 mnd. oppfølgningstid var insidensen av avansert neoplasia 1,8 % i gruppen med normal screeningundersøkelse, 2,0 % hos dem med 1-2 adenomer og 10,7 % i gruppen med 3 eller flere små adenomer. Resultatet er i tråd med tidligere litteratur som indikerer at personer med små og få tubulære adenomer utgjør en lavrisikogruppe for senere neoplasiutvikling som ikke behøver koloskopikontroller.

I USA har koloskopi lenge vært den dominerende screeningmetoden, og med ledsagende polyppkontroller har dette utgjort om lag 50 % av inntektsgrunnlaget for gastroenterologer. På tross av få store nyheter innen feltet var det mange foredrag med fokus på koloskopiscreening. I sesjoner som "Colonoscopy under attack: What now?" og "Colonoscopy: Proving our value" kunne vi høre at den nye finansieringsmodellen populært kalt Obamacare kan få stor betydning for amerikanske gastroenterologer. Spesielt en kraftig økning i bruken av propofol administrert av anestesipersonell har medført store kostnader, og debatten om kostnader versus nytte ved koloskopiscreening, og om koloskopi versus ikke-invasive tester, er revitalisert.

Kort oppsummert var det lite nytt i screening-fagfeltet. Behovet for mer forskning på betydningen av SSA/P er stort ■

Inflammatorisk tarmsykdom

Av Stephan Brackmann

Nyttig var en forelesning om aldersrelatert risiko for lymfomutvikling ved azatioprin kombinert med biologisk behandling versus monoterapi med biologisk behandling alene. Frank Scott et al har estimert risikoen for non-Hodgkins lymfom (NHL) og hepatosplenisk T-cellelymfom (HSTCL) i forhold til kvalitets-leveår (QALYs) i en Markovs-model på grunnlag av SONIC, GAIN, CHARM, og CESAME



samt SEER-registeret. I en alder mellom 35 og 65 kom kombinasjonsbehandlingen best ut, mens for personer >65 år og helt sikkert ved en alder >75 år er monoterapi den mest gunstige strategien pga. økende risiko for NHL og NHL-relatert mortalitet ved kombinasjonsterapi. Kombinasjonsterapi hos unge menn (<25 år) førte i denne modellen til flere dødsfall sekundært til HSTCL, uten å heve QALY tilstrekkelig, slik at kombinasjonsterapi i denne pasientgruppen må overveies nøye.

Risikoen for dysplasi og cancer i colonstenoser ved IBD ble omtalt som et bidrag fra GETAID-studien. Av 123 IBD-pasienter som ble operert for kolonstrikturer, hadde 3 % dysplasi eller cancer.

Xavier Roblin et al. presenterte en prospektiv studie

som undersøkte den kliniske betydning av bunnkonsentrasjon av adalimumab (ADA) og antistoffitter (AAA) ved førstegangs residiv hos ADA primærrespondere (82 pasienter, 55 % Crohns sykdom).

Lav ADA-bunnkonsentrasjon i serum (ADA>4,9 µg/mL) uten AAA viste seg å være sterkt prediktiv for klinisk respons ved optimalisering av ADA-behandlingen. Lav ADA-bunnkonsentrasjon med påvisbare AAA derimot var assosiert med manglende effekt av en optimalisering av ADA-behandlingen, men bytte til infliksimab viste behandlingseffekt. Oppbluss av sykdomsaktivitet ved en ADA-bunnkonsentrasjon >4,9 µg/mL viste klinisk respons (både optimalisering av behandlingen og bytte til infliksimab) hos kun 10 % av pasientene, og bytte til annen behandling enn anti-TNF-hemmer (class switch) ble anbefalt ■

Irritabel tarm-syndrom (IBS)

av Per Farup

Det var fasinende å oppleve alt som ble presentert om IBS, mye var svært klinisk relevant.



En diagnostisk biomarkør for IBS er ønskelig. Michael Camilleri lanserte en biomarkør basert på en kombinasjon av colontransittid og 24-timers gallesyrer i feces med en diagnostisk nøyaktighet som angivelig var bedre enn noen annen biomarkør, AUC var 0,74 (ROC-kurve). Jeg synes markøren må være lite klinisk anvendelig. Markører relatert til tryptofan-metabolismen som er sentral i patogenesen for IBS, har vært foreslått. Tryptofan omdannes enten til serotonin og melatonin, eller til kynurenin og niacinamid. Tryptofan/kynurenin-ratio har vært brukt som biomarkør fordi omdannelsen til kynurenin synes å være vanligere hos personer med IBS (les mer om tryptofan i artikkelen av Berstad, Raa og Valeur i denne utgaven av NGF-nytt). Det ble presentert resultater som viste at tryptofan/betain- og tryptofan/melatonin-ratio kanskje er bedre biomarkører.

Gallesyreindusert diare, cøliaki, ikke-cøliaki glutensensitivitet, og mikroskopisk kolitt kan feilklassifiseres som IBS. Ikke-cøliaki glutensensitivitet fikk stor oppmerksomhet. Er det en egen sykdom, blir den over- eller underdiagnostisert, er det gluten eller er det andre hveteproteiner pasientene reagerer på, er bedringen på glutenfri kost bare en følge av at glutenfri kost er FODMAP-fattig? Spørsmålene var flere enn gode svar, men utelukkelse av mange organiske sykdommer (og ikke bare IBD og kreft) må gjøres før IBS-diagnosen stilles.

Den fekale mikrobiota var et stort og viktig tema. Er intestinal dysbiose en egen form for IBS eller kanskje en egen sykdom som krever en egen behandling? Det er uklart hva som er en normal mikrobiota, hva som karakteriserer mikrobiotaen hos personer med IBS, og hvordan mikrobiota eventuelt skal endres for å lindre symptomer. Tester for dysbiose ble presentert, men gjenombruddet manglet!

Immunapparatet er aktivert hos personer med IBS. Mye ble sagt om medfødt og ervervet immunitet og pro- og antiinflammatoriske cytokiner, og om sammenhengen mellom immunaktivering, kosten og mikrobiota. Kosten utløser symptomer og påvirker mikrobiota, men om symptomene skyldes en direkte effekt av maten på tarmen eller medieres

via endringer i mikrobiota forble ubesvart. Fordi immunapparatet er aktivert er behandling med antiinflammatoriske medikamenter nærliggende. To store randomiserte placebokontrollerte studier viste ingen effekt av mesalazin, men utelukket ikke effekt i undergrupper (flere typer IBS?).

FODMAP redusert kost er det viktigste terapeutiske fremskritt de siste årene, effekten ble bekreftet i flere studier. FODMAP er ikke årsak til IBS, men fremkaller symptomer hos disponerte personer. Virkningsmekanismen har man forestillinger om (se tidligere artikler i NGF-nytt), men mye er likevel ubesvart. Hvorfor har ikke alle nytte av en FODMAP-reduert kost? Skal alle ha samme FODMAP-reduerte kost, eller må den individualiseres? Trolig må den individualiseres. En studie viste at reaksjonen på fruktose og fruktaner varierte, noen pasienter tålte det ene og ikke det andre. Behandling (inkludert medikamenter) omtales i en egen artikkel.

Jeg sitter igjen med ny kunnskap og nye og interessante problemstillinger, men de store kliniske gjenombruddene fant jeg ikke. Men uten nye problemstillinger går ikke verden fremover ■

Mine inntrykk fra DDW 2014

av Helge L. Waldum

Årets DDW-møte bar preg av industriens fravær med redusert deltagelse (jeg hørte nedgang i antall delegater fra 20 til 15.000, altså en nedgang på 25 %). Videre var det få fra Norge, totalt sett skulle det være 20 stykker og pussig nok var 10 av disse fra Trondheim. Inntrykket var også at det var færre «abstracts». Videre var det påfallende at det relativt sett var mindre basalfagfokus enn tidligere, mens klinikk og opplæring av ferdigheter ble gitt større plass.



Av viktige ting som det ble fokusert mye på var de nye medikamentene mot hepatitt C-virus-infeksjon som muliggjør varig viruseradikasjon i løpet av noen få måneder og uten interferon i flere av kurene. Interferons bivirkninger har jo som kjent vært et stort problem.

Så vil jeg trekke fram budesonid-MMX tabletter i behandlingen av mild til moderat ulcerøs kolitt. Dette preparatet ga signifikant økt induksjon av remisjon sammenlignet med placebo. Preparatet er nå godkjent i USA for åtte ukers kurer. Jeg mener at det må være naturlig å starte behandlingen av mild til moderat ulcerøs kolitt med en kombinasjon av budesonid-MMX og 5-ASA, og siden MMX har en klar teoretisk fordel framfor andre «slow-release» formuleringer ville jeg også da starte med Mezavant, et preparat som jeg har hatt svært god erfaring med og som i min praksis har gitt remisjon der andre 5-ASA preparater har sviktet.

Ellers hadde jeg stor glede av et Helicobacter pylori (Hp)-symposium der Kuipers var moderator. Der var det først et innlegg om eradikasjonskurer der det ble trukket frem at det var liten utvikling av resistens mot ampicillin og tetracykliner, mens hovedproblemet var klaritromycin der det var en sterk økning i resistens i de landene som anvendte mye antibiotika, mens en i Skandinavia foreløpig så liten resistensutvikling. Deretter var det to innlegg som skulle balansere eventuelt positive og negative

effekter av Hp-infeksjon. David Graham hadde som tittel: "Why the only good H. pylori is a dead H. pylori", der han tilbakeviste at det var noen kausal sammenheng mellom fall i Hp-infeksjon og økning i prevalens av astma og obesitas. Jeg slutter meg til hans synspunkter her. Til slutt var det innlegg om forverrelse av atrofisk corpusgastritt hos Hp-positive pasienter ved PPI-behandling. Dette var jo først beskrevet av Kuipers, og det syntes nå å være akseptert selv om andre studier i Astra-regi ikke hadde kunnet vise dette. Vi publiserte i fjor en artikkel der vi viste at gastrinantagonisten netazepid beskyttet mot Hp-indusert gastritt. Det er mulig at mekanismen for forverrelse av gastritt i oksyntisk slimhinne under PPI-behandling er formidlet via hypergastrinemi, og da i så fall via for eksempel histamin frigjort fra ECL-cellen, den eneste celletypen der en med sikkerhet har påvist gastrinreseptor.

Dette var spredte inntrykk fra et stort møte. Forhåpentligvis vil DDW behold sin bredde og ikke ytterligere svekkes ■

Remicade og biotilsvarende infliksimab – tvillinger eller søskenbarn?

av Kristin Kaasen Jørgensen og Jørgen Jahnsen

Nor-Switch: en randomisert, dobbeltblind studie for å evaluere effekt og sikkerhet ved bytte fra Remicade til biotilsvarende Infliksimab hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom, inflammatorisk revmatisk leddsykdom og psoriasis.



Kristin Kaasen Jørgensen



Jørgen Jahnsen



sentasjon fra de tre relevante sykdomsområdene. Prosjektgruppen har et arbeidsutvalg med representanter fra alle tre fagfelt; professor Cato Mørk, NTNU (dermatologi), professor Tore K Kvien, Diakonhjemmet Sykehus (revmatologi) og professor Jørgen Jahnsen, AHUS (gastroenterologi). AHUS vil koordinere IBD-delen av studien der undertegnede (KKJ) fra høsten av er ansatt i postdoc-stilling som faglig koordinator.

Nor-Switch-studien

Målsetningen med studien er å undersøke effekt, sikkerhet og immunogenisitet ved skifte fra Remicade til Remsima. Norske, voksne pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom (gastrodelen av studien) som har stått på Remicade i minst 6 måneder kan vurderes for inklusjon. Sykdommen må imidlertid ha vært stabil uten doseendring av Remicade pga. aktivitet i tarmsykdommen de siste 6 måneder forut for inklusjonen.

Studien er designet som en dobbeltblind, kontrollert, non-inferiority studie hvor pasienter med pågående Remicade-behandling randomiseres 1:1 til fortsatt Remicade-behandling eller skifte til Remsima. Totalt 500 pasienter innenfor alle tre fagfelt planlegges inkludert og observasjonstiden er satt til 12 måneder. Hver deltakende avdeling vil bli kompensert for merarbeidet studien medfører og for de egenandeler pasientene normalt ville betalt i forbindelse med infusjonsbehandlingen. Det vil avholdes et nasjonalt oppstartsmøte på Gardermoen 10. september (og samtidig GCP-kurs) forut for oppstart av studien i oktober 2014 ■

Alle gastroavdelinger i Norge er velkommen til å delta i studien.

Kontakt oss gjerne på epost for ytterligere informasjon Kristin K Jørgensen krikjo@online.no Jørgen Jahnsen: jorgen.jahnsen@medisin.uio.no

Referanser:

1. Dörner T, Strand V, Castaneda-Hernandez G, et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2013;72:322-328.
2. Hlavaty T, Letkovsky J. Biosimilars in the therapy of inflammatory bowel diseases. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014;26:581-587.

Infliksimab har fra slutten av 1990-tallet vært i bruk som et biologisk sykdomsmodifiserende legemiddel ved IBD, inflammatoriske revmatiske sykdommer og psoriasis. Behandlingen med infliksimab og andre TNF-hemmere er svært effektiv, men også dyr; den årlige medikamentkostnaden pr. pasient ligger på ca. 100.000 kr i Norge. Dette gjør at bruken av disse midlene, globalt sett, er begrenset.

Fremstillingen av biologiske legemidler er komplisert, og det anses som umulig å frembringe helt identiske kopipreparater.^{1,2} Av denne grunn kalles disse kopiene biotilsvarende (og ikke generiske) medikamenter. Det er nå utviklet et biotilsvarende infliksimab kalt CT-P13 (Remsima, Inflektra). Dette stoffet har gjennomgått en grundig preklinisk testing og har vært sammenliknet med Remicade i to store randomiserte studier med behandling av revmatiske sykdommer. På bakgrunn av denne dokumentasjonen ble CT-P13 godkjent av de europeiske

legemiddelmyndighetene sommeren 2013 og senere godkjent også for bruk i Norge. Legemiddelet fikk samme indikasjonsområder som originalpreparatet Remicade, dvs. revmatoid artritt, ankyloserende spondyliitt, psoriasisartritt, psoriasis, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom.

I de nye LIS-anbefalingene har Remsima fått en pris som ligger 39 % lavere enn originalpreparatet Remicade. Ut fra et samfunnsøkonomisk perspektiv er det ønskelig å skifte pasienter fra Remicade til Remsima. Imidlertid anses ikke dette for trygt å utføre før effekter av et slikt bytte er evaluert i en formell studie. Derfor har man i statsbudsjettet for 2014 avsatt 20 millioner for å utføre en slik studie. Byttestudien er kalt "Nor-Switch", Helse Sør-Øst er gitt ansvar for utforming og gjennomføring av denne og har utpekt Diakonhjemmet Sykehus som koordinerende senter. Det er etablert et tverrfaglig og flerregional prosjektgruppe, også med brukerrepresen-

Humira «AbbVie»

Immunsuppressivt middel.

