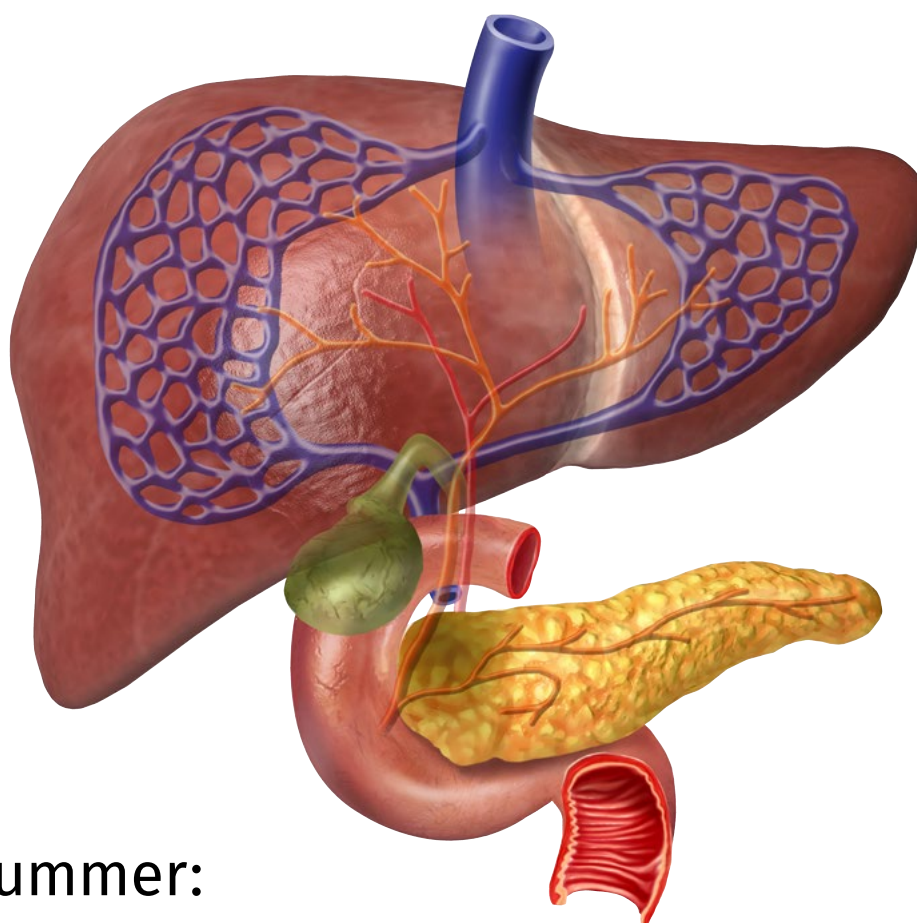




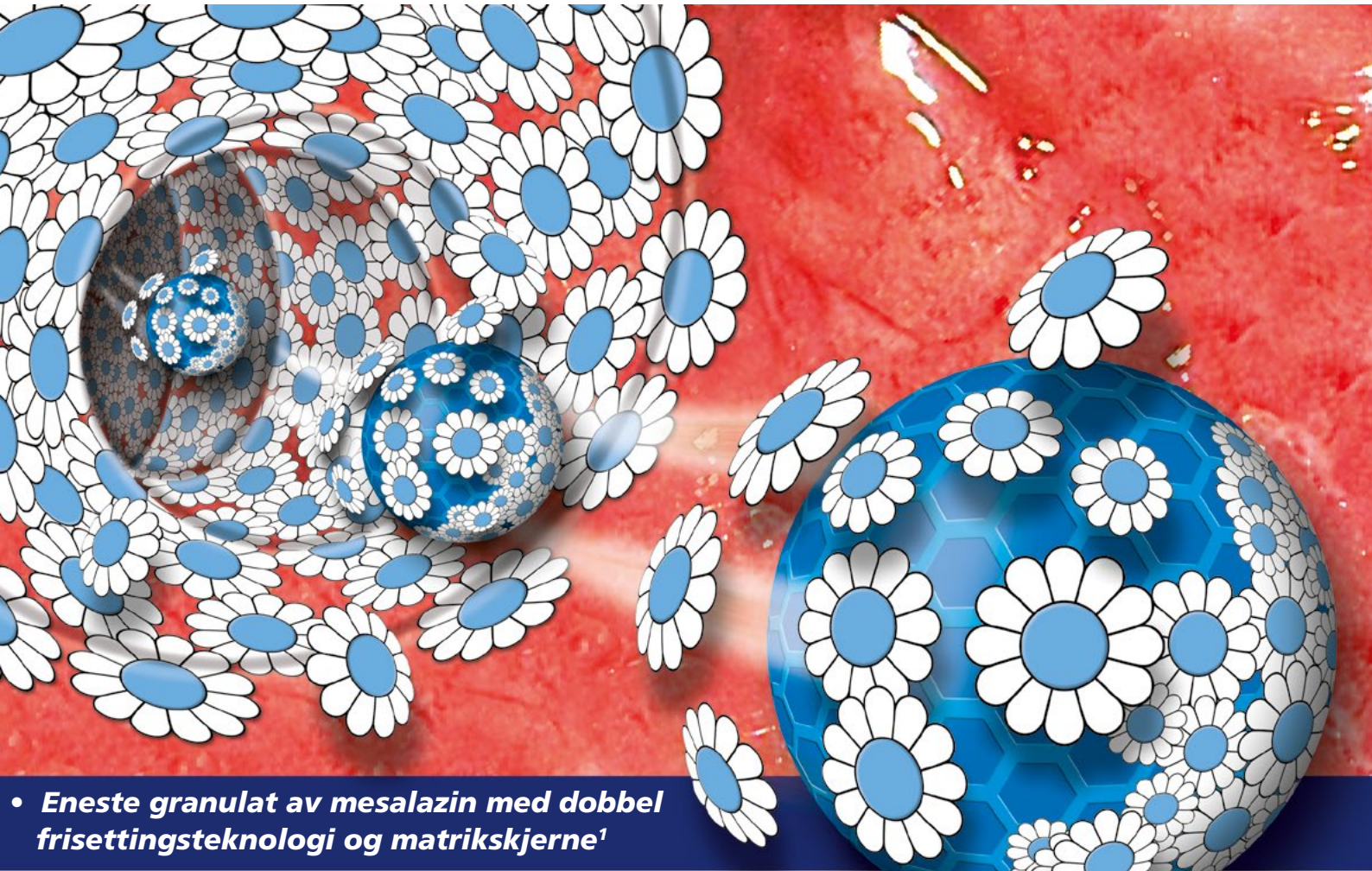
Temanummer:
**Multimodal behandling
av leversvulster**
s. 11

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 inneholdes: Mesalazin 1,5 g, resp. 3 g, aspartam, hjelpestoffer. **Fargestoff:** Titandio-sid (E 171). **REKTALKUM 1 g/dose:** Hver dose inneholdes: Mesalazin 1 g, hjelpestoffer. **STIKKPILLER 1 g:** Hver stikkpille inneholdes: Mesalazin 1 g, hardtett. **Indikasjoner:** Til behandling av akutte episoder og vedlikehold ved remisjon av ulcerøs kolitt. **Rektals-kum:** 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):* Begren-set dokumentasjon på effekt. *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:** *Medsatt 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 1 gang 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 administ-rering. **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 (differensielt blodtelling, leverfunksjonstest som ALAT og ASAT, serumkreati-nin) og urinstatus (urinstit) tas før og under behandling, etter behandlede leges skjønn. Kontroll anbefales 14 dager etter behandlingsstart, deretter 2 eller 3 ganger med 4 uker 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 behandlingsoppgjør. Behandlingen avbrytes øyeblikkelig ved akutte reaksjoner, som f.eks. kramper, akutte magesmerter, feber, alvorlig hodepine og utslett. **Enterodepotgranulat:** Doseposer 1,5 g og 3 g inneholdes: aspar-tam 3 mg og 6 mg som omdannes til hhv. fenylalanin 1,68 mg og 3,36 mg. Vær oppmerksom på dette ved fenylketonuri. **Rektalskum:** For-siktighet utvises ved behandling med rektalskum hos astmatikere, skummet inneholder sulfitt som kan forårsake overfølsomhetsreaksjoner. 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:** Spesifikk interaksjonsstudie ikke utført. Interaksjoner kan forekomme ved samtidig administrering av Kumarinantikoagulantia med mulig potensering av antikoagulerende effekt (som øker risikoen for gastrointestinal blødning). Glukokortikoider med mulig økning av bivirkninger fra mage/tarm. Sulfonylureapreparater med mulig økning av blodsukkersenkende effekt. Metotreksat med mulig økning av toksisk potensiale av metotreksat. Probenecid/sulfonpyrazon med mulig reduksjon av urikosurisk effekt. Spirolonaktin/furo-semid 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 mulig 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 graviditeten/på fosteret/det nylfødte 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, parturitio forløsning eller postnatal utvikling. Gis ikke til gravide hvis ikke fordelene oppveier mulig risiko. *Overgang i morsmelk:* N-acetyl-S-aminosalisylsyre og i mindre grad mesalazin utskilles i brystmelk. Til-strekkelig 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. Hjerte/kar: Myokar-ditt, 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: Alopesi. Immunsys-temet: Allergisk eksanтем, temperaturstigning (legemiddelindusert feber), bronkospasme, peri- og myokarditt, akutt pankreatitt, allergisk alveolitt, lupus erythematosus syndrom, pankolitt. Kjønnsganer/bryst: Oligospermi (reversibel). Lever/galle: Forandringer i leverfunksjonspa-rametre (økt konsentrasjon av transaminase og cholestaseverd), hepatitt, cholestatisk hepatitt. Luftrøier: Allergiske og fibrotiske lungereaks-joner (dyspné, hoste, bronkospasme, alveolitt, pulmonær eosinofili, lungeinfiltrasjon, pneumonitt). Muskel-skjelettsystemet: Myalggi, artralgi. Nevrologiske: Perifer nevropati. Nyre/urinveier: Svekket 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. **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 Giftnformasjonens anbefalinger A07E C02 side d. **Oppbevaring og holdbarhet:** **Rektalskum:** Holdbarhet etter første avgitte dose: 12 uker. Oppbevares ved høyst 25°C. Oppbevares ikke i kjøleskap eller fryses. Trykkbeholderen innehol-der 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.² (dosepose) kr 1035,60. 3 g: 50 stk. (dosepose) kr. 1035,60. **Rektalskum:** 14 doser³ kr 397,80. **Stikkpiller:** 30 stk.¹ kr 452,70. **Refusjon:** **1A07E C02.1. Mesalazin - Stikkpille 1g Refusjonsberettiget bruk:** Behandling av aktiv ulcerøs proktitt. Refus-jonskode: . ICPC 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: . ICPC 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: . ICPC Vilkår nr D94 Kronisk enteritt/ulcerøs kolitt - Vilkår nr D94 Kronisk enteritt/ulcerøs kolitt - K51 Ulcerøs kolitt - **Vilkår:** Ingen spesifisert.

Sist endret: 04.06.2013

Leder Birgitte Seip Gastroenterologisk seksjon Sykehuset i Vestfold, Tønsberg seip@siv.no
Kasserer Kari Desserud Gastrokirurgisk avdeling Stavanger Universitetssykehus karidesserud@gmail.com
Styremedlemmer: Margit Brottveit Gastromedisinsk avdeling Oslo Universitetssykehus, Ullevål margit.brottveit@gmail.com
Reidar Fossmark Gastroenterologisk seksjon St.Olavs hospital reidar.fossmark@ntnu.no
Lene Larssen Gastromedisinsk avdeling Oslo Universitetssykehus, Ullevål lene.larssen@medisin.uio.no
Christine Slinning, Avdeling for mage- og tarmsykdommer Ålesund sykehus christine.slinning@helse-mr.no
Kristine Wiencke, Seksjon for Fordøyelsessykdommer Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet kristine.wiencke@ous-hf.no
Redaktør: Stephan Brackmann Lovisenberg Diakonale Sykehus Akershus Universitetssykehus 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
Lene Larssen

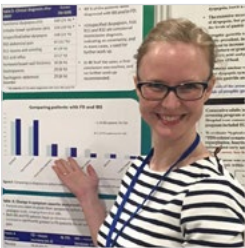
NGF-nyttets hjemmeside:
www.gastroenterologen.no
Kim Ånonsen

Forsideillustrasjon:
Hanne-Line Rabben/
Elsevier Illustration Service,

Layout, annonsesalg og produksjon:
www.drd.no

INNHold

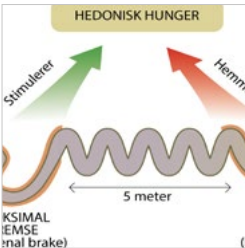
5	Redaktørens hjørne
7	Lederen
	Tema: Leverkirurgi
11	Multimodal behandling av leversvulster
12	Kirurgisk behandling av hepatocellulært karsinom
16	Kirurgisk behandling av kolorektale levermetastaser
20	Kirurgisk behandling av ikke-kolorektale og ikke-nevroendokrine levermetastaser
24	Levertransplantasjon ved hepatocellulært karsinom og kolorektale levermetastaser
28	Volumekspanderende behandling ved liten fremtidig leverrest
32	Transarteriell behandling av leversvulster – kjemoembolisering og radioembolisering
36	Radiofrekvensablasjon av leversvulster
	NOKBIL
39	NOKBIL, Norsk Kvalitetsregister for Biologiske Legemidler
	GASTRONET
42	Nasjonalt medisinsk kvalitetsregister
	Nytt fra fagmiljøene
43	En mage av stein
46	Intervju med Ellen Schlichting
52	Referat fra NeuroGASTRO 2015
	Faste spalter
56	Norge rundt: Gastroavdelingen ved Nordlandssykehuset, Bodø
62	Portretter: Anna Maria Wessel-Berg
64	Mat og ernæring: Hedonisk hunger, fedme og bearbeidet mat
68	Pauls hjørne: Norge av din hånd, konge
70	Snublefot: Liten med farlig
71	Blinksquddet: ERCP med papillotomi og steinekstraksjon hos en 6 uker gammel gutt
72	Bildequiz
	Kurs og konferanser
73	Oversikt over nasjonale og internasjonale møter/kongresser
75	Stipender



s. 52: Referat fra NeuroGASTRO 2015

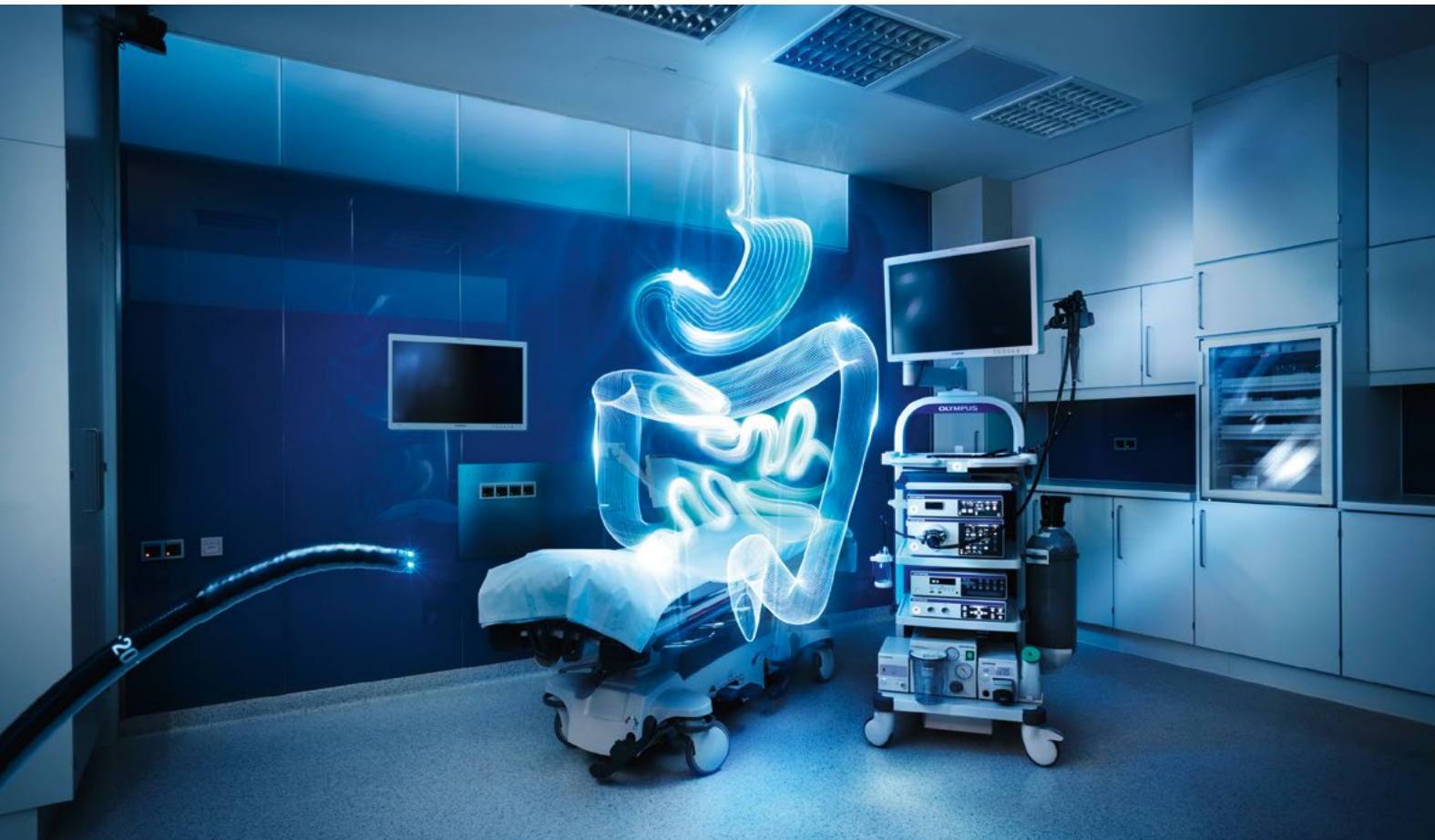


s. 56: Norge Rundt fra Bodø



s. 64: Hedonisk hunger, fedme og bearbeidet mat

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



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®.
- Komplet 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.