ATC-nr.: L04A B04

INJEKSJONS/VÆSKE, oppløsning 40 mg/0,8 ml: Hver ferdigfylt penn/sprøytet og hvert fettledags innhold: Adalimumab 40 mg, mannitol, sitronsyremonohydrat, natriumsulfat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfostfatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 80, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

Indikasjoner: *Rheumatoid artitt:* I kombinasjon med metotreksat: Behandling av moderat til alvorlig aktiv rheumatoid artitt hos voksne pasienter når responsen på andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler inkl. metotreksat ikke har vært tilstrekkelig. Behandling av alvorlig, aktiv og progredierende rheumatoid artitt hos voksne pasienter ikke tidligere er behandlet med metotreksat. *Adalimumab* kan gis som monoterapi ved intermitterende overflateleddssykdom hos voksne pasienter som har hatt en eller flere ledd angrepet i løpet av de siste tre månedene før diagnosen ble stilt seg å redusere progresjonshastigheten av den strukturelle leddsdegradasjonen målt ved røntgenundersøkelser, og å forbedre den fysiske funksjon. *Polyartikulær juvenil idiopatisk artitt:* I kombinasjon med metotreksat: Behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artitt hos barn og ungdom 2-17 år som har respondert tilstrekkelig på et eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Adalimumab kan gis som monoterapi i tillegg til interneranse mot metotreksat eller når fortsettelse av behandling med metotreksat ikke er hensiktsmessig. Adalimumab er ikke studert hos barn <2 år. *Psoriasisartritt:* Behandling av aktiv og progredierende psoriasis artritt hos voksne når responsen på tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler ikke har vært tilfredsstillende. Adalimumab har vist å redusere progresjonshastighet av perifer leddskade, målt ved røntgen, hos pasienter med polyartikulære, symmetriske undergrupper av sykdommen, og å forbedre fysiske funksjon. *Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt):* Behandling av voksne med alvorlig aktiv Bekhterevs sykdom som har respondert tilstrekkelig på konvensjonell terapi. *Aksial spondylartritt uten radiografisk bekrefteelse på ankyloserende spondylitt:* Behandling av voksne med alvorlig aksial spondylartritt uten radiografisk bekrefteelse på ankyloserende spondylitt, men med objektive tegn på inflammasjon vist ut ifra CRP og/eller MRI, som har respondert tilstrekkelig eller er intolerante overfor NSAIDs. *Crohns sykdom:* Behandling av moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom hos voksne pasienter som ikke har respondert på en fullstendig og kortvarig behandling med systemiske kortikosteroider eller som har hatt tilbakefall etter avsluttet behandling med systemiske kortikosteroider i slik behandling. *Pediatrisk Crohns sykdom:* Behandling av alvorlig aktiv Crohns sykdom hos pediatriske pasienter (6-17 år) som har respondert tilstrekkelig på konvensjonell terapi inkl. primær ernæringsterapi, et kortikosteroid og et immnunmodulerende legemiddel, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger. *Ulcus colic:* Behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos voksne som har hatt tilstrekkelig respons på konvensjonell behandling, inkl. kortikosteroider og 6-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA), eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger. *Psoriasis:* Behandling av moderat til alvorlig kronisk plakpsoriasis hos voksne pasienter som ikke har respondert på eller har kontraindikasjon til, eller er intolerante overfor andre systemiske terapier, inkl. ikkisorpor, metotreksat eller PUVA.

Dosering: For å bedre sparsomheten av biologiske legemidler, skal handelsnavn og batchnummer registreres tydelig. Under behandling med adalimumab bør annen samtidig terapi (f.eks. kortikosteroider og/eller immunmodulerende midler) være optimalisert. Doseopphold kan være nødvendig, f.eks. før operasjon eller hvis alvorlige infeksjoner oppstår. Gjennopptak av behandling etter et opphold på 70 dager eller lenger vil føre til kliniske responser og sikkerhetsprofil som for oppholdet. **Rheumatoid artritt:** **Voksne:** Anbefalt dose er 40 mg gitt hver 2. uke. Det bør fortsettes med metotreksat under behandling med adalimumab. Under monoterapi, kan noen pasienter som opplever redusert respons på preparatet ha nytte av en doseøkning til adalimumab 40 mg hver uke. **Psoriasisartritt, Bekkتهvres sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten radiografisk bekrefteelse på ankyloserende spondylitt:** **Voksne:** Anbefalt dose er 40 mg gitt hver 2. uke. **Crohns sykdom:** **Voksne:** Anbefalt injuksjonsregime er 80 mg initialt (ved uke 0) etterfulgt av 40 mg fra uke 2. Ved behov for rask behandlingsrespons kan følgende doseringsregime brukes: 160 mg i uke 0 (dosen kan gis som 4 injeksjoner i løpet av 1 dag eller 2 injeksjoner pr. dag i 2 påfølgende dager), og 80 mg i uke 2. Risikoen for bivirkninger er høyere ved sistnevnte doseringsregime. Anbefalt dose etter injuksjonsbehandling er 40 mg hver 2. uke. I løpet av vedlikeholdsbehandling kan kortikosteroider gradvis seponeres iht. kliniske retningslinjer. Enkelte pasienter som opplever redusert respons kan ha nytte av en økning i doseringsfrekvens til adalimumab 40 mg hver uke. **Pediatrisk Crohns sykdom:** **Barn ≥10 år:** Anbefalt injuksjonsregime er 80 mg initialt (ved uke 0) etterfulgt av 40 mg hver 2. uke. Ved behov for hurtig respons, 80 mg ved uke 0 (dosen kan administreres som 2 injeksjoner i løpet av 1 dag), etterfulgt av 40 mg ved uke 2. Risikoen for bivirkninger kan øke ved bruk av høyere injuksjonsdoser. Etter injuksjonsbehandling er anbefalt dose 20 mg annenhver uke. Noen pasienter som opplever utilstrekkelig respons kan dra nytte av økt doseringsfrekvens til 40 mg hver 2. uke. **Barn ≥4 kg:** Anbefalt injuksjonsregime er 80 mg ved uke 0, etterfulgt av 40 mg ved uke 2. Ved behov for hurtig respons: 160 mg ved uke 0 (dosen kan administreres som 4 injeksjoner på 1 dag eller som 2 injeksjoner daglig på 2 påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg ved uke 2. Risikoen for bivirkninger kan øke ved bruk av høyere injuksjonsdoser. Etter injuksjonsbehandling er anbefalt dose 40 mg annenhver uke. Noen pasienter som opplever utilstrekkelig respons kan dra nytte av økt doseringsfrekvens til 40 mg ugentlig. **Fortsatt behandling hos pasienter som ikke responderer innen uke 12, bør vurderes nøye. Uceracis tabletter:** **Voksne:** Anbefalt injuksjonsregime er 160 mg ved uke 0 (dosen kan gis som 4 injeksjoner i løpet av 1 dag eller som 2 injeksjoner pr. dag i 2 påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg ved uke 2. Etter injuksjon er anbefalt dose 40 mg hver 2. uke. I løpet av vedlikeholdsbehandling kan kortikosteroider gradvis seponeres iht. kliniske retningslinjer. Enkelte pasienter som opplever en reduksjon i respons, kan ha nytte av en økning i doseringsfrekvens til adalimumab 40 mg hver uke. Tilgjengelige data tyder på at all klinisk respons vanligvis oppnås innen 2-8 uers behandling. Behandling bør fortsettes til pasienter som ikke responderer i løpet av denne tiden. **Psoriasis:** **Voksne:** Anbefalt dose er initialt 80 mg etterfulgt av 40 mg etter 1 uke, og deretter 40 mg hver 2. uke. Behandling over 16 uker bør nøye overveies hos pasienter som ikke responderer innen denne perioden. **Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt:** **Barn 2-12 år:** Anbefalt dose 24 mg/m² kroppsoverflate til maks. 20 mg (for barn 2-4 år) og til maks. 40 mg (for barn 4-12 år) hver 2. uke. Injeksjonsvolumet velges basert på pasientens høyde og vekt:

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

Ungdom 13-17 år: 1 dose på 40 mg hver 2. uke, uavhengig av kroppsoverflate. Klinisk respons oppnås vanligvis innen 12 uker. Fortsettelse av behandlingen hos pasienter som ikke responderer innen denne perioden bør vurderes nøye. **Spesielle pasientgrupper:** **Nedsatt lever- og nyrefunksjon:** Erfaring mangler. **Eldre:** Dosejustering er ikke nødvendig. **Administrering:** S.c. injeksjon.

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

Forsiktighetsregler: Pasienter som tar TNF-antagonister er mer mottagelige for alvorlige infeksjoner. Nedsluttet lungefunksjon kan øke risikoen for infeksjoner. Derfor må pasienter overvåkes nøye med henblikk på mulige infeksjoner, deriblant tuberkulose, før, under og etter behandling med adalimumab. Da eliminering av adalimumab kan ta opptil 4 måneder, bør overvåking fortsette ut denne perioden. Behandling bør ikke innledes hos pasienter med aktive infeksjoner, inkl. kroniske eller lokaliserte infeksjoner, før infeksjonene er under kontroll. Hos pasienter som har vært utsatt for tuberkulose eller har reist i områder hvor det er høy risiko for tuberkulose eller endemiske mykoser, som histoplasmosis, koksiidiomykose eller blastomycose, skal nytte og risiko avveies før start av behandlingen. Pasienter som utvikler en ny infeksjon i løpet av behandlingen bør overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisering. Dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis bør adalimumab avsluttes og passende behandling med antimikrobiell eller annen sykdomslegemiddel startes inntil infeksjonen er under kontroll. Pasienter med aktive infeksjoner bør overvåkes nøye under behandling med adalimumab. Pasienter med gjentatte infeksjoner eller som har underliggende lidelser som predisponerer for infeksjoner, inkl. samtidig bruk av immunsuppressive legemidler. Alvorlige infeksjoner, inkl. sepsis, pga. bakterielle, mykobakterielle, invasive sopp-, parasitt-, virus- og andre opportunistiske infeksjoner, som listeriose, legionellose og pneumocystose er rapportert.

Andre alvorlige infeksjoner inkl. pneumoni, pyelonefritt, septisk artritt og septikemi er sett i kliniske studier. Sykeshusinnleggelse eller tilfalte følger assosiert med infeksjoner er rapportert. Tilfeller av tuberkulose er rapportert, inkl. reaktivert og nyoppstått tuberkulose. Tuberkulosestilfellerne var pulmonale og ekstrapulmonale, dvs. disseminerte. Alle pasienter må vurderes med henblikk på både aktiv eller inaktiv (latent) tuberkuløs infeksjon før adalimumabbehandling innledes. Evalueringen bør omfatte en detaljert medisinsk vurdering av pasientens tidligere historie med tuberkulose eller mulig tidligere eksponering for mennesker med aktiv tuberkulose, samt tidligere og/eller pågående immunsuppressiv behandling. Passende screeningtester (dvs. tuberkulin hudprøve og tuberkulinsputtreaksjontest) bør gjennomføres. Forskrivende lege bør være oppmerksom på risikoen for falske negative resultater av tuberkulintest, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller har immunsitt. Behandling skal ikke innleides ved diagnostisert aktiv tuberkulose. Hvis latent tuberkulose mistenkes, bør lege, eksport på tuberkulose, konsulteres. Hvis latent tuberkulose diagnostiseres må passende tuberkulose profylaksebehandling startes, før behandling med adalimumab begynner og iht. lokale retningslinjer. Bruk av tuberkulose profylaksebehandling bør også vurderes før oppstart med adalimumab hos pasienter med flere eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose, til tross for negativ tuberkulostest, og hos pasienter med en tidligere historie med latent eller aktiv tuberkulose hvorav tilstrekkelig behandling ikke kan bekreftes. Tilfeller av reaktivert tuberkulose har hendt til tross for tuberkulosestest og profylaksebehandling. Noen pasienter med vellykket behandling for aktiv tuberkulose, har igjen utviklet tuberkulose under behandling med adalimumab. Pasienten bør instrueres til å oppsøke medisinsk hjelp ved tegn/symptomer på

berkules infektion (f.eks. v. værende hoste, vektapp, lavgradig feber, slapphet) under eller efter adalimumabbehandling. Opportunistiske infektioner, inkl. invasive soppinkolonier er observeret hos patienter som behandles med adalimumab. Disse infektionerne er ikke konsekvent blit gjenkjent hos patienter som tar TNF-antagonister, noe som har ført til forsikleringer av hensiktsmessig behandling, noen ganger med fatale følger. Hos patienter som utvikler symptomer som feber, malaise, vektapp, svette, hoste, dyspné og/eller lungef infiltrat eller andre alvorlige og systemiske sykdommer med eller uten samtidig sjokk, bør en invasiv soppinkolon mistenkes og behandling med adalimumab avbrytes omgående. Reaktivering av hepatitt B har forekommet hos patienter som behandles med TNF-antagonister, og som er virusskare bærere av virust HBe, overflateantigen positive. Noen tilfeller var fatale. Hos pasienter med HBV-infeksjon anbefales en konsultasjon med spesialist i behandling av pasienter med hepatitt B for hepatitt B-infeksjon. anbefales å konsultere et legemiddelkontrollert behandlingsprogram for hepatitt B. HBV-bærere som krever behandling med adalimumab bør overvåkes nøye mht. sykdomstegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandlingen, og flere måneder etter avsluttet behandling. Adalimumab bør seponeres hos patienter som utvikler HBV-reaktivering og effektiv antiviralterapi med passende støttebehandling bør startes. TNF-antagonister er i sjeldne tilfeller stått i sammenheng med oppblussing eller forverring av kliniske symptomer og/eller radiografisk indikasjon på demyeliniserende sykdom i sentralnervestystemet, inkl. multiplere sklerose og optikusnevritt, og perifer demyeliniserende sykdom, inkl. Guillain-Barré syndrom. Forskrivende lege bør utvise varsomhet ved bruk til patienter med tidligere eksisterende eller nylig oppståtte demyeliniserende sykdommer i sentralnervestystemet/perifer neryvestystem. Mulig risiko for utvikling av lymfomer, leukemi og andre maligniteter kan ikke utelukkes. Sjeldne tilfeller av hepatosplenisk T-cellymfom hos patienter behandlet med adalimumab er identifisert. Denne sjeldne typen av T-cellymfom har meget aggressiv sykdomsforløp og er vanligvis fatal. Den potensielle risikoen ved samtidig bruk av azatioprin eller 6-merkaptopurin og adalimumab bør vurderes nøye. Alle pasienter, særlig de med en tidligere omfattende immunsuppressiv terapi eller psoriasispatienter med en tidligere PUVA-behandling, bør undersøkes for nærvær av ikke-melanom hudkreft, før eller under behandling med adalimumab. Melanom og merkelcellekarsinom er rapportert hos patienter behandlet med TNF-antagonister, inkl. adalimumab. TNF-antagonister skal brukes med forsiktighet til KOLS-pasienter og storrykørrer med økt risiko for maligniteter, f.eks. risiko for maligniteter. Alle pasienter med utvires koltitt som har økt risiko for dysplasi eller kolonkarsinom, bør overvåkes for tidlig utvikling av utvires koltitt eller primær skleroserende kolitt, eller har en forhistorie med dysplasi eller kolonkarsinom, bør regelmessig screenes for dysplasi før terapi initieres, og gjennom hele sykdomsforløpet. Evalueringen skal omfatte koloskopi og biopsi etter lokale anbefalinger. Sjeldne tilfeller av pancytopeni inkl. aplastisk anemi er rapportert med TNF-antagonister. Alle pasienter bør rådes til å øyeblikkelig søke medisinsk hjelp hvis de utvikler tegn og symptomer på blodsykaskier (f.eks. vedvarende feber, blodtredelser, blødninger, blekhet) under behandling med adalimumab. Seponering av behandling med adalimumab bør vurderes hos patienter med bekreftet signifikante hematologiske abnormiteter. Samtidig administrering av levende vaksiner anbefales ikke, da data mangler. Det anbefales, hvis mulig, at pediatriske pasienter vaksineres i tråd med gjeldende vaksinasjonsveiledninger før behandling startes. Pasienter som behandles med adalimumab kan få kombinerte vaksinasjoner, med unntak av levende vaksiner. Administrering av levende vaksiner til spedbarn eksponert for adalimumab intrauterint anbefales ikke før 5 måneder etter morens siste injeksjon med adalimumab under graviditeten. Ved samtidig bruk av en TNF-antagonist har det vært observert forverret kongestiv hjertesvikt og økt mortalitet pga. kongestiv hjertesvikt. Det bør utvises varsomhet ved bruk av adalimumab hos patienter med lett eller moderat kongestiv hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Behandlingen skal seponeres hos patienter som utvikler nye eller forverrede symptomer på kongestiv hjertesvikt. Videre behandling med adalimumab skal stoppes dersom patienten utvikler symptomer på lupuslignende syndrom og er positiv for antistoffer mot dobbeltkjedet DNA. Alvorlige infeksjoner er observert ved samtidig bruk av anakina og etanercept (TNF-antagonist), uten å gi tilleggs effekt sammenlignet med hver av de to medisinene alene. Dette gjelder også ved samtidig bruk av anakina og infliximab (TNF-antagonist). Kombinasjonen av adalimumab og anakina anbefales derfor ikke. Samtidig administrering av adalimumab med andre biologiske DMARDs (f.eks. anakina og abatacept) eller andre TNF-antagonister anbefales ikke basert på mulig økt risiko for infeksjoner, inkl. alvorlige infeksjoner og andre potensielle farmakologiske interaksjoner. Begrenset erfaring med kirurgiske inngrep hos patienter behandlet med adalimumab. Under operasjon skal patienten følges nøye opp mht. infeksjoner, og nødvendige tiltak må iverksettes. Manglende respons på behandling av Crohns sykdom kan indikere en vedvarende fibrotisk striktur som kan kreve kirurgisk behandling. Alvorlige infeksjoner forekommer oftere hos patienter >65 år behandlet med adalimumab enn hos patienter <65 år. Noen av dem fatale. Man skal være særlig oppmerksom på risiko for infeksjoner ved behandling av eldre.