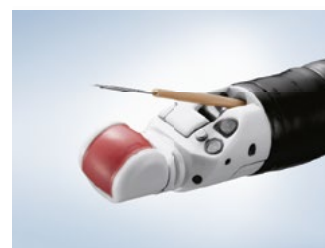
Ny EndoKapsel-EC-10



Nytt CF-HQ 190 kolonskop



X-SUIT NIR® dekket og udekket gallestent



EUS og EBUS

KJÆRE LESERE

Denne utgaven er spesiell da vi har samarbeidet med «Kirurgen» om temaet «Multimodal behandling av leversvulster». Jeg tillater meg å sitere Ellen Schlichting fra denne utgaven av NGF-nytt: «Man behøver ikke følge spesialiteten slavisk for å løse et problem.....men utrede i fellesskap som et multidisiplinært team». Gastroenterologene og -kirurgene har lang tradisjon for tett samarbeide, og dette gjenspeiler seg i denne utgaven med et felles tema. Begge tidsskriftene presenterer identiske artikler om multimodal behandling av leversvulster. En stor takk til legene fra HPB-seksjonen og Avdeling for radiologi og nukleærmedisin ved OUS-Rikshospitalet for spennende artikler som omhandler et komplekst tema, oversiktlig og lettlest. En stor takk også til redaksjonen i «Kirurgen» for et godt samarbeide.

I Norge rundt stopper vi denne gangen ved Nordlandssykehuset i Bodø, og portrett blir det post mortem av Anna Maria Wessel-Berg. I forrige utgave av NGF-nytt presenterte vi Birgitte Seip som den første kvinnelige leder av NGF. Det var feil. Den første kvinnelige leder var Ellen Schlichting, og vi presenterer et intervju av henne.

Nytt om nasjonale kvalitetsregistre kan du lese både i NOKBIL og Gastronet, og nyheter innen nevrogastroenterologien oppdager du i et referat fra en aktuell konferanse.

Den kjente trioen Berstad, Raa og Valeur skriver om «Hedonisk hunger», og i Pauls hjørne kan du lese tanker omkring et røntgenbilde. Til slutt snubler du over en liten flat lesjon i sigmoideum som viser seg å være farlig, og i blinkskuddet beskrives det en papillotomi med stenekstraksjon hos en 6 uker gammel gutt!

Legg også merke til utlysningen med søknadsfrist 1. november for stipender fra industrien og 1. januar for midler fra NGFs forskningsfond.

Jeg takker alle som har bidratt til denne utgaven med sin tid og engasjement til tross for en travel hverdag, og ønsker alle en god høst.

Stephan Brackmann





Dosering

(ekskl. cystisk fibrose)



- Målet for enzymsubstitusjonsbehandling er ikke kun å unngå symptomer på dårlig fordøyelse, men hovedsakelig å oppnå en normal ernæringsstatus²
- Begrensninger på fettinntak anses ikke lenger som en hovedregel i behandlingen²
- Doseringen bør tilpasses individuelt basert på graden av fordøyelsesforstyrrelser og fettinnholdet i måltidet¹

Den nødvendige dosen for et måltid varierer fra ca. 25.000 til 80.000 lipaseenheter og halvparten av den individuelle dosen ved mellommåltider¹.

For å oppnå normal fordøyelse av fett er det nødvendig med 40.000 til 50.000 lipaseenheter pr. måltid².



- Referanser:**
1. Preparatomtale
 2. Dominguez-Munoz, Journal of Gastroenterology and Hepatology 26 (2011) Suppl. 2; 12-16



Creon 10 000 «Abbott», Creon 25 000 «Abbott» og Creon 40 000 «Abbott»
ATC-nr.: A09A A02

Forføylesensymmer:
T ENTEROKAPSLER: Creon 10 000: Hver enterokapsel inneh.: Pankreatin, aeqv. lipas. 10 000 Ph.Eur. enh., amylase, 8000 Ph.Eur. enh., protease, 600 Ph.Eur. enh., color et const. q.s. Fargestoff: Jernoksid (E 172).

T ENTEROKAPSLER: Creon 25 000: Hver enterokapsel inneh.: Pankreatin, aeqv. lipas. 25 000 Ph.Eur. enh., amylase, 18 000 Ph.Eur. enh., protease, 1000 Ph.Eur. enh., color et const. q.s. Fargestoff: Jernoksid (E 172).

T ENTEROKAPSLER: Creon 40 000: Hver enterokapsel inneh.: Pankreatin, aeqv. lipas. 40 000 Ph.Eur. enh., amylase, 25 000 Ph.Eur. enh., protease, 1600 Ph.Eur. enh., color et const. q.s. Fargestoff: Jernoksid (E 172).

Indikasjoner: Eksokrin pankreasinsuffisiens med malabsorpsjon hos barn og voksne, ofte assosiert med, men ikke begrenset til kronisk pankreatitt, cystisk fibrose, pancreas cancer, pankreaskirurgi, gastrektomi, akutt pankreatitt, gastrointestinal bypassoperasjon (f.eks. Billroth II gastroenterostomi), obstruksjon i gallekanalene eller den felles gallegangen (f.eks. fra neoplasma) og/eller Shwachman-Diamonds syndrom.

Dosering: Tilpasses individuelt avhengig av vekt, grad av fordøyelsesforstyrrelser, sykdommens alvorlighetsgrad, kontroll av steatore², samt sammensetningen av kosten (spesielt fettinnhold) og opprettholdelse av god ernæringsmessig status. Pasienten bør ikke avslutte behandlingen uten avtale med lege, og rapportere om steatore² og gastrointestinale problemer, da det er mulig at dosering må endres. Mange pasienter må ta preparatet resten av livet.

Cystisk fibrose: De fleste pasientene bør ikke overstige 10 000 lipaseenheter/kg kroppsvekt/dag eller 4000 lipaseenheter/gram fettinntak. Voksne, ungdom og barn >4 år: Bør starte med 500 lipaseenheter/kg/måltid. Barn <4 år: Bør starte med 1000 lipaseenheter/kg/måltid.

Tiltander assosiert med eksokrin pankreasinsuffisiens

ekskl. cystisk fibrose: Den nødvendige dosen for et måltid varierer fra ca. 25 000-80 000 Ph.Eur.-enheter lipase som tilsvarer 1-3 kapsler av Creon 25 000 for et måltid, og halvparten av den individuelle dosen ved mellommåltider. Ved høye doser kan Creon 40 000 anvendes.

Administrering: Det er viktig å sikre tilstrekkelig væsketilførsel hele tiden, spesielt i perioder med økt væsketap. Utilstrekkelig væsketilførsel kan forverre forstoppelse. Kapslene bør tas under eller umiddelbart etter mat. Skal svelges hele med mye væske. Må ikke tygges. Må ikke knuses. Ved svelgesbesvær (f.eks. hos småbarn og eldre) kan kapslene åpnes forsiktig og minimikrofærene blandes med syrlig, myk mat (pH <5,5) som ikke krever tygging, f.eks. eplemos eller yoghurt. Minimikrofærene kan også av, blandes med syrlig væske som fruktjuice (pH <5,5), f.eks. eple-, appelsin- eller ananasjuice. Enhver blanding av minimikrofærene med mat eller væske må anvendes umiddelbart og ikke lagres. Kvisling eller tygging av minimikrofærene, eller blanding med mat eller væske med pH >5,5 kan ødelegge beskyttelseslaget. Dette kan resultere i tidlig utslipp av enzymer i munnen og føre til redusert effekt og irritasjon av slimhinnene. Det er derfor viktig at ikke noe av legemiddelet forblir i munnen.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for noen av innholdstoffene.

Forsiklingsregler: Dårlig tarmpassasje (strikturer) i nedre del av tyntarm/blindtarm og tyktarm (fibroserende kolonopati) er rapportert hos pasienter med cystisk fibrose som tar høye doser pankreatinpreparater. Uvanlige abdominale symptomer eller forandringer i abdominale symptomer bør likevel vurderes medisinsk for å utelukke muligheten for tarmskader, særlig hvis pasienten tar mer enn 10 000 enheter lipase/kg/dag.

Graviditet, amming og fertilitet: Bør gis i doser som gir tilstrekkelig god ernæring ved bruk hos gravide og ammende. Graviditet: Liten erfaring ved bruk under graviditet. Forsiktighet bør utvises ved forskrivning til gravide. Amming: Kan brukes ved amming da det ikke forventes effekt på diende barn.

Bivirkninger: De vanligste er milde til moderate gastrointestinale forstyrrelser som vanligvis er assosiert med den underliggende sykdommen. Svært vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Magemerter, Vanlige (≥1/1000 til <1/100): Hud: Utslett. Ukjent: Gastrointestinale: Dårlig tarmpassasje (strikturer) i nedre del av tyntarm/blindtarm og tyktarm (fibroserende kolonopati) er rapportert hos pasienter med cystisk fibrose som bruker høye doser av pankreatinpreparater. Hud: Kløe og elveblest. Immunsystemet: Hypersensitivitet (anafylaktiske reaksjoner) og allergiske reaksjoner.

Overdosering/Forgiftning: Overdreven bruk av pankreatin kan forårsake hyperurikose og hyperurikemi. Se Giftinformasjonsanbefaling A09.

Egenskaper: Klassifisering: Animalske fordøyelsesenzymer. Høyt enzyminnhold, særlig lipase. Inneholder pankreatin utvunnet fra svin formulert som enterodrasjerte (syre resistente) minimikrofærer i en gelatinkapsel. Kapselen løses raskt i magen og frigjør rikelig med minimikrofærer. Dette multidoseringspreparatet er konstruert for å oppnå god blanding og magetømming med chymus, samt etter frisetting, en god distribusjon av enzymer inne i chymus. Når minimikrofærene når tyntarmen, løses drasjeringen raskt (ved pH >5,5), og dermed frisettes enzymerne med lipolytisk, amylolytisk og proteolytisk aktivitet for å sikre fordøyelse av fett, stivelse og proteiner. Produktene fra nedbrytning av pankreatin absorberes deretter direkte eller hydrolyses ytterligere av intestinale enzymer.

Virkningsmekanismer: Substitusjon av naturlige fordøyelsesenzymer. Pankreasenzymene amylase og protease spalter karbohydrater og proteiner til mindre enheter (di- og monosakkarider, oligopeptider og aminosyrer). Pankreaslipase spalter fett via monoglyserider og frie fettstoffer. Cellulose spaltes ikke.

Sist endret: 04.11.2013.

Pakninger og priser: Creon 10 000: 100 stk.1 (boks) kr *. Creon 25 000: 100 stk.1 (boks) kr *. Creon 40 000: 100 stk.1 (boks) kr *. Refusjon: I. A09A A02, J. Multienzymer (Lipase, Protease etc.) - Enterokapsel - Refusjonsberettiget bruk: Sekretorisk pankreasinsuffisiens med malabsorpsjon, cystisk fibrose.

Vilkår: Ingen spesifisert.

Refusjonskode:

ICPC	Vilkår nr	ICD	Vilkår nr
D99	Intestinal malabsorpsjon	E84	Cystisk fibrose
D99	Postoperativ malabsorpsjon IKA	K90	Intestinal malabsorpsjon
T99	Cystisk fibrose	K91.2	Postoperativ malabsorpsjon, ikke klassifisert annet sted

¹ Pakninger som selges uten resept er angitt med stjerne * i kolonnen Pris. Det er fri prisfastsettelse for pakninger som selges uten resept, og maksimalt utslagspris kan derfor ikke angis.

KJÆRE NGF-MEDLEMMER

«Tupp opp, tupp ned, tupp venstre, tupp høyre, vri med klokken, vri mot klokken, insuffler, aspirer, dytt in, trekk ut, stopp, sakte».

Bruk disse ordene og snakk en kollega til coecum uten å røre koloskopet. Klør det i fingrene etter å ta over? Da er du helt normal. Spesialistutdanningen er under revisjon, og det er også læringsmålene. All opplæring og utdanning handler om å tilpasse utfordringer, lage håndterbare mål og ha en kultur for at det er lov å gjøre feil og spørre om hjelp. I en lite autoritetstro kultur som den norske, har vi alle forutsetninger tilstede for å få til dette. I Storbritannia er læringsmålene for endoskopiske prosedyrer kvalitative og ikke kvantitative. Det stiller krav til de som skal drive opplæring om at de er bevisste og kan sette ord på hva de gjør, derfor har de laget et standardvokabular for instruktører. De har også utarbeidet delmål for koloskopiopplæringen. Jeg anbefaler artikkelen “Training the endoscopy trainer: From general principles to specific concepts” for de som er interessert i hvordan man kan legge opp et godt koloskopiutdanningsløp for nye LIS-leger (*Coderre S, Anderson J, Rostom A, McLaughlin K. Training the endoscopy trainer: From general principles to specific concepts. Canadian Journal of Gastroenterology. 2010; 24(12):700-704.*)

”Kjøp hus når du er ferdig med turnustjenesten. Ikke vent til du er sikker på hva du skal bli for da er du plutselig 40 år gammel, uten fast bopel og egenkapital”. Dette var ett av poengene i avslutningstalen til legestudentene i Oslo 1996. Det var mitt kull og med tillit til at veien ville bli til mens vi gikk kjøpte vi (mannen min er også lege) hus i Porsgrunn. Vi visste ikke at vi hadde savnet det, men da vi begge to nesten femten år senere fikk faste overlegestillinger spratt vi champagnen. I sommer har de første leger i spesialisering fått faste stillinger. De kan satse og bli satset på. Fylt med riktig innhold er faste stillinger et solid fundament for utdanning og fagutvikling.

Det er et fremskritt med faste stillinger. De som kommer vet at de kan være trygge på at det er plass til dem og investere sosialt og faglig på arbeidsplassen. Sykehus, ledere og fagmiljøer kan investere i fremtidige kollegaer i et helt annet perspektiv enn tidligere. Det er utfordrende for hvert enkelt sykehus å lage gode utdanningsløp, men her er det mange gode krefter som jobber sammen om å få dette på plass både lokalt, nasjonalt og internasjonalt. I Vestfold ser vi at opplæringen må skje trinnvis og ser frem til en høst fylt med rektosigmoidkake, venstre fleksur-kake, løst min første alfaslyngkake i tillegg til coecumkaken og ileumkaken, som vi alle kjenner fra før.

Ha en fin høst!

Birgitte Seip.



▼ Entyvio «Takeda»

C Immunsuppressivt middel. ATC-nr.: L04A A33

PULVER TIL KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning 300 mg: Hvert hetteglass inneh. Vedolizumab 300 mg, L histidin, L histidinmonohydroklorid, L argininhydroklorid, sakkarose, polysorbat 80.

Indikasjoner: Voksne med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt eller moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller som var intolerante overfor konvensjonell behandling eller en TNF α -antagonist.

Dosering: Igangsettes og følges opp av helsepersonell med erfaring med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom. Pasienten bør få utlevert pakningsvedlegg og pasientkort. **Ulcerøs kolitt:** Voksne: 300 mg ved uke 0, 2, og 6, deretter hver 8. uke. Fortsettelse revurderes nøye hos pasienter som ikke viser effekt innen uke 10. Noen pasienter med redusert respons kan ha nytte av en økning i doseringsfrekvens til 300 mg hver 4. uke. Hos pasienter som responderer kan kortikosteroider reduseres/seponeres.

Crohns sykdom: Voksne: 300 mg ved uke 0, 2, 6, deretter hver 8. uke. Pasienter som ikke har vist respons kan ha nytte av en dose ved uke 10. Fortsett behandling hver 8. uke fra uke 14 hos responderende pasienter. Behandling bør ikke fortsettes hvis det ikke er sett effekt innen uke 14. Noen pasienter som har fått redusert respons kan ha nytte av en økning i doseringsfrekvens til 300 mg hver 4. uke. Hos pasienter som har respondert kan kortikosteroider reduseres/seponeres. **Fornyet behandling (begge indikasjoner):** Voksne: Ved avbrutt behandling og behov for gjenoppstart, kan dosering hver 4. uke vurderes. Perioden med behandlingsavbrudd i kliniske studier varte inntil 1 år og effekt ble gjenfunnet uten økning i uønskede hendelser. **Spesielle pasientgrupper:** **Nedsatt nyre-/leverfunksjon:** Ikke undersøkt, doseanbefalinger kan ikke gis. **Barn og ungdom 0-17 år:** Sikkerhet og effekt er ikke fastslått. **Eldre:** Ingen dosejustering nødvendig. **Tilberedning/Håndtering:** Skal rekonstitueres og fortynnes før administrering, se pakningsvedlegg. Må ikke blandes med andre legemidler. **Administrering:** Gis som i.v. infusjon over 30 minutter. Pasienten overvåkes under og etter infusjon.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Aktive alvorlige infeksjoner som tuberkulose, sepsis, cytomegalovirus, listeriose og opportunistiske infeksjoner som progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