Graviditet, amning og fertilitet: Graviditet: Bruk under graviditet anbefales ikke. Kvinner i førti år eller anbefales starte å benytte sikret prevensjon under og i minst 5 måneder etter siste behandling. Amning: Overgang til morsmelk er ukjent. Amning skal unngås i minst 5 måneder etter siste behandling. Fertilitet: Ukjent. Ingen data tilgjengelig.

Bivirkninger: Svært vanlig ($\geq 10\%$): Blod/lymfe: Leukopeni (inkl. nøytropon og agranulocytose), anemi.
Gastrointestinale: Abdominal smerte, kvalme, oppkast. Hud: Utsettelse (inkl. eksfoliativ utsettelse). Infeksjoner:
Lufteinnefeksijs (inkl. nedre og øvre lufteinnefeksjon, lungebetennelse, sinusitt, faryngitt, nasofaryngitt og herpesvirus pneumoniae). Lever/galle: Stigning i leverenzymer. Muskel-skjelettsystemet: Smerte i skjelett og muskulatur.
Neurologiske: Hodepine. Stoffskifte/emæringer: Lipideknipe. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkl. erytem).

Vanlig ($1\% \text{ til } <10\%$): Blod/lymfe: Trombocytopeni, leukocytose. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning,
dyspepsi, refluksesophageal (GERD), Sjögrens syndrom. Hjerte/kar: Takykardi, hypertensjon, flushing, hematomer.
Hud: Forverring eller nytt utslett som psoriasis (inkl. palmoplantar pustular psoriasis), pruritus, urticaria, blåmerker
(inkl. purpura), sår, smerter (inkl. akutt myokardisk infarkt), hudreaksjoner, hyperhidrose, herpes zoster, hirsutisme,
allergier (inkl. allergibehandling alle). Infeksjoner: Systemiske infeksjoner (inkl. blodforgiftning, candidiasis og
influenza), intestinale infeksjoner (inkl. viral gastroenteritt), hud- og bløtvevsinfeksjoner (inkl. paronyki, cellulitt,
impetigo, nekrotiserende fasciitt og Herpes zostër), oreinfeksjoner, orale infeksjoner (inkl. Herpes simplex, oral herpes,
taninnekkeffekt), infeksjoner i reproduktionsorgan (inkl. vulvovaginal soppinkese), urinveisinfeksjoner (inkl.
pyelonefritt), soppinkeseinfeksjoner, ledelinfeinfeksjoner. Lufteveje: Hoste, astma, dyspné. Muskel-skjelettsystemet:
Muskelspasmer (inkl. forhøyet kreatinfosfokinase i blod), Neurologiske: Parestesier (inkl. hypoestesi), migræne,
kompresjon av nervener. Nyre/urinveier: Hematuri, nedsatt nyrefunksjon. Stoffskifte/emæringer: Hypokalsemi, forhøyet
ureadrytt, unormale naturniumverdier i blod, hypokalsemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering. Vulster/cyster:
Godartet svulst, hudkrft uordnet melanom (inkl. Basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom). Undersøkelses:
Koagulasjons- og blødningsforstyrrelser (inkl. forlenget aktivering partiell tromboplastinid), positiv test på autoantistoff
(inkl. dobbeltkjedet DNA), forhøyet laktatdehydrogenase i blod). Øre: Svimelhet, øye: Syndroforskyrning, konjunktivitt,
blåflekk, hevelse i øye. Ører: Brystsmerte, ødem, svekket tilhening, pyrexia. Mindre vanlig ($>1\%$ til $<10\%$)
Blod/lymfe: Idiopatisk trombosytenfri purpura. Gastrointestinale: Pankreattett, dysfagi, aniksidendrom. Hjerte/
kar: Arytmie, kongestiv hjertesvikt, hjerteinfarkt, vaskulær arteriell okklusjon, tromboflebit, aortaaneurisme. Hud:
Nattesvette, arrdannelse. Immunsystemet: Sarkoidose. Infeksjoner: Opportunistiske infeksjoner og tuberkulose (inkl.
koeksidimykotose, histoplasmosse og mycobactrium avium kompleks-infeksjon), neurologiske infeksjoner (inkl. virale
meningitid), øyneinfeksjoner, bakterieinfeksjoner, divertikulitt. Kjønnsorganer/byrst: Erektile dysfunksjon. Lever/galle:
Koleliscytt og kolelitiasis, hepatisk steatoze, forhøyet bilirubin i blod. Luftevej: Kronisk obstruktiv lungesydom,
interstitiell lungesydom, pneumonitt, lungemboli, pleuravæske. Muskel-skjelettsystemet: Rabdomyolyse,
systemisk lupus erythematosus. Neurologiske: Tremor, cerebrovasculær sykdom, nevropati. Nyre/urinveier:
Nykturi. Psykiske: Humørforandringer (inkl. depresjon), angst, søvnsløshet. Stoffskifte/emæringer: Dehydrering.
Vulster/cyster: Lymfom, solid organneplasma (inkl. blyertskrft, svult i lunge, svult i skjoldkirtel), melanom.
Svulst/dannelse, øresvikt, Diplopi, Øvrige: Infeksjoner, Sjeldent ($>1\%$ til $<10\%$) (inkl. sjeldnere): Parapneumoni.
Gastrointestinale: Intestinal perforasjon, Hjerter/kar: Myokardisk infarkt, Erytheme multiforme. Stevens-Johnsons
syndrom, angioedem, kutan vaskulitt. Immunsystemet: Anafylaksi. Levere: Hepattitt, reaktivisering av hepattitt
B, autoimmune hepattitt. Luftevej: Lungfibrose. Neurologiske: Multipple sklerose, demyelineringsforstyrrelser
(f.eks. optisk neuritt, Guillain-Barrés syndrom). Muskel-skjelettsystemet: Lupuslignende syndrom. Vulster/cyster:
Leukemi. Etter markedsføring: Hud: Forverring av dermatomyositt symptomer. Lever/galle: Leversvikt samt mindre
alvorlige leversviktssymptomer som kan oppstå før leversvikt, f.eks. hepattitt inkl. autoimmune hepattitt. Vulster/cyster:
Hepatosisliposa T-cellymfom (HSTCL), Merkelcellkarsinom (nevrodoktrin hudkarsinom). Oppsummering av
sikkerhetsprofilen: De mest vanlige rapporterte bivirkninger er infeksjoner (som nasofaryngitt, øvre lufteinnefeksjon
og sinusitt), reaksjoner på injeksjonsstedet (erytem, kløe, blødning, smerte eller hevelse), hodepine og smerte i
skjelett og muskulatur. Alvorlige bivirkninger er rapportert. TNF-antagonister påvirker immunsystemet og kan påvirke
kroppens forsvar mot infeksjon og kreft. Fatale og livtruende bivirkninger (inkl. sepsis, opportunistiske infeksjoner
og TB), HIV-reaktivering og forskjellige maligniteter (inkl. leukemi, lymfom, HSTCL og merkelcellkarsinom) er
rapportert. Alvorlige hematologiske, neurologiske og autoimmune reaksjoner er rapportert (inkl. sjeldne tilfeller av
pancytopeni, aplastisk anemi, sentrale og perifere demyeliniseringsforstyrrelser og tilfeller av lupus, lupusrelaterede
tilstander og Stevens-Johnsons syndrom).

Overdosering/Forgiftning: Dosebegrebene toksicitet er ikke observeret. Højeste doseringsniveau som har været undersøgt er multiple intravenøse doser på 10 mg/kg. Se Giftinformationsens anbefaling L04A B04 side d.

Egenskaber: *Klassifisering:* Selektiv immunsuppressiv middel. Adalimumab er et rekombinant humant monoklonalt antistof. *Virkningsmekanisme:* Binder seg specifikt til TNF og neutraliserer TNFs biologiske funktion ved å blokkere interaksjonen med TNF-reseptorene p55 og p75 på celloverflaten. Modulerer også biologiske responser som indueres eller reguleres av TNF, deriblant endringer i mengden av adhesjonsmolekyler som er ansvarlig for leukocyttmigrasjonen (ELAM, VCAM-1 og ICAM-1). *Fordeling:* Distribusjonsvolum: 5-6 liter.

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Må ikke fryses. Hver ferdigfylte penn/sprøyte kan oppbevares ved temperaturer opptil maks. 25°C for en periode på opptil 14 dager, og kastes hvis den ikke brukes innen 14 dager.

Andre opplysninger: Levers både i ferdigfylte pinner og ferdigfylte sprøyter klare for bruk samt i hetteglass. 40 mg ferdigfylt penn og 40 mg ferdigfylt sprøyte er tilgjengelig for pasienter for administrering av 1 full 40 mg dose. 40 mg pediatrik hetteglass er tilgjengelig for administrering av dose mindre enn 40 mg. Inneholder ikke konserveringsmidler.

Pakninger og priser: 2 x 0,8 ml (ferdigfylt penn og injeksjonstørk i blister) kr 9.372,-. 2 x 0,8 ml (ferdigfylt sprøyte + injeksjonstørk i blister) kr 9.372,-. 2 x 0,8 ml (hetteglass + 1 steril injeksjonssprøyte, 1 nål, 1 hetteglassadapter og 2 injeksjonstørk) kr 9.372,-.

Sist endret: 25.04.2014



HVA TROR DU PASIENTEN MED IBD FORETREKKER?



NOHUMG140104(1).THAU

©2014 AbbVie AS • Postboks 1 • 1330 Fornebu • Tlf: 67 81 80 00 • Mai 2014

abbvie

abbvie

Hepatitis C - Nyt fra EASL 2014

av Arne Eskesen, Akershus Universitetssykehus

Vi befinner os i disse tider midt i et paradigmeskifte i behandlingen af hepatitis C med gradvis overgang til helt interferon-fri (IFN-fri) behandling. På den 49. europæiske leverkongres i London i april i år blev der præsenteret hele 7 IFN-fri fase 3-studier med direkte virkende antivirale medikamenter (DAAs) med eller uten ribavirin (RBV). Resultaterne er meget imponerende og bekræfter fundene fra de tilsvarende fase 2-studier med sustained viral response 12 uger efter avsluttet behandling (SVR₁₂) stort set over 90-95 % og uafhængig af kendte negative prediktorer som etableret cirrose, tidligere behandlingsrespons og *IL-28B*. Der er foreløpig heller ikke dukket uventede alvorlige bivirkninger op. Det er dog vigtigt at bemærke at samtlige 7 studier kun omfatter patienter med genotype 1 (GT1). For genotype 3 (GT3), som halvdelen af patienterne i Norge med kronisk hepatitis C er smittet med, foreligger langt færre data og på kongressen blev der kun præsenteret to mindre fase 2-studier.

I dette referat gennemgås de viktigste nye IFN-frie studier.

Tabel 1 viser inndelingen av DAAs ud fra virkningsmekanisme.

Genotype 1
3 DAAs + RBV
ABT 450/r + Ombitasvir + Dasabuvir + RBV
Denne kombination fra Abbvie er undersøgt i 6 fase 3-studier hvoraf 3 ble publisert på EASL. Tolv ugers behandling af 631 behandlingsnaive (SAPPHIRE-I) og 394 behandlingserfarne (SAPPHIRE-II) patienter uden cirrose resulterede i SVR₁₂ på hhv 95 og 96 % (1-4). I SAPPHIRE-II var SVR₁₂ helt uafhængig af tidligere behandlingsrespons. TURQUOISE-II-studiet omfattet i alt 380 DAA-naive patienter med kompensert cirrose randomiseret til 12 eller 24

ugers behandling. Der var ingen signifikant forskel mellem de 2 grupper med SVR₁₂ på hhv 93 % og 96 % også her uafhængig af tidligere behandlingsrespons (5,6).

Det er ikke helt klart hvor viktig RBV er for dette Abbvie-regime. I Pearl-III-studiet blev 419 behandlingsnaive patienter uden cirrose med GT1b randomiseret til 12 ugers behandling med eller uden RBV med SVR på 99 % i begge grupper (7). For genotype 1a derimod (PEARL-IV med 305 pasienter) var SVR₁₂ lidt lavere uten RBV end med, hhv 90 % vs 97 % (7). Der foreligger endnu ingen data for patienter med cirrose uten RBV.

2 DAAs +/- RBV
Sofosbuvir + Ledipasvir +/- RBV.
I ION-1-studiet ble 865 behandlingsnaive patienter, hvoraf ca 15 % havde cirrose, randomiseret til 12 eller 24 ugers behandling med denne kombination fra Gilead med eller uden RBV (8,9). For hele gruppen var SVR 98 %. Tolv uger uden RBV var lige så effektivt som 24 uger med RBV.

For behandlingsnaive patienter uden cirrose kan behandlingsvarigheten kortes yderligere i det man i ION-3-studiet med 647 patienter viste at 8 uger med sofosbuvir + ledipasvir uden RBV er lige så effektivt som 12 uger med SVR på 94 % (10,11). Ved yderligere reduktion til 6 uger i et tidligere fase 2-studium (ELECTRON) falt SVR til 68 %, så 8 uger ser ud til at være nedre grænse med denne kombination (12). I ION-2 ble 440 behandlingserfarne patienter, hvoraf 20 % havde cirrose, 45 % var non-respondere og ca 50 % tidligere behandlet med proteasehæmmer randomiseret til 12 eller 24 ugers behandling (13,14). Kort behandling var lige så effektiv som lang behandling med SVR₁₂ for hele gruppen på 95 % dog litt lavere for 12 uger i

subgruppen med cirrose (82 % vs 100 %).

Simeprevir + Sofosbuvir +/- RBV.
Denne kombination er undersøgt i et fase 2-studium (COSMOS-studiet) som består af 2 kohorter. Resultaterne fra kohort 2 ble publisert på EASL og inkluderede 87 patienter med avanceret fibrose eller cirrose (METAVIR F3-F4) som var behandlingsnaive eller non-respondere (15). SVR₁₂ var 96 % og der var ingen forskel mellom 12 og 24 ugers behandling med eller uten RBV. Særlig vigtigt er det, at tilstedeværelse av Q80K polymorfismen hos patienterne med GT1a ikke ser ud til at give lavere SVR12 når simeprevir kombineres med sofosbuvir. Resultaterne herfra skal nu etterprøves i to fase 3-studier (OPTIMIST-1 og -2).

2 DAAs
Asunaprevir + Daclatasvir
I HALLMARK-DUAL-studiet blev 643 patienter med GT1b behandlet med proteasehæmmeren asunaprevir i kombination med NS5A-hæmmeren daclatasvir i 24 uger (16). For hele gruppen var SVR₁₂ 85 %, noget lavere for behandlingserfarne og patienter med avanceret cirrose. Der foreligger ingen resultater fra fase 3-studier for GT1a med denne kombination som altså ser ud til at være mindre potent end ovennævnte regimer til trods for 24 ukers behandling.

Genotype 3
Sofosbuvir + RBV
Der er færre medikamenter tilgjengelige for GT3 end for GT1 og sofosbuvir i kombination med RBV er foreløpig den eneste interferon-fri kombination hvor der foreligger resultater fra fase 3-studier. Tolv til 16 ugers behandling er vist at give suboptimal SVR₁₂ på 30-60 %. (17,18). Ved forlængelse til 24 uger kan man imidlertid opnå SVR₁₂ på 87-94 %, men noget lavere for behandlingserfarne med cirrose med SVR₁₂ på 60 % (19).

Daclatasvir + Sofosbuvir
Fireogtyve ugers behandling med Daclatasvir i kombination med Sofosbuvir er tidligere undersøgt i et fase 2-studium med 18 non-cirrotiske patienter med SVR₁₂ på 89 % (20). Tolv ugers behandling med denne kombination undersøges nu i et fase 3-studium (ALLY-3).