Forsiktighetsregler: Skal bare administreres av helsepersonell med tilgang på utstyr for å håndtere akutte overfølsomhetsreaksjoner, inkl. anafylaksi. Egnet overvåkning og medisinske støttetiltak skal være tilgjengelig for øyeblikkelig bruk. Pasienten observeres kontinuerlig under hver infusjon. Ved de 2 første infusjonene bør de også observeres i 2 timer etter at infusjonen er avsluttet. For alle påfølgende infusjoner bør pasienten observeres i ca. 1 time etterpå. **Infusjonsrelaterte reaksjoner:** Hvis alvorlig infusjonsrelatert, anafylaktisk eller lignende reaksjoner forekommer, skal administrering avbrytes umiddelbart og egnet behandling igangsettes. Ved mild til moderat infusjonsrelatert reaksjon, kan infusjonshastigheten reduseres eller avbrytes, og egnet behandling igangsettes. Så fort en mild til moderat infusjonsrelatert reaksjon gir seg, skal infusjonen fortsette. Forbehandling vurderes før neste infusjon ved tidligere mild til moderat infusjonsrelatert reaksjon. **Infeksjoner:** Behandling skal ikke startes opp ved aktive alvorlige infeksjoner før infeksjonene er under kontroll. Ved alvorlig infeksjon under vedolizumabbehandling, skal det vurderes om vedolizumab ikke skal gis. Forsiktighet utvises ved vurdering av behandling hos pasienter med kontrollert, kronisk, alvorlig infeksjon eller tidligere tilbakevendende alvorlige infeksjoner. Pasienter følges nøye opp mht. infeksjoner før, under og etter behandling. Før behandling må pasienter tuberkulosescreenes. Hvis latent tuberkulose diagnostiseres, må anti tuberkulosebehandling startes før vedolizumab. Hos pasienter diagnostisert med tuberkulose under vedolizumabbehandling, skal vedolizumab seponeres inntil tuberkuloseinfeksjonen er opphørt. Noen integrinantagonister og immunsuppressiver er forbundet med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), en sjelden og ofte fatal opportunistisk infeksjon. PML er ikke rapportert med vedolizumab. Pasienten skal imidlertid overvåkes for nye eller forverrede nevrologiske symptomer, som beskrevet i opplæringsmateriell, og nevrologisk henvisning vurderes ved symptomer. Pasienten skal få et pasientkort. Hvis PML mistenkes, må vedolizumab avbrytes midlertidig. Hvis det bekreftes, må behandling avsluttes permanent. Maligniteter: Immunmodulerende midler kan øke risikoen for malignitet. Studier antyder så langt ikke økt risiko for malignitet ved vedolizumabbehandling. **Tidligere og samtidig bruk av biologiske preparater:** Ingen vedolizumabdata er tilgjengelig for pasienter tidligere behandlet med natalizumab eller rituksimab og forsiktighet utvises. Pasienter som tidligere har vært eksponert for natalizumab bør vente minimum 12 uker før vedolizumabbehandling, hvis ikke annet er indisert. Ingen kliniske data på samtidig bruk av vedolizumab og biologiske immunsuppressiver er tilgjengelig og vedolizumab anbefales ikke hos disse pasientene. **Levende og orale vaksiner:** Individer eksponert for vedolizumab hadde lavere serokonversjonsrater etter å ha fått inaktivert oral koleravaksine, mens raten av beskyttende immunitet mot hepatitt B-virus hos individer som fikk 3 doser i.m. rekombinant hepatitt B-antigen ikke ble redusert. Påvirkning på andre orale og nasale vaksiner er ukjent.

Det anbefales at alle pasienter oppdateres med all immunisering før vedolizumabbehandling. Ikke levende vaksiner kan gis under behandling. Det finnes ikke data på sekundær overføring av infeksjon av levende vaksiner hos pasienter som får vedolizumab. Influensavaksiner bør skje på linje med rutine i klinisk praksis. Andre levende vaksiner kan administreres samtidig med vedolizumab kun hvis nytten klart overveier risikoen. **Induksjon av remisjon ved Crohns sykdom:** Dette kan ta 14 uker og skal tas i betraktning, særlig hos pasienter med alvorlig aktiv sykdom og som ikke tidligere er behandlet med TNF α -antagonister. Vedolizumab administrert uten samtidig kortikosteroider kan være mindre effektiv for induksjon av remisjon ved Crohns sykdom, enn når gitt til pasienter som allerede får kortikosteroider (uavhengig av samtidig behandling med immunmodulatorer). **Bilkjøring/maskinbruk:** Kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, siden svimmelhet er rapportert hos et lite antall pasienter.

Interaksjoner: Levende vaksiner, særlig orale, skal brukes med forsiktighet. Data antyder at samtidig inntak av kortikosteroider, immunmodulatorer (azatioprin, 6 merkaptopurin og metotreksat) og aminosalisylater ikke har effekt av klinisk betydning på vedolizumabs farmakokinetikk. Vedolizumabs effekt på farmakokinetikken til legemidler som ofte administreres samtidig, er ikke undersøkt.

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Begrensede data. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter. Skal kun brukes hvis nytten klart oppveier potensiell risiko både for mor og foster. Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under, og i minst 18 uker etter avsluttet behandling. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Utskilles i melk hos dyr. Da antistoffer (IgG) fra mødre utskilles i morsmelk, anbefales det å enten avbryte amming eller avbryte/avstå fra vedolizumabbehandling. Nyttien av amming for barnet og nytten av behandling for kvinnen må tas betraktning. *Fertilitet:* Ingen data.

Bivirkninger: Svært vanlige ($\geq 1/10$): Infeksiøse: Nasofaryngitt. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi. Nevrologiske: Hodepine. Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Gastrointestinale: Analabscess, analfissur, kvalme, dyspepsi, obstipasjon, abdominal utspiling, flatulens, hemoroider. Hjerne/kar: Hypertensjon. Hud: Utslett, kløe, eksem, erytem, nattesvette, akne. Infeksiøse: Bronkitt, gastroenteritt, øvre luftveisinfeksjoner, influensa, sinusitt, faryngitt. Luftveier: Orofaryngeale smerter, nesetetthet, hoste. Muskel-skjelettsystemet: Muskelspasmer, ryggsmarter, muskelsvakhet, fatigue, smerter i ekstremiteter. Nevrologiske: Parestesi. Øvrige: Pyreksi. *Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$):* Hud: Follikulitt. Infeksiøse: Luftveisinfeksjoner, vulvovaginal candidiasis, oral candidiasis. Øvrige: Reaksjoner på infusjonsstedet, infusjonsrelatert reaksjon, frysninger, kuldefølelse.

Overdosering/Forgiftning: Doser opptil 10 mg/kg (ca. 2,5 ganger anbefalt dose) er gitt. Ingen dosebegrensende toksisitet ble sett.

Egenskaper: *Klassifisering:* Tarmselektivt immunsuppressivt humanisert monoklonalt antistoff. *Virkningsmekanisme:* Binder seg spesifikt til $\alpha\beta$ -integrin, som fortrinnsvis uttrykkes i tarmsøkende T hjelpelymfocytter. Ved binding til $\alpha\beta$, hos visse lymfocytter, hemmer vedolizumab adhesjon av disse cellene til mukosalt addressincelleadhesjonsmolekyl 1 (MAdCAM 1) i slimhinner, men ikke til vaskulær cellleadhesjonsmolekyl 1 (VCAM 1). MAdCAM 1 uttrykkes hovedsakelig i endotelceller i tarmen og spiller en kritisk rolle i transport av T lymfocytter til vev i mage tarmkanalen. Vedolizumab binder ikke til, eller hemmer funksjonen til $\alpha\beta$ - og $\alpha\beta$ -integriner. *Proteinbinding:* Ikke undersøkt, men forventer ingen binding. *Fordeling:* Vd trolig ca. 5 liter. Passerer ikke blod hjerne-barrieren. *Halveringstid:* Totalclearance ca. 0,157 liter/dag. Serumhalveringstid på 25 dager. *Metabolisme:* Lineær farmakokinetikk ved serumkonsentrasjoner $> 1 \mu\text{g/ml}$. *Utskilning:* Eksakt eliminasjonsvei er ukjent.

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C) i ytteremballasjen beskyttet mot lys. Rekonstituert eller fortynnet oppløsning skal ikke fryses. Kjemisk og fysikalsk bruksstabilitet av rekonstituert og fortynnet oppløsning er påvist i 12 timer ved 20-25°C og 24 timer ved 2-8°C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet benyttes umiddelbart. Hvis det ikke benyttes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser, som ikke kan overstige 24 timer. Denne 24 timers perioden kan inkludere opptil 12 timer ved 20-25°C, og ytterligere tid må være ved 2-8°C.