Sofosbuvir + GS-5816
I det ene fase 2-studium publisert på EASL, blev GS-5816, som er en pangenotypisk NS5A- hæmmer, undersøgt i kombination med sofosbuvir i 12 uger hos behandlingsnaive non-cirrotiske patienter. SVR12 var 90-100 % for alle genotyper, 93 % for GT3 (51 af 54 patienter) (21).

Sofosbuvir + Ledipasvir +/-RBV
Denne kombination som altså har vist seg meget effektiv ved GT1 er også undersøgt hos behandlingsnaive patienter med GT3 i et fase 2-studium (22). Tolv ugers behandling resulterede i SVR₁₂ på 100 % når RBV var inkludert, men falt til 68 % uden RBV hvilket indikerer at ledipasvir er en mindre effektiv NS5A-hæmmer end GT-5816 til behandling af GT3.

Genotype 2
Sofosbuvir + RBV i 12 uger er effektiv til behandling av GT2 med SVR₁₂ på 80-100 % i fase 3- studier, noget lavere for behandlingserfarne med cirrose som muligvis vil profitere av forlængelse til 16 ugers behandling (17,18).

Sofosbuvir + GS-5816 i 12 uger resulterede i SVR₁₂ på 95 % (21).

Resistens
Betydningen af virus med resistente mutasjoner (RAVs) både de som er tilstede ved behandlingsstart og de som selekteres under behandling er fortsatt uafklart, men ser foreløpig ud til at spille en langt mindre rolle end feks ved behandling af hiv. Resistens mod proteasehæmmere blir antagelig ikke arkiveret og forsvinder i løbet af måneder til et par år, hvorimod virus som er resistente for NS5A-hæmmere ser ut til at persistere varigt. Der er ikke påvist klinisk betydningsfull resistens mot sofosbuvir. Resistenstesting før behandlingsstart anbefales ikke.

Behandling i praksis
Effektiv IFN-fri behandling af hepatitis C er nu en realitet. Sofosbuvir blev godkendt i Norge i marts og både simeprevir (tilgjengelig på registreringsfritag) og daclatasvir (kan skaffes via et compassionate use program) forventes godkendt senere i år.

Med et terapeutisk armamentarium som udvides i højt tempo og som dermed fører til flere forskjellige behandlingsmuligheter er håndteringen av pasienter med hepatitis C blevet mere komplisert. Desuden er de nye medikamenter ekstremt kostbare. Det anbefales derfor at konsultere den norske faglige vejleder for opfølgnig og behandling af hepatitis C som sidst blev revideret i mars i år og som er tilgjengelig på hjemmesiderne til Norsk Forening for Infeksjonsmedisin og Norsk Gastroenterologisk Forening). Tilsvarende anbefalinger fra EASL er tilgjengelig på deres hjemmeside.

Konklusjon
Flere IFN-frie regimer har nu bekræftet sin imponerende effekt i fase 3-studier for patienter med GT1 med SVR på 90-100 % stort set uafhængig af kendte negative prediktorer. Mange vil kunne klare seg med 8 ugers behandling og uden RBV. For GT3 foreligger der langt færre data og det genstår derfor at se. om man kan opnå samme succes med denne genotype som for GT1 ■

Referencer
1. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al.. Program and abstracts of the 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 9-13, 2014; London, England. Abstract 060.
2. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. N Engl J Med 2014;370:1594-1603.
3. Zeuzem S, Jacobson I, Baykal T, et al. Program and abstracts of the 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 9-13, 2014; London, England. Abstract 01.
4. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. N Engl J Med 2014;370:1604-1614.
5. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. Program and abstracts of the 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 9-13, 2014; London, England. Abstract 0163.
6. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. N Engl J Med 2014;[Epub ahead of print].
7. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J et al. N Engl J Med 2014; [Epub ahead of print].
8. Mangia A, Marcellin P, Kwo P, et al. Program and abstracts of the 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 9-13, 2014; London, England. Abstract 0164.
9. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P et al. N Engl J Med 2014;[Epub ahead of print].
10. Kowdley KV, Stuart GC, Reddy RK, et al. Program and abstracts of the 49th Annual Meeting of the European Association for the Study

of the Liver; April 9-13, 2014; London, England. Abstract 056.
11. Kowdley K, Gordon S, Reddy R et al. N Engl J Med 2014; ;[Epub ahead of print].
12. EJ Gane, CA Stedman, RH Hyland, et al. Program and abstracts of the 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; Nov 1-5, 2013; Washington, DC, USA. Abstract 73.
13. Afdhal N, Reddy RK, Pockros P, et al. Program and abstracts of the 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 9-13, 2014; London, England. Abstract 0109.
14. Afdhal N, Reddy K, Nelson D et al. N Engl J Med 2014;370:1483-1493.
15. Lawitz E, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, et al. Program and abstracts of the 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 9-13, 2014; London, England. Abstract 165.
16. Manns M, Pol S, Jacobson I, et al. Program and abstracts of the 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 9-13, 2014; London, England. Abstract 0166.
17. Lawitz E, Mangia A, Wyles D et al. N Engl J Med 2013;368:1878-1887.
18. Jacobson I, Gordon S, Kowdley et al. N Engl J Med 2013;368:1867-1877.
19. S Zeuzem, GM Dusheiko, R Salupere, et al. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases ; November 1-5, 2013.; Washington DC, USA. Abstract 1085.
20. Sulkowski M, Gardiner D, Rodriguez-Torres M et al. N Engl J Med 2014;370:211-221.
21. Everson GT, Tran TT, Townner WJ, et al. Program and abstracts of the 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 9-13, 2014; London, England. Abstract 0111.
22. Gane EJ, Hyland RH, An D, et al. Program and abstracts of the 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 9-13, 2014; London, England. Abstract 06.

ANNONSE



¹³C Urea pusteproe

– er fortsatt gullstandard for diagnostikk av *Helicobacter pylori* i klinikken.

Testen har en sensitivitet og spesifisitet bedre enn 95%. Analysen utføres ved Unger Vetlesens Institutt ved Lovisenberg Diakonale Sykehus, Lovisenbergg. 11, 0440 Oslo.

Ved praktiske spørsmål kontakt
tlf. 23 22 51 40 / 982 07 608 / 913 94 616



Tabel 1: Oversikt over direkte virkende antivirale midler til behandling af hepatitis C. Den er ikke komplet, men inneholder utvalgte medikamenter som enten er godkendt eller undersøgt i minimum fase 2 eller fase 3-studier.

Norge Rundt

Gjøvik sykehus

Av Øistein Hovde

Gjøvik er den “hvite by ved Mjøsa” der Mjøsas hvite svane, Skibladner, har sitt tilholdssted. Sykehuset på Gjøvik er en del av Sykehuset Innlandet og har et nedslagsfelt på ca. 105.000 innbyggere. På Gjøvik har vi en lang tradisjon med stor interesse for gastroenterologi; både rent klinisk/ endoskopisk, men også forskningsmessig. En del forbinder nok sykehusets gastroseksjon med klinisk forskning og terapeutisk endoskopi. For tiden er vi fire spesialister i gastroenterologi i tillegg til at vi har stilling for grenkandidat.

”På Gjøvik, der har vi det bra. Dær væks det blommer i gaten; dæ er dæ vi vil ha”, synger Vazelina Bilophphøggers.

Per Farup (som portretteres i dette nummeret av NGF-nytt) var den første spesialisten i gastroenterologi som begynte på Gjøvik. Nestemann, som arbeidet sammen med Per Farup i mange år, var Øistein Hovde, som fortsatt er i full sving som gastroenterolog, universitetslektor og forsker. Nestemann som gikk inn i overlegestilling, var Per Arthur Johansson. De to sist ankomne spesialistene er Øivind Asak og Trond Fladsrud. Tre av de fire spesialistene som er her, har hatt 1 ½ år i B-grenstilling ved avdelingen. Som ved de fleste gastroseksjoner i landet, har vi et nokså stort press på å få utført gastroskoper og colonoskoper, men stort sett har ventelistene vært på akseptable nivåer.

På vår gastrolab samarbeider kirurger, indremedisinere og ØNH-leger, og totalt gjør vi ca. 3500 undersøkelser pr. år. Ca. 100 av disse er ERCP. I tillegg til den

vanlige kliniske hverdagen er vi til enhver tid med på kliniske studier, noe som er svært berikende for miljøet. Den senere tiden har vi vært så heldige at en av oss, Øistein Hovde, har vært/er en aktiv deltager i IBSEN-studien. Dette selv om vi ikke har pasienter fra vårt område i studien.

Tverrfaglig samarbeid

Vi mener selv at vi driver virksomheten vår på en nokså god måte til beste for våre pasienter. Samarbeidet mellom kirurger, indremedisinere og ØNH-leger er svært bra, og det er ikke høye terskler mellom oss. Når de medisinske gastroenterologene finner – og det er dessverre ikke sjelden – en suspect cancer i colon, er det oftest en gastrokirurg i naborommet som blir med og ser på funnet. Videre opplegg med supplerende undersøkelser og avtale om innleggelse i kirurgisk avdeling blir ofte avklart der og da. Det samme skjer motsatt retning der kirurgene finner en pasient med nyopptaget inflammatorisk tarmsykdom. Ukentlig har vi også multidisiplinære møter der radiologer, kirurger,



onkologer og gastromedisinere møtes. Det at vi på Gjøvik har et stort og sterkt onkologisk miljø med bl.a. stråleterapi, styrker fagligheten.

Gode arbeidsforhold

Lokalitetene våre er på linje med det aller beste i Norge. Vi har to gastroskopirom, to colonoskopirom, et rom for pH-registreringer, biopsier etc. og et rom (med gode stoler) for infusjoner (jernsubstitusjon, biologiske legemidler). I tillegg har vi svært god adgang til lab. på bildediagnostisk avdeling der vi foretar ERCP og innleggelse av øsofagus- eller gastroduodenale stenter. Sykepleierne er drevne og positive. Vi har enda ikke kommet i gang med egen IBD-poliklinikk drevet av sykepleiere, men vi har dedikerte sykepleiere som bl.a. organiserer IBD-skole. I tillegg har vi

sammen med lærings- og mestringssenteret hvert år et to-dagers kurs der alle som har fått diagnosen coeliaki det siste året, inviteres. Der har vi representanter for NAV, coeliakiforeningen etc. På seksjonen foregår det også sternalpunksjoner, cristabiopsier, forskjellige pustepøver og veneseccioer. Staben av sekretærer må framheves; de klarer alltid å få til en time for en pasient det egentlig ikke er plass for og som en av legene mener må ha time – helst i går.

Gode samarbeidsformer og godt humør preger gastrolab, selv om det også hos oss kan hende at stemmene heves en sjelden gang.

Stor bredde og god produksjon

Det at vi er såpass mange som fire spesialister i

gastroenterologi, gjør at vi totalt sett har nokså stor bredde. Selv om “alle gjør alt”, har vi litt forskjellige områder der vi har spesialkunnskaper og -ferdigheter. Dette gjelder f.eks. ERCP og avanserte terapeutiske inngrep. Et område der vi så langt ikke har ferdigheter, er endoskopisk ultralyd; vi har sågar ikke utstyr for det, men det ligger an til at vi får det om ikke så lenge. Hvert år utgår det noen artikler og abstrakter fra seksjonen; dette basert både på forskning der vi samarbeider med andre institusjoner og også arbeider som er initiert fra seksjonen.

Vi er stolte og fornøyde med seksjonen vår, men vi ønsker alltid å strekke oss for å bli bedre. Her gjelder ikke ordtaket “Skitt i Norge, leve Toten” ■

Prosedyre	Antall (2013)
Gastroskoper	1541
Colonoskoper	1250
ERCP	91
Andre u.s.	589

Nedslagsområde Ca. 105.000 innbyggere

Gjøvik Sykehus.



Per Farup

Fra et sted midt i mellom Paris og Rivieraen til Gjøvik og Trondheim

Av Stephan Brackmann

Intervjuet ble tatt under DDW i Chicago. Vi satt ved lunsjrområdet i poster-hallen, og hadde aldri hilst på hverandre før. Det var litt bråkete rundt oss, sånn som det ofte er i store amerikanske kongresshaller, men det tok ikke lang tid før vi var opptatt i vår egen verden og i gang med en reise gjennom Pers liv.

En tøff start i Frankrike

Per vokste opp i Askim hvor han tok eksamen artium i 1963. Det var ikke opplagt at han skulle studere medisin, selv om faren var indremedisiner og moren sykepleier. Han var egentlig mer opptatt av matematikk og realfag. Etter artium fulgte ett år med studier i matematikk før han fattet interessen for medisin, og søkte studieplass i Göttingen. Den fikk han imidlertid ikke. Det ble istedet Lyon i 2 år. Uten familiær tilknytning til Frankrike og med meget begrenset franskkunnskap fra skolen, skulle det vise seg å bli tøft. "Jeg har aldri jobbet så mye som i de to årene i Frankrike, hverken før eller senere". Språket var en utfordring, men han mestret det ved å låne undervisningsnotater fra medstudenter og ved å lese mye om kvelden. Verre var konkurransen om å bestå. I Frankrike fikk alle studieplass, men 50 % ble selektert ut etter det første året, og av de som besto første året ble igjen 50 % selektert ut etter andre år. Han besto. Det innebar imidlertid at han ikke fikk mye med seg av Frankrike, selv om Lyon ligger godt plassert midt i mellom Paris og Rivieraen.

Hjem til Norge

Så ble det utlyst 5 plasser ved UiO for medisinstudenter som hadde startet i utlandet. En av dem fikk Per, og han startet midtveis i 1. avdeling i Oslo. "Det var som ferie" sammenlignet med opplevelsene i Frankrike. Det var i denne tiden at han traff Eva. Hun var en god venninne av en kusine i Trysil. Pers mor er født og oppvokst i Trysil, og familiegården står den dag i dag, langt inne i skogen og brukes som feriested.

"Og det var da hans utvikling som lege og forsker virkelig tok fart"

Så var det en annen tilfeldighet som skulle ha stor betydning for hans videre vei: en ledig assistentlegestilling i Gjøvik. Der ble han indremedisiner og gastroenterolog, med noen avbrekk for å ta gruppe I-tjenesten ved Sentralsykehuset i Akershus. I 1980

fikk han stilling som overlege på Gjøvik, antall overleger ble økt fra 2 til 3! Han ble faktisk den første spesialisten i gastroenterologi i Oppland fylke. Og det var da hans utvikling som lege og forsker virkelig tok fart, var mitt personlige inntrykk i intervjuet. Veien etter hjemkomst til Norge beskrev han mer som «helt vanlig». Men fra og med 1980 ble det et livlig kroppsspråk i samtalen. Gjøvik fikk sentralsykehusfunksjon for gastroenterologi i Oppland fylke, og det bød på mye utfordringer og muligheter. Prosedyreaktiviteten ble tredoblet i løpet av relativt kort tid og nye prosedyrer ble igangsatt, mest av alt ERCP. Og de ble det mange av. I mangel av CT og ultralyd, gjorde en ERCP på nesten alle med mistanke om galleveis- og pankreassykdom, og Per gjorde flere hundre per år. Han måtte også rikke på gamle tradisjoner. De to andre overlegene hadde i alle år organisert vaktene sine som ukesvakt med vaktbytte og rapport lørdag etter lunsj, og begge overlegene var tilstede hver lørdag. Det var forventet at han også var tilstede hver lørdag. At han som ny og ung overlege skulle finne på å endre dette, var uøst og vakte oppsikt. Han fikk gjennomført vaktbytte en annen ukedag, og at bare en av tre overleger var tilstede lørdager. Lenge etterpå fikk han tilbakemelding fra de samme overlegene om at de var meget takknemlige for endringen og at det var en riktig avgjørelse. Så kom reorganisering av helsesektoren i Oppland og Hedmark fylke som medførte mye uro på sykehusene. Her roser han imidlertid et meget godt og hyggelig samarbeid med gastroavdelingen på Lillehammer, med Jan Tholfsen i spissen (portrettet i NGF-nytt nr. 4 2012).

Fra overlegepermisjon til doktorgrad

Så trengte han nok enda en ny utfordring og den første overlegepermisjon kom på riktig tid. Han kunne vende tilbake til interessen for tall og statistikk og bestemte seg fort for at han ikke ville gi fra seg denne interessen igjen, men tvert imot, skaffe seg ett ben til å stå på. Doktorarbeidet ble gjennomført i løpet av de neste 7 år ved siden av vanlig klinisk arbeid og enda en overlegepermisjon. Han hadde ingen veileder, men fikk god hjelp av professor Magne Osnes i sluttfasen. Offentlige bevilgninger til forskning ved et perifert sykehus som Gjøvik var utenkelig på den tiden. Den finansielle støtten for å gjennomføre graden fikk han av legemiddelfirmaene Astra og Glaxo. Kontakten med industrien førte også til ett år som



PER FARUP

- Født 1944
- Gift, 3 barn
- Cand.med. 1971
- Turnustjeneste på Stord
- Assistentlege Arendal, Gjøvik og SiA
- Seksjonsoverlege gastroavd. Gjøvik 1980-1992
- Dr. grad UiO 1992
- "Aspects of pharmacotherapy of acid-related upper gastrointestinal disorders"
- Medisinsk Direktør, ASTRA, Skårer, Norge 1992-1993
- Seksjonsoverlege gastroavd. Gjøvik 1993-2000
- Prof I "Enhet for anvendt klinisk forskning", NTNU, Trondheim 2000-2006
- 2006-2010 Forskningssjef Sykehuset Innlandet
- Forskningsrådgiver Sykehuset Innlandet 2011–
- Prof II, " Enhet for anvendt klinisk forskning", NTNU, Trondheim 2006-



Småbruket i Trysil.

medisinsk direktør i Astra. Det var nyttig og lærerikt, men han valgte å gå tilbake til klinikken igjen.

Enda en kursendring

Den neste store kursjustering kom i år 2000. Norges Forskningsråd hadde sett at det var lite klinisk forskning i Norge. Det skulle bygges ut kompetansesentra for klinisk forskning ved alle universitetene/universitetssykehusene, og det ble utlyst et professorat for klinisk forskningsmetodikk i Trondheim. Den fikk han, og det ble 6 interessante år med oppbygging av "Enhet for anvendt klinisk forskning" ved NTNU med etablering av bedre infrastruktur for forskning, samt undervisning og veiledning. Imidlertid fikk hans kone ikke fast jobb i Trondheim, og barna med barnebarn flyttet tilbake til Gjøvik. Samtidig ble stillingen som forskningssjef i Sykehuset Innlandet ledig, og han flyttet tilbake, men fikk beholde professoratet som bistilling. Som forskningssjef hadde han ansvar for å videreutvikle den sentrale forskningsavdelingen i sykehuset og koordinere forskningen i det svært spredte sykehuset med somatiske sykehus i Gjøvik, Lillehammer, Hamar, Elverum, Tynset og Kongsvinger, og psykiatriske sykehus på Reinsvoll og Sanderud. Parallelt med det administrative har han opprettholdt forskningsaktiviteten innen gastroenterologi og helsetjenesteforskning.

« Det ble 6 interessante år med oppbygging av "Enhet for anvendt klinisk forskning" ved NTNU »

Veien videre....

I dag er han pensjonist, men har fortsatt deltidsstillinger som forskningsrådgiver i Sykehuset Innlandet og professor II ved NTNU. Forskningsaktiviteten nå er helsetjenesteforskning (hovedveileder for 2 ph.d.-stipendiater) og fordi Gjøvik ble senter for sykkelig overvekt i Innlandet, tok han initiativ til å opprette en forskningsgruppe relatert til sykkelig overvekt. Gruppen har i dag 3 ph.d.-stipendiater på Gjøvik hvorav Per er hovedveileder for en. I fritiden går han gjerne på ski og tur i fjellet. Her nevner han med et stort smil de årlige multeturene i Trysil. Eva og Per har tre barn, og åtte barnebarn i alderen ett til sytten år. Småbruket i Trysil kommer da godt med – langt inne i skogen med god avstand til turistmassene man finner andre steder i kommunen ■

Sommerøl!

Av Espen A. Haavardsholm

For de som ikke har laget øl før, men blir fristet til å forsøke, så finnes det mange sider på internett med gratis trinn for trinn veiledning (for eksempel: norbrygg.no eller bryggselv.no). Du skal heller ikke se bort ifra at kollegaen rett ved siden av deg har erfaring i emnet, du trenger bare å spørre...



ESPEN A. HAAVARDSHOLM

Doc's prescription ale
Summer Wit

Brewer
Espen

Style
Witbier

Recipe Specifications
Boil Size (Speidel): 53.00 l
Batch Size (fermenter): 50.00 l
Estimated OG: 1.051 SG
Estimated Color: 3.3 SRM
Estimated IBU: 17.3 IBUs
Estimated ABV: 4.9 %
Brewhouse Efficiency (Speidel 60 L): ca 80.00 %
Boil Time: 70 Minutes

Ingredients:

Amt	Name	Type	%/IBU
5.00 kg	Pilsner (2 Row) Ger (2.0 SRM)	Grain	48.0 %
5.00 kg	Wheat Malt, Ger (2.0 SRM)	Grain	48.0 %
500g	Oats, flaked (1.0 SRM)	Grain	4.0 %
80.00 g	Fuggles [4.50 %] - Boil 60.0 min	Hop	16.0 IBUs
30.00 g	Goldings, East Kent [5.00 %] - Boil 5.0	Hop	1.3 IBUs
100.00 g	Orange Peel, Bitter* (Boil 5.0 mins)	Spice	
40.00 g	Coriander Seed** (Boil 5.0 mins)	Spice	
3.0 pkg	Blanche Ale Yeast (Brewferm #Y015)***	Yeast	
2.00 tsp	Yeast Nutrient (Primary 3.0 days)	Other	

* Bruk økologiske appelsiner (ikke sprøytemiddel i skallet)
** Indisk korianderfrø, knuses i morter
*** Eller White Labs WLP400 flytende gjær m/starter

Mash Schedule:

Temperature Mash, 2 Step, Light Body
Total Grain Weight: 10.00 kg

Name	Description	Temp	Time
Protein Rest	Add 45.08 l of water at 55.6 C	53.0 C	10 min
Saccharification	Heat to 67.0 C over 15 min	67.0 C	50 min
Mash Out	Heat to 76.0 C over 10 min	76.0 C	10 min

Sparge: Fly sparge with 21 l water at 75.6 C

Gjæres på ca. 20 grader i 10-14 dager

Belgisk Wit er et tradisjonelt, belgisk hveteøl med innslag av koriander og bitter sitrus, som smaker herlig leskende på varme sommerdager, og egner seg godt sammen med sommermat, særlig fisk og skaldyr. Dette er en øltype som det er lett å lykkes med som hjemmebrygger!

I originalvarianten brukes gjerne umaltet hvete, men dette kan være litt komplisert å brygge med, derfor brukes her ordinær hvetemalt. Bruk ferske, økologiske appelsiner, da unngår du sprøytemidler fra skallet. Tradisjonelt ble det gjerne brukt pomerans (en bitter appelsinlignende frukt, som krysses med mandarin er opphav til klementinen). En wit er gjerne uklar/tåkete, halmgul/strågul og har kraftig skum, samt relativt mye kullsyre. Skål – og god sommer! ■

Espen A. Haavardsholm er «revmatolog i bunn», men for tiden arbeider han på Gastromedisinsk sengepost på Diakonhjemmet. Han sitter dessuten i styringsgruppen for NOR-SWITCH-studien, som er omtalt i dette nummeret av NGF-nytt. Fra ølverden er han mer kjent for:

- 6 NM-titler i NM i hjemmebrygging
- 2 ganger vunnet publikums favoritt under NM i hjemmebrygging
- Tidligere leder av Norbrygg (Norsk Hjemmebryggerforening)
- Medforfatter av boken «Moderne hjemmebrygging – lær kunsten å brygge ditt eget øl»



Nyhet: Fekal mikrobiotatest



- Svarrapport som viser:
 - dysbiose*/ikke-dysbiose
 - grad av dysbiose
 - økning/reduksjon av et utvalg tarmbakterier

- Prøver kan nå sendes vår servicelab i Oslo
 - * avvik fra normal mikrobiota

Vil du høre mer om mikrobiota og GA-map™ Dysbiosis Test?
-Ta kontakt for et møte!

www.genet-analysis.com





Gastronet – Nasjonalt medisinsk kvalitetsregister

NYHETSREV NR. 2, 2014

Kvalitetsregisterets mål er å forbedre kvaliteten på endoskopier og forskning og publisering 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



Av Birgitte Seip

Bakgrunn

Tarmtømming før koloskopi er en viktig del av undersøkelsen. Den er viktig for pasientene, både fordi tømmingen kan være forbundet med ubehag og fordi de er bekymret for at tarmen ikke er ren nok. For skopøren kan en ren tarm løfte dagen, mens dårlig tømming være årsak til at man ikke får sett det man skal og i verste fall at undersøkelsene må gjentas. Det finnes mange ulike tømmingsregimer som ansees som likeverdige. Etter at natriumfosfat ble reseptlagt på grunn av potensielle bivirkninger i form av irreversibel nyresvikt, har de fleste foretak gått over til natriumpikosulfat eller polyetylglykol (PEG) 3 til 4 liter eller PEG i kombinasjon med bisakodyl-tabletter. Det har vært en utfordring å sammenlikne studier av tømmingsregimer fordi mange ulike skalaer for vurdering av tømmingskvalitet har blitt benyttet.

Metode

I Gastronetskjemat versjon 27 introduserte vi Boston Bowel Preparation Scale (BBPS). Der er det tømmingsgraden etter skylling og suging som registreres. For å lære bruken av dette lønner det seg å sette av 20 min på et nettbasert kurs – <https://www.cori.org/>

bbps/login.php. Skalaen uttrykker hvor mye av slimhinnen som er inspisert under undersøkelse og egner seg for bruk i kvalitetssikring av skopier. Det har blitt diskutert om undersøkelser som skårer under 6 poeng er assosiert med færre polypper. Pasientopplevelse med tømmingsregimer finnes det ikke noe validert skjema for, så spørsmålene i Gastronet er basert på skjemaer brukt i ulike tømmingsstudier, sykepleier på Rikshospitalet, Bjørg Kjos sine funn fra en intervjustudie blant pasienter om tømming og innspill fra styringsgruppen i Gastronet.

Resultater

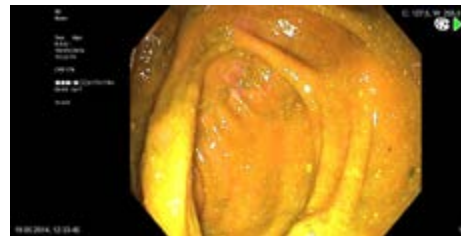
Det ble registrert 10 575 koloskopier og en coecumintubasjonsrate på 89 %. I 10 111 undersøkelser ble alle segmenter skåret med BBPS. Totalskåren var 7,49 (95 % KI 7,46–7,53), det var ingen segmenter som ble skåret med 0 (Ikke mulig å undersøke på grunn av avføring). Ca. 10 % fikk ett segment skåret med 1 poeng (fast avføring tilstede, kun deler av slimhinnen inspisert). Som forventet var det dårligere skår for høyre colon enn de to mest distale segmentene.

Ca. 1058 koloskopier var ufullstendige. Årsak til

ufullstendig kopi ble angitt for 610 undersøkelser; 120 ble avbrutt på grunn av dårlig tømming og 60 ble avbrutt på grunn av striktur, de øvrige var kategorisert som "annet". Vi mottok 5876 tilbakemeldinger fra pasienten. Ca. 22 % opplevde at tømmingsinformasjonen var vanskelig å forstå og 22 % syntes tømmingsmiddelet smakte svært eller ganske ille. Av ubehag hadde 40 % magesmerter, 35 % kvalme, 45 % luftplager og 34 % hodepine.

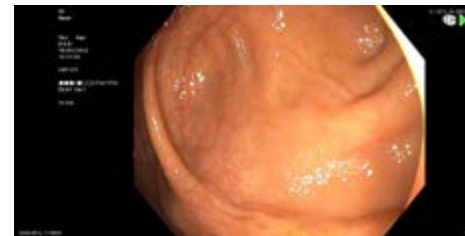
Konklusjon

Boston Bowel Preparation Scale er lett å lære og lett å bruke, men brukere må sertifiseres for bruk hvis den skal benyttes i forskning. Vi fant ikke lavere polypdeteksjonsrate hos pasienter med BBPS skår under 6, men dette kan forklares ved at det er høyere forekomst av polypper blant pasienter disponert for dårlig tømming, så dette må sees nærmere på. Kun 20 % av de ufullstendige koloskopiene ble angitt å være relatert til dårlig tømming. Dette er lavere enn angitt i tidligere studier der dette er rapportert i opp til 10 % av undersøkelsene. Informasjonsskrivene til pasientene kan helt klart bli bedre – en oppgave Gastronets styringsgruppe bør klare å løse i løpet av høsten.

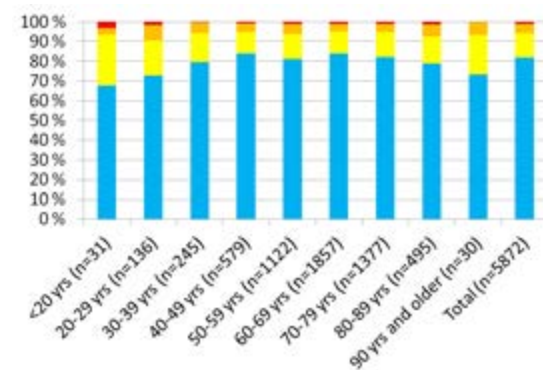


Boston Bowel Preparation Scale

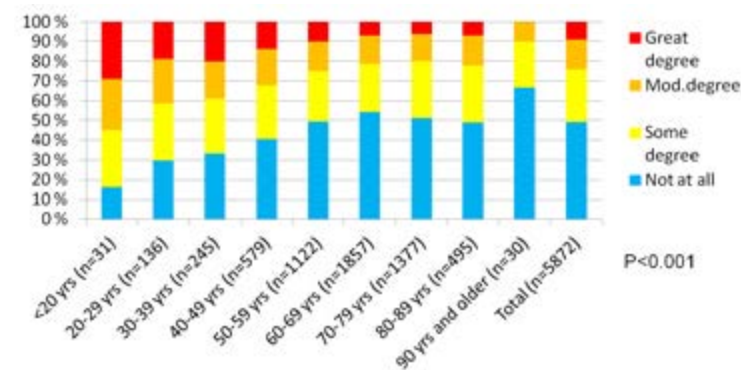
BBPS-skår 1



BBPS-skår 2



Spørsmål: Var oppskriften for tarmtømmingen vanskelig å forstå?



Smakte tømmingsmiddelet vondt?

En ung kvinne med uvanlig IBD i duodenum

Tekst/bilder: Vemund Paulsen og Knut Lundin, gastrolab og Henrik Reims, pat avd, OUS-RH

Pasienter med IBD kan oftest klassifiseres til å ha enten Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt. Men det er slående at det finnes store individuelle forskjeller i sykdomsutbredelse, manifestasjon og behandlingseffekt.

Pasienten er en ung kvinne som debuterte med ulcerøs proktitt for 10 år siden, og som utviklet seg til en totalkolitt. Det ble ikke funnet granulomer. 5-ASA-midler og steroider var uten sikker effekt. Imurel og metotreksat måtte stoppes på grunn av bivirkninger. Infliximab og adalimumab hadde heller ingen effekt. Hun ble derfor kolektomert med anleggelse av IPAA. God reservoir funksjon, ingen endoskopiske/histologiske tegn til inflammasjon i reservoiret.

De siste 7 årene har hun imidlertid hatt en vedvarende inflammasjon i duodenum med kontinuerlig affeksjon fra bulbustil pars horizontalis der det er en brå overgang til normal slimhinne. Det endoskopiske bildet var helt homogent med totteatrofi, rubor, små ulcerasjoner, ødem, lettblødende slimhinne (bilde 1) og har hele tiden gitt assosiasjon til et «klassisk UC-bilde». Det ble gjort gjentatte gastroskoper, hele tiden med det samme endoskopiske bildet. Det ble aldri funnet utstansete lesjoner som ved Crohns sykdom. Histologien har vært uendret over tid med total totteatrofi og krypthyperplasi samt kronisk aktiv betennelse med kryptitt (nøytrofile i kryptepitelet) og også kryptabscesser (bilde 2). Cøliaki ble uteluk-

ket. CMV og Helicobacter pylori negativ. Generelle blodprøver fine. Marginalt forhøyede kalprotektinverdier. Resten av tynntarmen er frisk bedømt ved kapselendoskopi og ballongenteroskopi. Hun brukte ikke NSAIDs, og behandlingsforsøk med protonpumphehmer ga ikke bedring. Symptomatisk hadde hun kvalme, noe smerter under høyre costalbue og hun følte seg ikke i god form. Stabil vekt, ikke oppkast eller retensjon.