Pakninger og priser: 1 x 20 ml (hettegl.) 431978. pr. **30.08.2015:** kr. 28 391,80

Sist endret: 31.08.2015

R15160

Entyvio
vedolizumab



Det første og eneste tarmselektive biologiske legemiddelet til pasienter med UC og CD¹⁾

- Oppnår klinisk remisjon hos 42% av UC-pasienter og 39% av CD-pasienter¹⁾
- Målrettet virkningsmekanisme skiller seg fra anti-TNF α behandlinger¹⁾
- En dose for alle pasienter¹⁾: 300-mg IV infusjon



Indikasjoner

Ulcerøs kolitt

Entyvio er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller som var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller en TNF α -antagonist.

Crohns sykdom

Entyvio er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller som var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller en TNF α -antagonist.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Alle pasienter som får Entyvio skal tildeles pasientkort og pakningsvedlegg. Brosjyre til lege og pasientkort er utarbeidet i samarbeid med Statens Legemiddelverk.

Referanser: Preparatomtale Entyvio 20.08.2015, Legemiddelverket.no



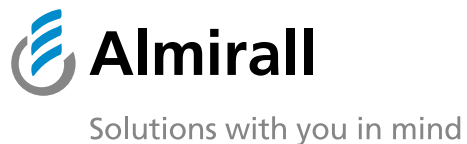
Entyvio infotelefon : 400 041 01
E-post: infonorge@takeda.com

Entyvio
vedolizumab



Refusjonsberettiget bruk:
**Symptomatisk behandling
av moderat til alvorlig
irritabel tarm-syndrom
med obstipasjon (IBS-C)
hos voksne**

Refusjonskoder: ICPC: D93, ICD: K58.9
Irritabel tarm-syndrom uten diaré
For vilkår se FK-tekst



TC Constella «Almirall»
▼ **GC-C-reseptoragonist.** ATC-nr.: A06A X04
KAPSLER, 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 revideres. **Spesielle pasientgrupper: Barn og ungdom <18 år:** Bør ikke brukes pga. manglende erfaring. GC-C-reseptoren kan være overtrykt hos barn, og barn <2 år kan være særlig følsomme for linaclotid. **Administrering:** Til oral bruk. Bør tas minst 30 minutter før mat. Bør svelges hele. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdstoffene. 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 betennelsestilstander i tarmen, som Crohns sykdom og ulcers 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 protonpumphehemmere, 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, amming og fertilitet:** Graviditet: Bør ikke brukes under graviditet. Amming: Systemisk eksponering er minimal, og utskillelse i morsmelk er ikke sannsynlig. Bør likevel ikke brukes ved amming pga. manglende erfaring. Fertilitet: Ukjent om fertiliteten påvirkes. Dyrestudier indikerer ingen påvirkning. **Bivirkninger:** Inntak i mett tilstand 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. Infeksiøse: Viral gastroenteritt. Nevrologiske: Svimmelhet. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Gastrointestinale: Fekal inkontinens og akutt avføringstrang. Hjerte/kar: Ortostatisk hypotensjon. Stoffskifte/ernæring: Hypokalemi, dehydrering, nedsatt appetitt. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Undersøkelser: Reduksjon av bikarbonat i blodet. Ukjent: Hud: Utslett. Overdosering/Forgiftning: Symptomer: Forsterkning av de farmakodynamiske effektene, hovedsakelig diaré. Behandling: Symptomatisk. Se Giftnformasjonens anbefalinger. Refusjonbestemmelser: Refusjonsberettiget bruk: Symptomatisk behandling av moderat til alvorlig irritabel tarm-syndrom med obstipasjon (IBS-C) hos voksne. Refusjonskoder: ICPC: D93, ICD: K58.9. Irritabel tarm-syndrom uten diaré. Vilkår nr. 218: Refusjon ytes kun til pasienter med moderat til alvorlig IBS-C som ikke har fått effekt av livstilstiltak og laksantia. Dette skal dokumenteres i journalen. Vilkår nr. 219: Behandlingen skal evalueres etter 4 uker. Pasienter som ikke opplever effekt skal avslutte behandlingen. Dette skal dokumenteres i journalen. Vilkår nr. 220: Behandlingen skal være instituert av spesialist i fordøyelsessykdommer, eller på sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet. Basert på spc godkjent af SLV: 14.03.2014. Pakninger og priser: (pr mai 2015) 28 stk. (boks) kr. 590,20. 90 stk. (boks) kr. 1805,90. Almirall ApS, Strandvejen 102 B, DK-2900 Hellerup, Danmark. Info.nordic@almirall.com Telefon: +45 70257575

Multimodal behandling av leversvulster

Tekst: Bård I. Røsok og Bjørn Atle Bjørnbeth. Seksjon for HPB-kirurgi, Kreft-, kirurgi- og transplantasjonsklinikken, OUS-Rikshospitalet.

Lever- og pancreaskirurgi omtales ofte som HPB-kirurgi. Denne virksomheten drives av fem universitetssykehus i Norge. Tjenesten finnes i Stavanger, Bergen, Trondheim, Tromsø og Oslo.

Etableringen av Helse Sør-Øst med vel halve Norges befolkning, har gjort Oslo universitetssykehus til en stor aktør innenfor dette feltet. Det er en posisjon som må forvaltes med klokskap. Vi ønsker å bidra til å gjøre våre gode samarbeidspartnere ved de andre sykehusene best mulig og tilby hjelp der det er ønskelig.

Virksomheten innen HPB-kirurgi er økende. Dette skyldes en kombinasjon av flere forhold, hvor effektiv kjemoterapibehandling kanskje er viktigst. Dette har ført til at pasienter som tidligere var inoperable, kan få tilbud om kirurgi etter gjennomført kjemoterapi før operasjon (neoadjuvant behandling). Nye operative teknikker har også vært viktig.

En pasient med påvist svulst i lever er i dag gjenstand for en omfattende og grundig evaluering som starter lenge før han eller hun har satt sine ben i et HPB-kirurgisk senter. De tverrfaglige forberedelsene er både tids- og ressurskrevende. Årsaken til at vi presenterer samtidig i tidsskriftene til både kirurgiske og indre-medisinske spesialiteter er at utredning og behandling av disse svulstene mer og mer er blitt et felles anliggende med ansvaret fordelt mellom en rekke fagområder.

Diagnostikk og behandling vil i dag kunne kreve innsats av kirurg for operabilitetsvurdering og kirurgi (inklusive levertransplantasjon), av gastroenterolog for funksjonsvurdering av lever samt for preoperativ endoskopisk avlastning av galleveier, av onkolog for preoperativ downstaging og adjuvant kjemoterapi, av radiolog for karakterisering av lesjoner samt preoperativ tumormanipulerende behandling samt transarteriell intervensjon og perkutan/intraoperativ ablasjonsbehandling.

Pasienter med metastaser fra kolorektalkreft utgjør den største

pasientgruppen med ca. 2000 nye tilfeller per år i Norge. Tradisjonelt har man tidligere sagt at 10-15 % av pasientene med levermetastaser etter kolorektalkreft kunne opereres. Dette tallet ligger nå trolig mellom 20-25 %. I tillegg vil en rekke pasienter med levermetastaser bli operert flere ganger for tilbakefall av sykdom. Hos pasienter med synkron metastatisk sykdom må man også ta hensyn til behandling av primærtumor og logistikken forbundet med dette.

Primær lever- og galleveiskreft er forholdsvis sjeldne kreftformer i Norge med færre enn 200 nye tilfeller per år for hver svulsttype. De fleste vil ikke bli kandidater for kirurgi. Likevel opplever vi et økende antall pasienter med primær leverkreft (HCC) som skal ha behandling. Denne gruppen skal vurderes for ulike typer radiologisk behandling, reseksjonsbehandling eller transplantasjon. Fra september i år har pasienter med mistenkt HCC og kolangio-karsinom fått egne pakkeforløp med spesifiserte tidsrammer for utredning og behandling.

Denne artikkelserien er satt sammen i anledning av at vi i forbindelse med avvikling av årets Kirurgiske høstmøte på Holmenkollen Park Hotell, arrangerer et 2-dagers HPB-seminar i samarbeid med den skandinaviske grenen av den internasjonale hepatobiliære organisasjonen IHPBA, med forelesere fra inn- og utland. Hele fredagen 23/10 er satt av til innlegg om behandling av leversvulster.

Presentasjonene beskriver ulike behandlingsmetoder for maligne leversvulster med omtale av blant annet kirurgisk reseksjon, transplantasjon, preoperativ volummanipulering, percutane ablasjonsmetoder, og transarteriell tumorbehandling. Vi håper artiklene kan bidra til en felles oppfatning av kompleksiteten i behandlingen av disse pasientene.

Kirurgisk behandling av hepatocellulært karsinom

Tekst: Bård I. Røsok (brosok@ous-hf.no) og Bjørn Atle Bjørnbeth.
Seksjon for HPB-kirurgi, Kreft-, kirurgi- og transplantasjonsklinikken, OUS-Rikshospitalet.



Fra september 2015 ble pasienter med mistenkt HCC besluttet å komme inn under pakkeforløpsordningen for malign sykdom. Dette innebærer en rask og ensartet håndtering av pasienter med primære maligne leversvulster. Den eneste kurative form for behandling av HCC er kirurgi, men dessverre er flertallet av nydiagnostiserte HCC-pasienter non-resektable allerede ved diagnosetidspunktet.

Bakgrunn

Med kirurgisk behandling av hepatocellulært karsinom menes i denne sammenheng enhver invasiv terapi som har som formål å fjerne eller destruere alt viabelt svulstvev i leveren. Dette inkluderer i videste forstand både intervensjonsbehandling med radiofrekvensablasjon (RFA) og mikrobølgeablasjon (microwave ablation, MWA), all reseksjonskirurgi (åpen eller laparoskopisk) samt levertransplantasjon.

I dette kapittelet omtales kun reseksjonskirurgien da intervensjonsteknikkene og transplantasjonskirurgi beskrives i egne artikler. En utfordring i forhold til egnet kirurgisk behandling er den relativt høye residivfrekvensen man ser etter radikal reseksjonskirurgi (såkalte R0-reseksjoner). Årsaken til den høye residivraten er sannsynligvis at man ved reseksjoner kun fjerner den tumorbærende delen av leveren og ikke den underliggende inflammasjonstilstand som medvirker til svulstdannelsen.

Det er flere forhold hos den enkelte pasient som medvirker til inoperabilitet ved HCC ettersom både pasientens generelle allmenntilstand, leverfunksjon og tumors utbredelse på diagnosetidspunktet er av avgjørende betydning.

Pasientrelaterte forhold

En korrekt klassifisering av den enkelte pasients sykdomsomsfang er derfor viktig når det skal bestemmes hvilken behandling som vedkommende er best tjent med. Når det gjelder vurderinger med tanke på kirurgisk behandling, vil noen enkeltfaktorer i seg selv være kontraindikasjon mot kirurgi.

Pasienter kan være i så dårlig allmenntilstand at vedkommende ikke tåler kirurgi. Det er derfor ikke anbefalt å operere pasienter med svært dårlig funksjonsklasse (ECOG >1).

Portal hypertensjon med betydelig kollateralutvikling og varicedannelse medfører så stor fare for komplikasjoner at stor reseksjonskirurgi er uaktuelt og slike pasienter må eventuelt vurderes for transplantasjon.

Ekstrahepatisk metastasering vil også være en kontraindikasjon både for reseksjonskirurgi og transplantasjon.

Nasjonale retningslinjer

På Norsk GastroIntestinal Cancer Gruppe (NGICG)s nettside www.ngicg.no/wp/wp-content/uploads/hepatocellulaertcarcinom.pdf gis en oversikt over behandlingsanbefalinger for pasienter med HCC i Norge. Riktig terapibeslutning gis i dag etter en tverrfaglig vurdering i en multidisiplinær konferanse med onkolog, kirurg (HPB-kirurg/transplantasjonskirurg), radiolog og eventuelt hepatolog.

Ifølge NGICG-retningslinjene skal pasienter som vurderes for reseksjon, som hovedregel ha normal leverfunksjon og begrenset tumorsykdom (1 tumor inntil 5 cm i diameter, alternativt opptil 3 tumores der alle er mindre enn 3 cm i diameter). Pasienter med cirrhose eller redusert leverfunksjon av annen årsak skal vurderes for transplantasjon. I Norge er donortilgangen såpass god at transplantasjon også kan tilbys pasienter også med mild levercirrhose

Figur 1. Child-Pugh-klassifisering

Parameter	Poeng		
	1	2	3
Bilirubin µmol/l	<34	34-50	>50
INR	<1.7	1.7-2.2	>2.2
Albumin g/l	>35	28-35	< 28
Ascites	Ingen	Lett-behandlet	Refraktær
Encefalopati, grad	Ingen	1-2	3-4
Child-Pugh A: < 7poeng			
Child-Pugh B: 7 - 9 poeng			
Child-Pugh C: > 10 poeng			

(Child-Pugh A), hvilket står i kontrast til de fleste land i verden der slike pasienter fremdeles ender opp med reseksjonskirurgi.

Reseksjonskirurgi

Preoperativ reseksjonsplanleggin

Vellykket reseksjonskirurgi krever i prinsippet at to krav oppfylles. For det første må det gjøres en radikal reseksjon. I tillegg må gjenværende lever ha volum og funksjon nok til å understøtte alle leverens normale funksjoner. Ved planlegging av reseksjonskirurgi må det derfor sikres at fremtidig leverrest har tilstrekkelig leverfunksjon for den enkelte pasient. Postoperativ leverfunksjon bestemmes av både størrelsen på og kvaliteten av restlever. Grad av cirrhose i henhold til Child-Pughs kriterier er en god indikasjon på dette, men de andre systemene kan også benyttes. Ved moderat cirrhose (Child-Pugh A) bør man tilstrebe en estimert fremtidig restlever på 40 %.

Portveneokklusjon

Dersom fremtidig restlever estimeres til mindre enn 40 % av det totale levervolum bør det gjennomføres volumekspanderende behandling. Dette kan gjøres på to måter, som anført i annen artikkel i dette tidsskriftet. Prinsippet går ut på å at man deler eller okkluderer portvenen til den delen av leveren som skal opereres ut for å forsøke å oppnå en kompensatorisk hypertrofi av den delen av leveren som skal stå igjen etter reseksjonskirurgi. Metoden har også en biologisk seleksjonsfunksjon for å vurdere pasientenes egnethet for å kunne gjennomgå større leverreseksjoner ettersom personer med nedsatt evne til leverregenerasjon kan detekteres ved inadekvat hypertrofi. Pasienter

med dårlig kompensatorisk regenerasjon er definitivt dårlig egnet for betydelig reseksjonskirurgi.

Reseksjonsmarginer

Den ideelle reseksjonskandidat er en pasient med singel tumor i en ellers frisk lever. Slike pasienter er imidlertid relativt sjeldne og reseksjonsvurdering av HCC-pasienter skiller seg derfor på mange måter fra pasienter som for eksempel vurderes for reseksjonskirurgi for levermetastaser. Intrahepatisk metastasering av HCC antas i hovedsak å være hematogent betinget og karinfiltrasjon (både mikro- og makroskopisk) er derfor forbundet med høy forekomst av residiv.

Formålet med anatomiske reseksjoner er å fjerne hele området som suppleres av det aktuelle portvenesystemet, og også å få med eventuelle peritumorale mikrometastaser eller andre nærliggende tumorfoci. Tradisjonelt sett har derfor reseksjonskirurgi medført formelle, anatomiske reseksjoner (høyre- og venstresidige hemihepatektomier), eller reseksjon av ett eller flere anatomiske segmenter inklusiv bi- og tri-segmentektomier som for eksempel laterale vestresidige reseksjoner (segment 2/3-reseksjoner).

Selv om flere studier har vist at dette kan være gunstig med tanke på økt overlevelse etter leverreseksjon (Belghiti HPB 2005) finnes det flere publikasjoner som ikke med sikkerhet bekrefter dette. En eventuell overlevelsesgevinst ved formelle reseksjoner kontra non-anatomiske reseksjoner er heller ikke dokumentert gjennom prospektive studier.



Figur 2. Bildet viser reseksjonslinje ved fremre tilgang (ante situm teknikk). Stort hepatocellulært carcinom med trombe i høyre portvene og antydningssvis i v. cava inf. Pasienten i live 9 år etter reseksjon.

En nylig publisert studie (Kang et al J Surg Res 2010) viste ingen signifikant forskjell i overlevelse mellom pasienter som var operert med anatomisk reseksjon sammenlignet med de som var operert med lokal reseksjon hos HCC-pasienter med Child Pugh A-cirrhose.

Hvilke reseksjonsmarginer som kreves ved kirugi, er heller ikke sikkert definert. I en RCT hvor man gikk for enten 1 eller 2 cm fri margin hos pasienter med solitær tumor og Child Pugh A fant man signifikant økt overlevelse og færre residiv hos pasienter med 2 cm margin. Hos pasienter med mer utbredt sykdomsaffeksjon er sannsynlighet for karinfiltrasjon større og vide reseksjonsmarginer spiller sannsynligvis mindre rolle med tanke på kurativ kirurgi, da prognosen uansett er dårlig.

Fripreparering av blodkar

Tradisjonelt sett starter de fleste reseksjoner ved å fripreparere de vaskulære strukturene i hilus og ved å mobilisere den delen av

leveren som planlegges resesert, før selve transeksjonen starter. I de senere år har en rekke forfattere argumentert for en såkalt fremre tilgang ("anterior approach", også kalt "åpen bok") der levervevet åpnes direkte forfra uten at man på forhånd har mobilisert den affiserte delen av leveren. Rasjonalet for denne metoden er å unngå manipulering av tumor og dermed hindre disseminering av sykdom under operasjonen (ved såkalt "no touch"-teknikk).

Drenerende levervener kan deles ekstrahepatisk før delingen av leverparenkymet starter eller intrahepatisk under selve transeksjonen.