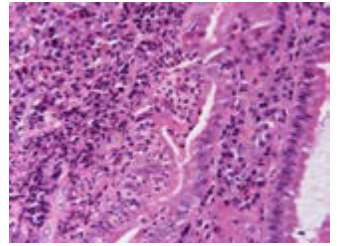
Siden hennes duodenitt ble tolket som manifestasjon av IBD ble det gjort nye behandlingsforsøk med adalimumab og infliximab. Også denne gang helt uten respons (lave infliximab-bunnkonsentrasjonsmålinger som tegn på immunisering). På eget initiativ forsøkte hun lavdosert naltrekson uten effekt.

Vi gjorde så et behandlingforsøk med mesalazin (Pentasa Sachet) 4 gram daglig. Etter et halvt års observasjonstid ses en betydelig tilheling endoskopisk, med blekere slimhinne med synlig totterelieff og uten ulcerasjoner (bilde 3). Også histologisk er det signifikant bedring. Det er fortsatt kronisk betennelse (økt mengde plasmaceller og eosinofile i lamina propria), men klart mindre uttalt enn tidligere (bilde 4).

Kasuistikken illustrerer mangfoldet i sekkebetegnelsen IBD ■



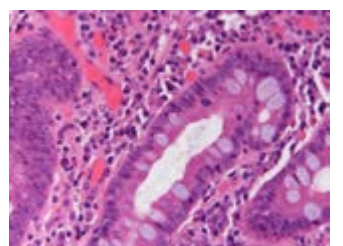
Bilde 1.



Bilde 2.



Bilde 3.



Bilde 4.



Viktig informasjon på norskastro.no

- Informasjon om kommende møter
- Nyhetssaker
- Informasjoner om stipend
- Saker fra styret i NGF
- Informasjoner om NGF

Klikk på NGF-Nytt som bringer deg til NGF-nyttets egen side: gastroenterologen.no



NGF-nytt online på gastroenterologen.no

- Arkiv med tidligere utgaver i pdf.format
- Temaartikler
- Johannes Myhrens minneforelesning (video opptak)
- Snublefot
- Blinkskudd
- Bildequiz og mye mer

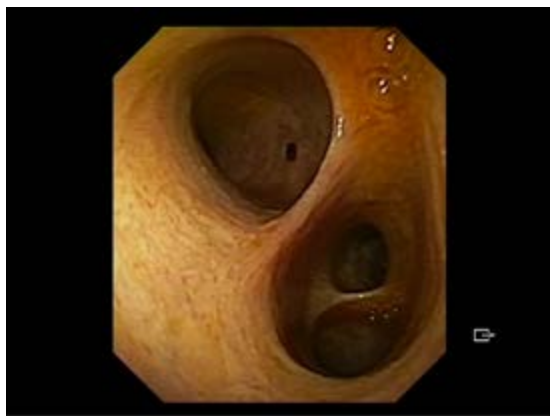
Klikk på "Nyheter" som bringer deg til norskastro.no

Bildequiz

av Vemund Paulsen

Svar på bildequiz fra nr 1/2014:

Bilde 1 er fra en pasient som er Whipple-operert og som postoperativ trengte en ernæringssonde til fraførende tynntarmsløp. Jejunalsonden ble anlagt ved hjelp av et nasalskop og wire. Underveis i prosedyren ble dette bildet tatt. Vi tenkte kanskje at noen ville anta at endoskopøren hadde forvillet seg ned i luftveiene. Han hadde i stedet forvillet seg opp i tilførende tynntarmsløp og stoppet ikke før skopet nådde delingen mellom høyre og venstre ductus hepaticus. Bildet viser normale galleganger.



Bilde 1.

Sommerens utfordring:

Bilde 2 er sendt inn av Gunnar Qvigstad ved St. Olavs Hospital og tilhører en middelaldrende kvinne som gjennomgikk gastric bypass kirurgi på 2000-tallet og som ble innlagt i 2014 med flere alvorlige episoder med gastrointestinal blødning med Hb-fall til 6-tallet. Etter flere runder med gastroskoper, koloskoper og blødnings-CT uten funn av blødningskilden ble det utført enteroskopi med SBE-skop. Etter litt strev nådde man retrograd opp til den utsjaltede ventrikkelen og fant denne overbevisende blødningskilden i øvre duodenale kne. Hva slags blødningskilde er det her snakk om? Send inn ditt forslag til vemund.paulsen@ous-hf.no.



Bilde 2.

Resolor Avføringsmiddel. ATC-nr.: A06A X05. Reseptgruppe C. Reseptbelagt preparat. **TABLETTER, filmdrasjerte** 1 mg og 2 mg: Hver tablett inneholder: Prukaloпрidsuksinat tilsv. prukaloprid 1 mg, resp. 2 mg, laktosemonohydrat, hjelpestoffer. Fargestoff: Titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** Symptomatisk behandling av kronisk forstoppelse hos kvinner der laksativer ikke gir tilstrekkelig lindring. Dosering: Voksne: Kvinner: 2 mg 1 gang daglig. Menn: Ikke anbefalt. Eldre (>65 år): Begynn med 1 mg 1 gang daglig. Om nødvendig kan dosen økes til 2 mg 1 gang daglig. Barn og ungdom (<18 år): Ikke anbefalt. Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon: Ved sterkt nedsatt leverfunksjon («Child-Pugh» C), start med 1 mg 1 gang daglig ved behov. Dersom 1 mg tolereres godt, kan dosen økes til 2 mg for bedre effekt. Ingen dosejustering er nødvendig ved mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Hvis inntaket av prukaloprid 1 gang daglig ikke er effektivt etter 4 uker, bør pasienten undersøkes på nytt, og fordelene ved fortsatt behandling bør revurderes. Ved langvarig behandling bør fordelene revurderes jevnlig. Nedsatt nyrefunksjon: Dose ved sterkt nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/minutt/1,73 m²) er 1 mg 1 gang daglig. Ingen dosejustering er nødvendig ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Administrering: Kan tas med eller uten mat, når som helst på dagen. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Nedsatt nyrefunksjon som krever dialyse. Tarmperforasjon eller obstruksjon pga. strukturell eller funksjonell lidelse i tarmveggen. Obstruktiv ileus. Alvorlig betennelsestilstand i tarmkanalen, som Crohns sykdom, ulcerøs kolitt og toksisk megacolon/ megarectum. **Forsiktighetsregler:** Forsiktighet utvises ved sterkt nedsatt leverfunksjon («Child-Pugh» C), pga. begrensede data. Forsiktighet utvises ved alvorlig og klinisk ustabil samtidig sykdom; kardiovaskulær sykdom, lungesykdom, nevrologiske og psykiatriske lidelser, kreft, AIDS og andre endokrine lidelser, spesielt ved tidligere arytmi eller iskemisk kardiovaskulær sykdom. Effekten av p-piller kan reduseres ved kraftig diaré, og ekstra prevensjonsmetode anbefales. Preparatet bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, laplaktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. Prukaloprid har vært forbundet med svimmelhet og tretthet, særlig i løpet av den første behandlingsdagen, som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. **Interaksjoner:** 30% økning i plasmakonsentrasjon av erytromycin er påvist under samtidig administrering av prukaloprid. Prukaloprid har ingen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken til warfarin, digoksin, alkohol, og paroksetin eller perorale antikonseptiva. Terapeutiske doser av probenecid, cimetidin, erytromycin og paroksetin påvirker ikke farmakokinetikken til prukaloprid. Ketokonazol (200 mg 2 ganger daglig), øker systemisk eksponering for prukaloprid med omtrent 40%, men effekten er for liten til å være klinisk relevant. Interaksjoner av lignende størrelsesorden kan forventes for andre potente P-gp-hemmere, som verapamil, ciklosporin A og kinidin. **Graviditet, amming og fertilitet:** Graviditet: Anbefales ikke under graviditet, pga. utilstrekkelige data. Kvinner i fertil alder bør bruke effektiv prevensjon under behandling. Amming: Utskilles. I terapeutiske doser forventes imidlertid ingen effekter på nyfødte/spedbarn som ammes. I fravær av humane data anbefales det ikke å bruke preparatet under amming. Fertilitet: Dyrestudier antyder at fertilitet hos menn eller kvinner ikke påvirkes. **Bivirkninger:** Svært vanlige (≥1/10): Gastrointestinale: Kvalme, diaré, abdominale smerter. Nevrologiske: Hodepine. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Oppkast, dyspepsi, rektal blødning, flatulens, unormale tarmlyder. Nevrologiske: Svimmelhet. Nyre/urinveier: Pollakisuri. Øvrige: Tretthet. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Hjerter/kar: Palpitasjoner. Nevrologiske: Tremor. Stoffskifte/ernæring: Anoreksi. Øvrige: Feber, uvelhet. **Overdosering/Forgiftning:** I en studie med friske forsøkspersoner var behandling godt tolerert i et opptitreringsregime på opptil 20 mg 1 gang daglig. Symptomer: Hodepine, kvalme og diaré. Behandling: Spesifikk behandling er ikke tilgjengelig ved overdosering. Ved overdosering må symptomatisk behandling og støttende tiltak igangsettes. Omfattende væsketap ved diaré eller oppkast kan kreve korreksjon av elektrolyttforstyrrelser. **Egenskaper:** Klassifisering: Virker på serotoninreseptorer. Virkningsmekanisme: Prukaloprid er et dihydrobenzofuran-karboksamid med gastrointestinal prokinetisk aktivitet. Er en selektiv serotoninreseptoragonist med høy affinitet (5-HT₄), noe som trolig forklarer dets prokinetiske effekter. Absorpsjon: Raskt. Etter oral enkeltdose på 2 mg ble C_{max} oppnådd innen 2-3 timer. Absolutt oral biotilgjengelighet er >90%. Proteinbinding: Ca. 30% til plasmaproteiner. Fordeling: Steady state distribusjonsvolum (V_{dss}): 567 liter. Halveringstid: Plasmaclearance er i gjennomsnitt 317 ml/minutt. Terminal halveringstid er ca. 1 dag. Steady state nås innen 3-4 dager. Ved behandling med 2 mg 1 gang daglig svinger steady state-plasmakonsentrasjonen mellom 2,5-7 ng/ml. Akkumulasjonsforholdet etter dosering 1 gang daglig var i området 1,9-2,3. Metabolisme: Er ikke hovedeliminasjonsvei for preparatet. Hovedmetabolitten (R107504, som dannes ved O-demetylering og oksidering av resulterende alkoholfunksjon til karboksylsyre) er <4% av dosen. Uendret virkestoff er omtrent 85% av total radioaktivitet i plasma, og kun R107504 er en mindre plasmametabolitt. Utskillelse: Hovedsakelig via nyrer. En stor andel skilles ut uendret (ca. 60% av administrert dose i urin og minst 6% i feces). Pakninger og priser: 1 mg: 28 stk., 481,70 kr (kalenderpakn.) 087667. 2 mg: 28 stk., 682,30 kr (kalenderpakn.) 379626. Sist endret: 15.11.2013 **Basert på SPC godkjent av SLV: 09-2013**

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

Vennligst se Resolor® SPC før forskrivning, spesielt med tanke på overfølsomhet for noen av innholdsstoffene, 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.

Referanser:

1. Resolor® (prukaloprid), SPC 09/2013.
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.



Hennes vei bort...
...fra 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.

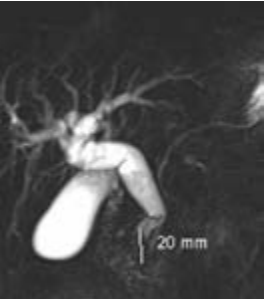
Shire

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

Resolor®
prukaloprid
På tide å gå videre

En eldre kvinne med stein eller kanskje tumor distalt i choledochus

Tekst/bilder: Vemund Paulsen



Bilde 1.

Pasienten ble lagt inn på lokalsykehuset med magesmerter og biokjemisk kolestase. MRCP viste dilaterte ekstrahepatiske galleganger og et 2 cm stort sannsynlig konkrement i distale choledochus (bilde 1). Det ble utført ERCP med anleggelse av papillotomi, men det antatte konkrementet lot seg ikke ekstrahere (bilde 2). Man fattet mistanke om at det kunne dreie seg om en tumor, og det ble derfor tatt børstecytologi som ikke kunne avklare om det forelå reaktive forandringer eller et adenokarsinom. Det ble lagt opp en plaststent som ga god dreasje. CT var ikke avklarende.



Bilde 2.

Pasienten ble deretter drøftet ved tverrfaglig pancreasmøte ved OUS. På grunn av komorbiditet og alder ble hun frarådet Whipples-kirurgi, men kalt inn til en ny ERCP med repetert børstecytologi for å forsøke å avklare tilstanden.

Ved ERCP fant man en stor protrusjon like over papillen. Stenten var avgått. EPT-snittet var lite og ble utvidet. En ekstraksjonsballong ble trukket gjennom choledochus. Man så da at den 2 cm store papillesvulsten i sin helhet ble med ut i duodenum. Den ble fjernet med slynge, bilde 3, makroskopisk oppfattet som radikalt. Patologisk beskrives et 12 x 25 mm



Bilde 3.



Bilde 4.

stort tubulovilløst adenom med lavgradig dysplasi. Etter ca. 1 års oppfølging med endoskopisk kontroll med biopsier er det ikke tegn til lokalt residiv (bilde 4), og hun har normale lever-galleprøver.

Vi har sett flere papilleadenomer som ligger skjult bak duodenalslimhinnen. En god papillotomi gir ofte diagnostisk avklaring på grunn av muligheten for biopsi i papillotomisnittet og dessuten ofte adekvat galledrenasje uten behov for stenting. Endoskopisk papillektomi er hos utvalgte pasienter et godt alternativ til langt større kirurgi ■

Mezavant® er indisert for indusering av klinisk og endoskopisk remisjon hos pasienter med mild til moderat aktiv ulcerøs kolitt og for opprettholdelse av remisjonen. Les preparatomtalen for Mezavant® før stoffet er foreskrevet, spesielt i forhold til overfølsomhet overfor salisylater (inkludert mesalazin), allergi mot sulfasalazin, nedsatt nyrefunksjon eller leverfunksjon, kronisk nedsatt lungefunksjon, tilstander som disponerer for å utvikle myo- eller perikarditt, akutt intoleransesyndrom, mistanke om bloddyskrasi og interaksjoner med andre legemidler. Det anbefales at nyrefunksjonen hos alle pasienter undersøkes før behandlingen startes og deretter minst to ganger i året mens behandlingen pågår. Vanlige bivirkninger rapportert for Mezavant®: hodepine, hypertensjon, abdominal distensjon, abdominal smerter, diaré, dyspepsi, oppkast, flatulens, kvalme, leverfunksjonsforstyrrelser (f.eks. ALAT, ASAT, bilirubin), kløe, utslett, artralgi forbundet med myalgi, rygg smerter, asteni, pyreksi.

Mezavant Antiinflammatorisk middel. ATC-nr.: A07E C02. Receptgruppe C. Reseptbelagt preparat. **ENTERODEPOTTABLETTER 1200 mg:** Hver enterodepottablett inneh.: Mesalazin 1200 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** For indusering 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. Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon: Alvorlig nedsatt leverfunksjon er kontraindisert. Brukes med forsiktighet og ta forholdsregler ved nedsatt leverfunksjon pga. økte leverenzymnivåer er rapportert ved bruk. Nedsatt nyrefunksjon: Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/minutt/1,73 m²) er kontraindisert. Brukes med forsiktighet ved mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Nyrefunksjonen bør undersøkes før behandlingsstart, og deretter minst 2 ganger i året under behandlingen. Barn og ungdom <18 år: Preparatet anbefales ikke pga. manglende sikkerhets- og effektdata. Administrering: Tas oralt 1 gang daglig, fortrinnsvis ved samme tidspunkt og med mat. Skal svelges hele. Må ikke knuses eller tygges. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdstoffene eller salisylater. Alvorlig nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon (GFR <30 ml/minutt/1,73 m²). **Forsiktighetsregler:** Pasienter med kronisk nedsatt lungefunksjon, 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 bloddyskrasi, 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 kramp, akutt magesmerte og blodig diaré, feber av og til, hodepine og utslett, er mistanke om akutt intoleransesyndrom, 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 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 bloddyskrasi. Administrering med antikoagulantia av kumarintype, f.eks. warfarin, kan føre til redusert antikoagulasjon. Protrombittid bør overvåkes nøye dersom kombinasjonen er nødvendig. **Graviditet/Amning:** Overgang i placenta: Passerer, men gir langt lavere konsentrasjoner i fosteret enn ved terapeutisk bruk hos voksne. Dyrstudier 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 høye doser. Overgang i morsmelk: Går over i lave konsentrasjoner. Acetyltet 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 myalgi, rygg smerter. Neurologiske: Hodepine. Øvrige: Asteni, pyreksi. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymfe: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Kolitt, pankreatitt, rektalpolypyper. Hjerte/kar: Takykardi, hypotensjon. Lufteveier: Faryngeal smerte. Neurologiske: Svimmelhet, søvnighet, tremor. Øre: Øresmerter. Hud: Akne, alopeci, urticaria. Øvrige: Ansiktsodem, tretthet. Ukjent frekvens for mesalazinformuleringer generelt: Blod/lymfe: Agranulocytose, aplastisk anemi, leukopeni, nøytropeni, pancytopeni. Hjerte/kar: Myokarditt, perikarditt. Hud: Angioødem. Lever/galle: Hepatitt, gallestein. Lufteveier: Overfølsomhetspneumonitt (inkl. interstitiell pneumonitt, allergisk alveolitt, eosinofil pneumonitt), bronkospasme. Muskel-skjelettsystemet: Systemisk lupus erythematosuslignende syndrom. Neurologiske: Nevropati. Nyre/urineveier: Interstitiell nefritt, nefrotisk syndrom. **Overdosering/Forgiftning:** Tegn på salisylatforgiftning inkluderer tinnitus, vertigo, hodepine, forvirring, dosighet, lungødem, dehydrering som følge av svetting, diaré og oppkast, hypoglykemi, hyperventilering, forstyrrelse av elektrolyttbalansen og blod-pH og hypertermi. Konvensjonell terapi for salisylatforgiftning kan være fordelaktig ved tilfeller av akutt overdosering. Hypoglykemi og ubalanse i væske- og elektrolyttbalansen bør korrigeres ved hjelp av administrasjon av adekvat behandling. Nyrefunksjonen må holdes tilstrekkelig vedlike. **Egenskaper:** Klassifisering: Mesalazin (5-aminosalisylsyre) til behandling av inflammatorisk tarm sykdom. Virkningsmekanisme: Virkningsmekanismen er ikke helt klarlagt, men anses å være en lokal antiinflammatorisk effekt på epitelceller i kolon. Slimhinne produksjon av arakidonsyre metabolitter både via cyklooksygenase- (COX) og lipoksygenasesystemet, er økt ved kronisk inflammatorisk tarm sykdom. Det er mulig at mesalazin reduserer inflammasjonen ved å hemme COX og dermed prostaglandinproduksjonen i colon. Mesalazin har potensiale til å hemme aktivering av nukleære faktor kappa B og dermed dannelse av viktige proinflammatoriske cytokiner. Det er foreslått at hemming av nukleære PPARγ-reseptorer (g-form av peroksisomproliferatoraktiverte reseptorer) kan være involvert ved ulcerøs kolitt. PPARγ-reseptoragonister har vist effekt ved ulcerøs kolitt, og det er holdpunkter for at mesalazins virkningsmekanisme kan være mediert via PPARγ-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%. Acetyltet metabolitt: 78-83%. Fordeling: Enterodepottablettene oppløses i pH ≥7 som muliggjør langvarig frigivelse i hele tykktarmen og begrenset systemisk absorpsjon. Halveringstid: Mesalazin: Ca. 7-9 timer. Acetyltet metabolitt: 8-12 timer. Lengre halveringstid enn vanlig pga. begrenset absorpsjonsgrad som resultat av forlenget utslutningsprofil for enterodepottabletten. 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:** 1200 mg 60 stk., 560,50 kr (bliker) 148385. Sist endret: 31.01.2014. **Basert på SPC godkjent av SLV:** 28.03.2012

Mezavant® en gang daglig (mesalazin)

for induksjon av klinisk OG endoskopisk remisjon hos pasienter med mild til moderat aktiv ulcerøs kolitt.*¹



- ✓ OPPRETTHOLDER REMISJON^{1,2,4,5*}
- ✓ FÅ TABLETTER⁶
- ✓ ALLTID EN GANG DAGLIG¹

Med Mezavant® oppnådde 40,5 % av pasientene klinisk og endoskopisk remisjon ved uke 8.² 76,5 % hadde ikke tilbakefall etter 6 måneders behandling.^{3†}

Pasientene tar Mezavant® en gang daglig for induksjon, og for å opprettholde remisjon ved mild til moderat ulcerøs kolitt..

Referanser: **1.** Mezavant Produktresumé Q3/2012. **2.** Kamm MA et al. Gastroenterology 2007; 132:66–75. **3.** Kane SV et al. Inflamm Bowel Dis 2012; 18:1026–33. **4.** Lichtenstein GR et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:96–102. **5.** Kamm MA et al. Gut 2008; 57:893–902. **6.** Iacucci M et al. Can J Gastroenterol 2010; 24:127–33.

* Definert som UC-DAI-skår på ≤1, og med skår på 0 for rektal blødning og avføringsfrekvens. Kombinert Physician's Global Assessment (PGA) og sigmoidoskopskår var satt til ≤1, uten slimhinneskørhet og uten reduksjon av sigmoidoskopskår med ett poeng eller mer fra baseline. † tilbakefall definert som ≥4 tarmtømminger/dag over pasientens normale frekvens og assosiert med trang til avføring, buksmerte og rektal blødning.

Oversikt over nasjonale og internasjonale møter/kongresser i 2014, sortert etter dato

2014

SADE-kurs 2014

København
16.-17. januar 2014

Vintermøtet 2014

Radisson Hotel Lillehammer
30. januar-1. februar 2014

Canadian Digestive Disease Week (CDDW)

Victoria, Canada
8.-11. februar 2014
<http://www.cag-acg.org/cddw>

FALK Seminar

Gastroenterologie-Seminarwoche
Titisee
15.-19. februar 2014
http://www.dr.falkpharma.de/uploads/tx_tocfpshoperw/FS_Titisee_2014_Vorlaeufiges_Programm.pdf

9th European Crohn's and Colitis Organisation Congress of Inflammatory Bowel Diseases 2014 (ECCO 2014)

København
20.-22. februar 2014

Gut Microbiota for Health World Summit 2014

8.-9. mars 2014
Hilton Miami Downtown
USA
<http://summit-registration.gutmicrobiotaforhealth.com/scientific-information/program>

Nasjonalt levermøte 2014

Oslo
20. mars 2014
www.norskgastr.no

Symposiet til Norsk Forening for Ultralyd-diagnostikk (NFUD)

Ålesund
10-15 timer godkjenning som valgfritt kurs i fordøyelsessykdommer og i indremedisin
2.-4. april 2014
Påmeldingsfrist 1.mars 2014
<http://www.nfud.no/>

The International Liver Congress™ 2014, 49th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver

London, Storbritannia
9.-13. april 2014
http://www.easl.eu/_events/the-international-liver-congress/the-international-liver-congress-2014-49th-annual-meeting-of-the-european-association-for-the-study-of-the-liver

EuroEUS 2014 (et aktuelt kurs/møte for de som er interessert i EUS)

Paris, Frankrike
17.-18. april 2014
<http://www.euro-eus.com/>

Gastro-onkologisk Vår møte 2014

Radisson Blu Airport Hotel, Gardermoen
24.-25. april 2014
<http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gastroenterologisk-forening/Nyheter/2014/Gastro-onkologisk-Varmote-2014/>

DDW 2013 - Digestive Disease Week 2014

Chicago, IL (USA)
3.-6. mai 2014
<http://www.ddw.org/>

Ullevål endoskopikurs: GI stenting og ERCP

(nybegynnere og viderekomne).
12.-13. mai 2014
For program/påmelding kontakt:
truls.hauge@ous-hf.no

Euroson 2014-02-02

26th Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB)
Tel Aviv, Israel
26.-28. mai 2014
<http://www.euroson2014.org/>

FALK Symposium 192

IBD 2014: Thinking Out of the Box
Paris, Frankrike
30.-31. mai 2014

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Annual Meeting
Chicago, IL, USA
30. mai-3. juni 2014
<http://chicago2013.asco.org/>

46th Annual Meeting of the European Pancreatic Club

Southampton, Storbritannia
25.-28. juni 2014

16th World Congress on Gastrointestinal Cancer

Barcelona, Spania
25.-28. juni 2014
<http://worldgicancer.com/WGIC/WGIC2013/index.asp>

Funksjonelle tarmlidelser (Functional Gastrointestinal Disorders, FGID)

Kurs ved Universitet i Bergen
1.-3. september 2014
(Jostein Sauar: "ferdige gastroenterologer er også velkomne!")

FALK Symposium 193 Celiac Disease and Other Small Bowel Disorders

Amsterdam, Nederland
5.-6. september 2014

European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)

36. ESPEN Congress

On Clinical Nutrition & Metabolism
Geneve, Sveits
6.-9. september 2014

AASLD/EASL Special Conference on Hepatitis C

Sheraton New York
New York, USA
12.-13. september 2014

EUS 2014

19th International Symposium on Endoscopic Ultrasonography
ITC Grand Chola, Chennai, India
18.-19. september: International Symposium
20. september: Basic Training and Tutorials (for invited attendees only)

FALK Gastro-Conference

Freiburg, Tyskland
8.-11. oktober, 2014

22nd United European Gastroenterology Week (UEGW)

Wien, Østerrike
18.-22. oktober 2014

The Liver Meeting® 2014 (AASLD)

Hynes Convention Center, Boston, Massachusetts, USA
7.-11. november 2014
<http://www.aasld.org/livermeeting/Pages/default.aspx>

2nd World Congress on Controversies in Gastroenterology (CIGI)

Xi'an, Kina
21.-23. november 2014
<http://www.comtecmed.com/cigi/2014/>

The annual SAGIM meeting 2014 (Scandinavian Association of Neurogastroenterology, Imaging and Motility)

"Imaging and treatment of GI symptoms"
Tivoli Congress Center, København
28. november 2014
Free registration for the first 20 young doctors/medical students to sign up
<http://www.sagim-gastro.dk/>

2014 Advances in Inflammatory Bowel Diseases

Crohn's and Colitis Foundations Clinical and Research Conference
Orlando, Florida, USA
4.-6. desember 2014
<http://www.advancesinibd.com/>

Cøliakistudie i regi av Rikshospitalet

Våren 2014 starter et prosjekt ved Rikshospitalet hvor vi skal undersøke effekten av gluten-nedbrytende enzymtilskudd ved cøliaki. Prosjektet er en del av en internasjonal studie med mange studiesentre. Deltagerne i studien skal innta enzymtilskudd (eller placebo) sammen med hvert av sine tre hovedmåltider. Vi vil ta inn pasienter fra nå av og frem til høsten (oktober–november).

- Vi søker cøliakere som:**
- har fått påvist sikker cøliaki med gastroskopi
 - bor i rimelig nærhet til Oslo
 - har startet glutenfri kost for minst 11 måneder siden
 - fortsatt har mageplager (smerter, løs mage, luftplager etc.) som kan skyldes eksponering for gluten
 - fortsatt har betennelse i slimhinnen (det bedømmes med gastroskopi hos oss i studien)
 - er villige til å komme to ganger til gastroskopi og totalt seks studiebesøk
 - er villige til å rapportere sine symptomer med en enkel telefonrapport i hele studieperioden
 - som er villige til å ta et enzymtilskudd (eller placebo) tre ganger daglig i 6 uker

Studien er forelagt og godkjent av Regional Etisk Komite og Statens Legemiddelverk.

Ta kontakt dersom du ønsker mer informasjon og er interessert i å delta. Med vennlig hilsen Studiesykepleier Siv Furholm, telefon: 22 85 06 70

Overlege ved gastroundersøkelse ved Rikshospitalet Knut Lundin, telefon: 23 07 24 00

Asacol® «Tillotts»
Antiinflammatorisk middel. ATC-nr.: A07E C02
ENTEROTABLETTER 400 mg og 800 mg: Hver enterotablett inneh.: Mesalazin. 400 mg, resp. 800 mg, lactos. monohydr., const. et color q.s. Fargestoff: Gult og rødt jernoksid (E 172).
REKTALVÆSKE, suspensjon 1 g: Hver flaske inneh.: Mesalazin. 1 g, xanthan. gum., natr. metabisulf. (E 223), natr. benz. (E 211), aqua purif. ad 100 ml.
STIKKPILLER 500 mg: Hver stikkpille inneh.: Mesalazin. 500 mg, adeps solid. q.s.
Indikasjoner: Enterotabletter: Ulcerøs kolitt. Crohns sykdom. Rektalvæske: Ulcerøs proktosigmoiditt. Stikkpiller: Ulcerøs proktitt.
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 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 voksendose gis til barn med kroppsvekt $\leq$ 40 kg og normal voksendose til barn $>$ 40 kg. Ulcerøs proktosigmoiditt hos voksne: Rektalvæske: Et klyster, à 100 ml rektalvæske, gis hver kveld for sengetid. Dosen bør beholdes i tarmen i 8 timer. Behandlingens varighet er vanligvis 3-6 uker, men avhenger av symptomer og sigmoidoskopiske funn. Ulcerøs proktosigmoiditt hos barn: Rektalvæske: Liten erfaring og bare begrenset dokumentasjon for effekt på barn. Ulcerøs proktitt hos voksne: Stikkpiller: Normaldose er 1 stikkpille 2 ganger pr. døg, 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: Nedsatt leverfunksjon: Forsiktighet anbefales ved svekket leverfunksjon. Kontraindisert ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Nedsatt nyrefunksjon: Bør ikke benyttes ved svekket nyrefunksjon, se Forsiktighetsregler. Kontraindisert ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Administrering: Enterotabletter: Gis oralt. Hvis en eller flere doser ikke er blitt tatt, skal neste dose tas til vanlig tid. Skal svelges hele. Skal ikke tygges. Skal ikke knuses eller deles. Rektalvæske: Gis rektalt. Må ikke svelges. Stikkpiller: Gis rektalt. Må ikke svelges.
Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene eller for salisylater. Alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon (GFR $<$ 30 ml/minutt/1,73 m2).
Forsiktighetsregler: Blodprøver (differensialtelling av leukocytter, leverfunksjonsparametre, som f.eks. ALAT eller ASAT, serumkreatinin) og urinstatus bør fastslås både før og under behandling, etter vurdering av behandelende lege. Oppfølgingstester anbefales 14 dager etter påbegynt behandling, deretter 2-3 tester med 4-ukers intervall. Oppfølgingstester hver 3. måned ved normale funn. Umiddelbar testing ved tegn på svekket lever- eller nyrefunksjon. Ved langtidsbehandling bør nyrefunksjonen kontrolleres regelmessig. Mesalazinindusert nyretoksisitet bør vurderes ved svekket nyrefunksjon under behandlingen. Ved mistanke om mesalazininduserte kardiale overfølsomhetsreaksjoner, må preparatet ikke gis på nytt. Forsiktighet bør utvises ved tidligere myo- eller perikarditt grunnet overfølsomhetsreaksjoner, uavhengig av årsak. Pasienter med pulmonær sykdom, spesielt astma, bør følges opp nøye under behandlingen. Pasienter som har opplevd bivirkninger ved sulfasalazinbruk bør være under nøye medisinsk oppfølging. Behandlingen bør avsluttes umiddelbart dersom mesalazin gir akutte intoleransereaksjoner slik som magekramp, akutte magesmerter, feber, alvorlig hodepine og utslett. Enterotabletter: Bør ikke brukes ved sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse eller glukose-galaktosemalabsorpsjon.
Interaksjoner: Ingen interaksjonsstudier er blitt gjennomført. 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.
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 epidemiologisk 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 ammende. Overfølsomhetsreaksjoner, f.eks. diaré hos spedbarn, kan ikke utelukkes. Bør bare benyttes under amming dersom mulig fordel oppveier mulig risiko. Hvis spedbarnet utvikler diaré, bør ammingen avbrytes.
Bivirkninger: Vanlige ($\geq$ 1/100 til $<$ 1/10): Gastrointestinale: Dyspepsi (enterotabletter). Hud: Urticaria, eksantem. Øvrige: Lokal irritasjon i endetarmen ved rektal applikasjon. Mindre vanlige ($\geq$ 1/1000 til $<$ 1/100): Hud: Pruritus, dermatitt. Sjeldne ($\geq$ 1/10 000 til $<$ 1/1000): Gastrointestinale: Magesmerter, diaré, luftplager, kvalme, oppkast. Hjerter/kar: Myokarditt, perikarditt. Muskel-skjelettsystemet: Muskelkramp. Nevrologiske: Hodepine, svimmelhet. Øvrige: Brystsmerter, tretthet/letargi. Svært sjeldne ($<$ 1/10 000): Blod/lymfe: Endrede blodverdier (aplastisk anemi, agranulocytose, pancytopeni, nøytrofopeni, leukopeni og trombocytopeni). Gastrointestinale: Akutt pankreatitt. Hud: Alopesi. Immunsystemet: Overfølsomhetsreaksjoner som f.eks. allergisk eksantem, legemiddelfeber, lupus erythematosus-syndrom, pankolitt. Kjønnsorganer/bryst: Oligospermi (reversibel). Lever/galle: Endringer i leverfunksjonsparametre (økning i transaminaser og kolestaseparametre), hepatitt, kolestatisk hepatitt. Luftveier: Allergiske og fibrotiske lungereaksjoner (inkl. dyspné, hoste, bronkospasme, alveolitt, pulmonær eosinofili, lungeinfiltrasjon, pneumonitt, pleuritt). 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 tarmlidelse. Enterotablettene 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 kjerne og inhiberer cellenes lipoksygenase. Dermed hemmes produksjonen av proinflammatoriske leukotriener (LTB4 og 5-HETE) i tarmveggs makrofager. Det er vist at mesalazin aktiverer PPAR- reseptorer som motvirker nukleær aktivering av inflammatorisk respons i tarmen. I laboratorieforsøk inhiberer mesalazin cyklooksygenase, og dermed også frisettingen av tromboksan B2 og prostaglandin E2. Klinisk relevans er ikke klarlagt. Mesalazin hemmer dannelsen av plateaktiverende faktor (PAF). 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. Det er mulig at regelmessig mesalazinbruk reduserer risikoen for tykktarmskreft. Den Europeiske Crohns og Kolitt Organisasjonen (ECCO) anbefaler generelt å fortsette vedlikeholdsbehandlingen med mesalazin over lengre tid, da dette kan redusere risikoen for tykktarmskreft. 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: Enterotabletter: Eliminasjonshalveringstid for mesalazin er mellom 9 timer (enkel dose) og 11 timer (steady state). Rektalvæske og stikkpiller: Store individuelle forskjeller i biologisk halveringstid for mesalazin og hovedmetabolitten N-acetyl-5-aminosalisylsyre, og er rapportert å være hhv. ca. 5 timer og ca. 8 timer. Metabolisme: Mesalazin metaboliseres i lever og tarmvegg ved acetylering til N-acetyl-5-aminosalisylsyre, som er uten farmakologisk effekt. Utskillelse: Utskillelse av mesalazin skjer hovedsakelig via urin og feces.
Pakninger og priser: Enterotabletter: 400 mg: 100 stk.1 (blister) kr 384,30. 800 mg: 60 stk.1 (blister) kr 452,90. Rektalvæske: 7 $\times$ 100 ml2 (flasker) kr 246,20. Stikkpiller: 60 stk.2 kr 405,80.
Refusjon:
1A07E 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.

2A07E 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: 30.10.2013					



TILLOTTS PHARMA

ZERIA GROUP



Asacol® mesalazin - Oral behandling som lokalbehandling - i hele tykktarmen¹

1 gang daglig!
til vedlikeholdsbehandling¹



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.

- Asacol® er effektiv til ulcerøs kolitt - i hele tykktarmen, ved venstresidig kolitt og proktitt²

- Fast norsk team alltid i nærheten

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

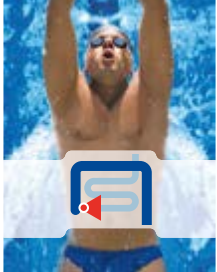


Bente Merete Hole
Therapeutic Area Manager
975 01 800
bhole@tillotts.com



Ingunn Skeie
Country Representative
900 60 952
iskeie@tillotts.com

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



¹ 13-05-0071NO

² www.Felleskatalogen.no
³ Shinsky CA et al. Gastroenterology and Hepatology 2008; 4(2) (suppl.): 2-10.

Søknadsfrist for alle stipender fra industrien, 1. november 2014.

abbvie

Reise- og forskningsstipend
for 2014 - Stipend innen
eksokrin pankreatologi

VEDTEKTER

I. En sum settes årlig til disposisjon av Abbott Norge AS. For år 2014 utgjør denne summen NOK 25.000,-. Det er Norsk gastroenterologisk forening (NGF) som foretar utlysning av stipendet.

II. Stipendet er tiltenkt spesialister innen fordøysessykdommer 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 2015, 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.

abbvie

HumanPrisen

VEDTEKTER

§1. Stipendet stilles til disposisjon av AbbVie AS. Stipendiet er på kr. 100.000 som fordeles på en eller flere søkere.

§2. Norsk gastroenterologisk forening foretar utlysning og tildeling av stipendet. Stipend-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. Prisbeløpet skal brukes til prosjekter som kan bedre behandling for pasienter med Crohns sykdom og/eller ulcerøs kolitt i Norge. Skriftlig søknad skal inneholde curriculum vitae, beskrivelse av prosjektet, finansieringsplan, fremdriftsplan og anbefaling fra prosjekt-ansvarlig.

§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 stipend-komiteen og AbbVie 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 på årsmøtet for NGF, i NGF-Nytt og på NGF sin hjemmeside.

§7. Disse vedtektene kan endres etter godkjenning fra AbbVie AS


TILLOTTS PHARMA
 ZERIA GROUP
 GI-health is our passion™

Reisestipend

VEDTEKTER

§1. Reisestipendet stilles til disposisjon av Tillotts Pharma AB. For 2014 utgjør stipendiet en reise til kongressen IMEDX, Florida og gjelder 2 søkere.

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

§3. Reisestipendet er tiltenkt spesialister i gastroenterologi med interesse innen inflammatorisk tarmsykdom - IBD eller leger som er i ferd med å spesialisere seg og har til hensikt å arbeide innenfor klinisk gastroenterologi og IBD. Reisestipendet skal brukes til å reise til en kongress innen inflammatoriske tarmsykdommer: IMEDX 2014. Skriftlig søknad skal inneholde curriculum vitae, fremdriftsplan og anbefaling fra søkers overordnede.

§4. Reisestipendet må være brukt til IMEDX 2014 ellers går beløpet tilbake til giveren.

§5. Etter at kongressen er gjennomført skal skriftlig redegjørelse sendes stipend-komiteen og Tillotts Pharma innen et år. Det oppfordres søkeren til å presentere utbyttet av kongressen i et møte internt/ekstern.

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

§7. Disse vedtektene kan endres etter godkjenning fra Tillotts Pharma AB.

OLYMPUS

Reisestipend

VEDTEKTER

§1. Stipendet stilles til disposisjon av Olympus Norge A.S. For 2014 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 forskningssamarbeide.

§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.



Ta ikke i mer enn nødvendig

Dificlir™ (fidaksomicin) virker selektivt mot *C. Difficile* og bevarer den naturlige tarmfloraen.¹⁻⁴


DIFICLIR™
 fidaksomicin

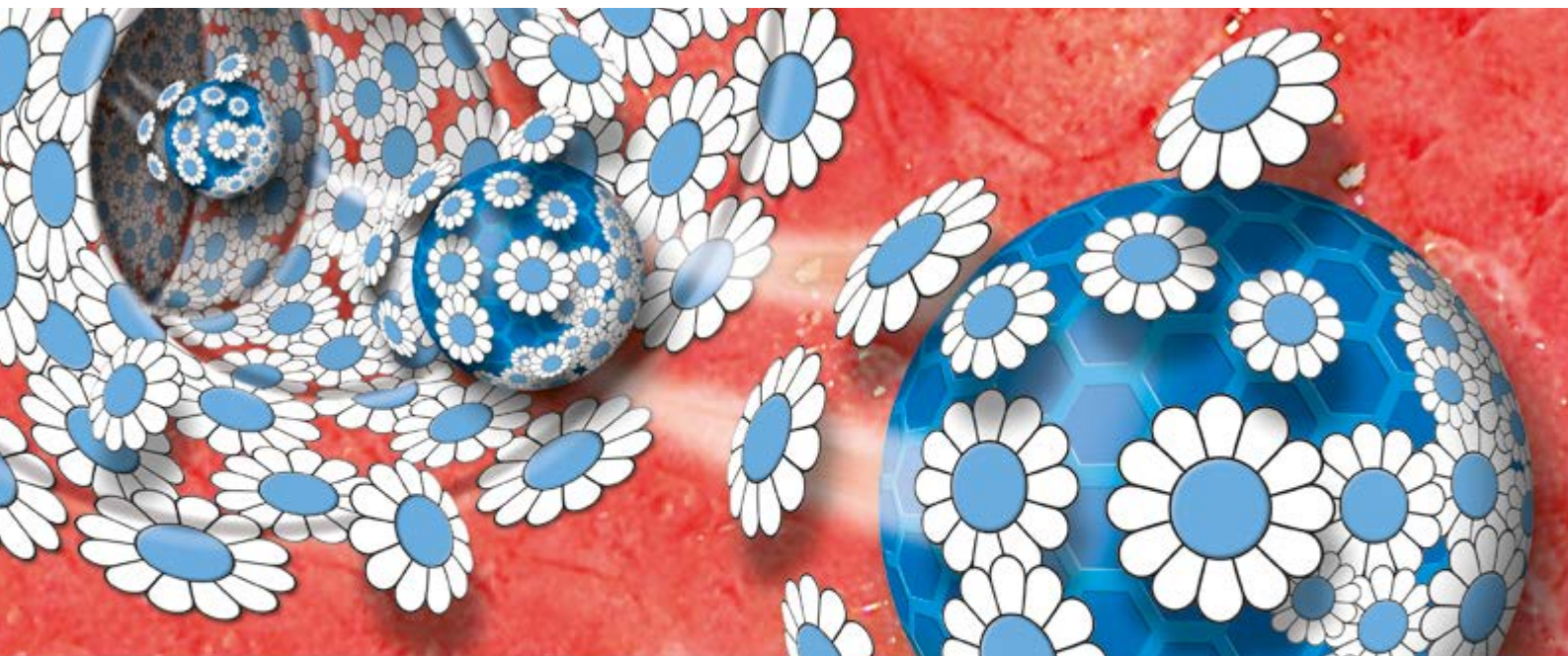
Referanser: 1. Dificlir produktresumé. 2. Cornely et al. Lancet Infect Dis 2012; doi: 10.1016/S1473-3099(11)70374-7. 3. Louie et al. CID 2012;55 (Suppl 2). 4. Louie et al. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:261-3.

Dificlir™ (fidaksomicin) Antibiotikum. ATC-nr.: A07AA12. **TABLETTER, filmdrasjerte 200 mg:** hver tablett inneholder: fidaksomicin 200 mg, hjelpestoffer. **Indikasjoner:** for behandling av *Clostridium difficile*-infeksjoner (CDI), også kjent som *C. difficile*-assosiert diaré (CDAD), hos voksne. **Dosering: voksne inkl. eldre ≥ 65 år:** anbefalt dose er 200 mg (1 tablett) administrert 2 ganger daglig (1 tablett hver 12. time) i 10 dager. **Barn og ungdom:** sikkerhet og effekt hos barn < 18 år er ikke fastslått. Ingen tilgjengelige data. **Spesielle pasientgrupper:** **nedsatt nyre-/leverfunksjon:** ingen dosejustering anses å være nødvendig. Det foreligger kun begrensede kliniske data og preparatet bør brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller middels til alvorlig nedsatt leverfunksjon. **Administrering:** til oral bruk. Kan tas med eller uten mat. Svelges hele sammen med et glass vann. **Kontraindikasjoner:** overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** det er rapportert om overfølsomhetsreaksjoner, inkl. alvorlig angioødem. Hvis det oppstår en alvorlig allergisk reaksjon, skal legemidlet seponeres og egnet behandling igangsettes. Bør brukes med forsiktighet ved pseudomembranøs kolitt eller fulminant eller livstruende CDI. Det foreligger ikke data fra pasienter med samtidig inflammatorisk tarmsykdom. Fidaksomicin bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene, pga. fare for forhøyet absorpsjon og mulig fare for systemiske bivirkninger. **Interaksjoner:** fidaksomicin er et P-gp-substrat og kan være en mild til moderat hemmer av intestinale P-gp. Samtidig administrering av enkle doser av P-gp-hemmeren ciklosporin A hos sunne forsøkspersoner førte til hhv. 4 og 2 ganger økning av fidaksomicin C_{max} og AUC. Siden den kliniske relevansen av denne økningen i eksponering er uklar, anbefales ikke samtidig administrering av potente P-gp-hemmere, som f.eks. ciklosporin, ketokonazol, erytromycin, klaritromycin, verapamil, dronedaron og amiodaron. Fidaksomicin 200 mg 2 ganger daglig førte til en liten, men ikke klinisk relevant økning i eksponeringen for digoksin. En større effekt på P-gp-substrater med lavere biotilgjengelighet (som f.eks. dabigatran eteksilat), som er mer følsomme for P-gp-hemming, kan imidlertid ikke utelukkes. **Graviditet, amming og fertilitet:** **graviditet:** ingen data på bruk hos gravide. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på reproduksjonstoksitet. Det anbefales å unngå bruk under graviditet. **Amming:** ukjent. Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes forventes, men en risiko kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen skal avsluttes/avstås fra. **Fertilitet:** dyrestudier indikerer ingen effekt på fertilitet. **Bivirkninger: vanlige (≥1/100 til <1/10):** gastrointestinale: oppkast, kvalme, forstoppelse. **Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):** gastrointestinale: abdominal distensjon, luft i magen, tørr munn. Immunsystemet: hudutslett, pruritus. Lever/galle: økt ALAT. Nevrologiske: svimmelhet, hodepine, dysgeusi. Stoffskifte/ernæring: nedsatt matlyst. ▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. **Overdosering/forgiftning:** ingen tilfeller av akutt overdose er rapportert. **Innehaver av markedsføringstillatelse:** Astellas Pharma Europe B.V. **Pakninger og priser (pr. 07.01.2014):** 20 stk. (blistre) kr. 15 618,40. Basert på preparatomtale godkjent av Statens Legemiddelverk 27.06.2013. **Full preparatomtale kan rekvireres hos Astellas Pharma. Sist endret:** 18.11.2013. **Astellas Pharma, Solbråveien 47, 1383 Asker. Telefon 66 76 46 00. Faks 66 90 35 20. kontakt.no@astellas.com. www.astellas.no.**


 astellas

DIF-140004 01.2014

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.

ATC-nr.: A07E C02
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 dose inneholder: Mesalazin 1 g, hjelpestoffer. **STIKKPILLER 1 g:** Hver stikkpille inneholder: Mesalazin 1 g, hardfett. **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 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 (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. krampet, 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: Kumaninantiagulantia med mulig potensering av antikoagulerende effekt (som øker risikoen for gastrointestinal blødning). Glukokortikoider med mulig økning av bivirkninger fra mage/tarm. Sulfonfylureapreparater med mulig økning av blodsukkersenkende effekt. Metotreksat med mulig økning av toksisk potensiale ved metotreksat. Probenecid/sulfonfylpiazon med mulig reduksjon av urikosurisk effekt. Spirinolaktone/furosemid med mulig reduksjon av diuretisk effekt. Rifampicin med mulig reduksjon av tuberkulosestatiske 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/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/føtal 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: Myalgia, artralgi. Nevrologiske: Perifer neuropati. Nyre/urinveier: Svette nyrefunksjon, bl.a. akutt og kronisk interstitiell 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: 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 diurese) 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 doser² kr 385,20. Stikkpiller: 30 stk.² 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