Deling av levervevet (transeksjon)

En rekke metoder kan benyttes for å dele selve levervevet. Mange pasienter med HCC har imidlertid utviklet cirrhose hvilket krever spesielle forhold som vanskeliggjør delingen i forhold til normalt levervev. Før man hadde tilgang til moderne elektrokirurgisk utstyr benyttet man ofte "crush-clamp"-teknikk med påfølgende deling av eksponerte blodkar og galleveier, men i dag finnes energibaserte instrumenter som både kan gjøre disseksjonen og delingen av de intrahepatiske vaskulære og biliære strukturene. Lineære stapleraparater benyttes som regel for deling av større vaskulære strukturer.

Vaskulær okklusjon og kontroll av venetrykk

Vaskulær okklusjon kan benyttes peroperativt dersom det er stor fare for blødning under selve transeksjonen. Dette oppnås ved å klemme strukturene i leverhilus. På denne måten stenges all tilførsel av blod til leveren fra både leverarterie og portvene. Vaskulær okklusjon bør utføres intermitterende og/eller i kombinasjon med såkalt iskemisk prekondisjonering.

En viktig forutsetning for blodfri transeksjon er nøye kontroll av CVP. Pasientene bør ideelt sett ha et intraoperativt CVP på <5 mmHg. Dette oppnås ved lav peroperativ væsketilførsel, og dilaterende medikamenter (evt. i kombinasjon med pressor-stoffer).

« DEN MEST UTBREDTE FORMEN FOR LEVERRESEKSJON ER MED KONVENSJONELL ÅPEN TEKNIKK MED LAPAROTOMI. LAPAROSKOPI SOM METODE HAR IMIDLERTID VIST SEG Å VÆRE VELEGNET VED RESEKSJONSINNGREP AV BÅDE BENIGNE OG MALIGNNE LEVERLESJONER »

Laparoskopi

Den mest utbredte formen for leverreseksjon er med konvensjonell åpen teknikk med laparotomi. Laparoskopi som metode har imidlertid vist seg å være velegnet ved reseksjonsinngrep av både benigne og maligne leverlesjoner. Laparoskopiske leverreseksjoner har vært utført ved OUS-Rikshospitalet siden 1998, men HCC utgjør fremdeles en liten andel av diagnosene. Det finnes relativt få data som beskriver langtidsoverlevelse etter laparoskopiske reseksjoner av HCC og ingen prospektive randomiserte studier som sammenligner åpne leverreseksjoner med laparoskopiske. Laparoskopi har imidlertid vist seg å være likeverdig med konvensjonell, åpen kirurgi ved de fleste maligne tilstander i gastrointestinal-traktus og nylig publiserte data fra vår avdeling viser at overlevelsen etter laparoskopiske reseksjoner av maligne leversvulster er like høy, eller høyere enn den man finner etter åpne reseksjoner for tilsvarende sykdommer. Det er liten grunn til å anta at noe annet skulle være tilfelle ved HCC. I de fleste serier som inkluderer mer enn 20 tilfeller som er publisert, ligger 5-årsoverlevelsen på om lag 60 % (Vigano et al J Hepatobil Pancreat Surg 2009).

Laparoskopisk leverreseksjon utføres etter de samme onkologiske prinsipper som ved åpne reseksjoner. Troakarplasseringen avhenger av lokalisasjonen av tumor. Som regel benyttes minst 4 troakarer. Dersom tumor sitter i de dorsale segmenter på høyre side, kan man med fordel benytte en håndport for mobiliseringen.

En fordel ved at det tidligere er utført laparoskopisk reseksjon, er at dersom en pasient får et transplantasjonstrengende residiv, er det rapportert lavere komplikasjonsrate enn om tidligere reseksjonskirurgi er utført åpent.

Kombinasjonsbehandling/sekvensiell terapi

Som for kirurgisk behandling av levermetastaser fra kolorektal cancer har man de senere år gått over til at beslutninger i forhold til terapi hos den enkelte pasient skal fattes i et multidisiplinært

forum / tverrfaglig team. Moderne behandling av HCC innebærer muligheten for en rekke modaliteter som kan benyttes samtidig eller i sekvens.

Kjemoterapi/adjuvant terapi

Perioperativ kjemoterapi har ingen plass i behandlingen av HCC. Det finnes også studier av tyrosin-kinase-reseptorantagonister (TKR-A, inkludert Sorafenib/Nexavar®) gitt som adjuvant terapi som heller ikke medfører overlevelsesevinst (STORM-studien).

Reseksjon som dowstaging for transplantasjon

Overlevelse etter reseksjonskirurgi er ofte rapportert lavere enn ved transplantasjon, men det finnes ingen randomiserte studier som sammenligner disse behandlingsalternativene. Ved nøye pasientseleksjon og adekvat reseksjonsteknikk er overlevelsen like god som ved transplantasjon. Det er også tenkelig at reseksjoner kan benyttes som "downstaging" i forkant av transplantasjon, og reseksjon eller RFA er vurdert som en midlertidig behandling hos pasienter som forventes å stå lenge på venteliste for levertransplantasjon. Dette er foreløpig ingen problemstilling i Norge hvor donortilgangen er adekvat nok til å kunne tilby levertransplantasjon hos de som kommer inn under Oslo-kriteriene (se omtale av disse i eget kapittel). Tidligere reseksjon er ikke nødvendigvis til hinder for transplantasjon hvis det tilkommer tumor-residiv. Man må imidlertid vurdere i hvert enkelt tilfelle om residivet skyldes ufullstendig primærkirurgi (R1- eller R2-reseksjon), ikke erkjent metastasering fra den opprinnelige reseserte tumor, eller om det dreier seg om de novo tumorutvikling på grunn av den underliggende, persisterende leverinflammasjonen.

Så lenge donortilgangen i Norge er blant de beste i verden, vil transplantasjon spille en betydelig rolle i den kirurgiske behandlingen av HCC, men på verdensbasis vil fremdeles reseksjonskirurgi være det eneste terapeutiske tilbudet for de fleste pasientene.

Kirurgisk behandling av kolorektale levermetastaser

Tekst: Bjørn Atle Bjørnbeth og Bård I. Røsok. Seksjon for HPB-kirurgi, Kreft-, kirurgi- og transplantasjonsklinikken, OUS-Rikshospitalet.



Årlig diagnostiseres omkring 4000 nye pasienter med tykk- og endetarmskreft i Norge. Mellom 15 og 20 % har synkrone metastaser, og senere vil ytterligere 25-30 % av pasientene få diagnostisert levermetastaser. Dette utgjør mellom 1800 og 2000 pasienter i året. Kun 10-15 % av disse har tradisjonelt vært aktuelle for operativ behandling. Nye pre- og peroperative teknikker og effektiv kjemoterapi har utvidet mulighetene, og opp mot 25 % av pasientene blir i dag akseptert for metastasekirurgi. I tillegg kommer et stigende antall rereseksjoner. Det er pasienter som blir operert for residiv av sine levermetastaser. Kirurgisk behandling gir i ulike materialer rundt 50 % femårsoverlevelse, men sykdomsfri overlevelse ligger mellom 25 og 30 % (1,2).

Diagnostikk

Preoperativ bildediagnostikk innbefatter CT, MR og ultralyd med kontrast. De fleste pasienter får stilt diagnosen ved CT abdomen. Ved utredning av levermetastaser bør trefase-CT gjøres. Videre utredning bør være MR med leverspesifikt kontrastmiddel. Det er per i dag den mest sensitive undersøkelsen for påvisning av levermetastaser (3). En god CT-undersøkelse er nødvendig for operasjonsplanlegging.

Ultralyd med kontrast benyttes for å karakterisere lesjoner hvor vi er usikre på etiologien. Videre brukes det ved preoperativ planlegging av radiofrekvens ablasjonsbehandling PET-CT ved mistanke om ekstrahepatisk sykdom. Alle pasienter må få utført CT thorax og CEA-måling.

Operabilitetsvurdering, multidisiplinært møte (MDT)

Pasienter med levermetastaser skal i utgangspunktet vurderes for operasjon. Denne virksomheten er sentralisert til fem sykehus i Norge (regions-/universitetssykehus). Alle pasienter bør vurderes på et tverrfaglig behandlingsmøte (MDT). Deltakere her er radiolog, onkolog og kirurg med erfaring fra leverkirurgi. Ved synkrone metastaser er det i tillegg behov for koordinering av behandling med kolorektalkirurg for fjerning av primærtumor.

Før eventuell operasjon må tre forhold vurderes:

- En teknisk vurdering av muligheten for å få leveren tumorfri, såkalt teknisk operabilitet.
- Det må gjøres en onkologisk vurdering i forhold til antatt nytteverdi for pasienten versus belastning ved inngrepet.
- Som tredje punkt hører det med en klinisk vurdering av pasienten som omhandler generelle helsetilstand og komorbiditet. Spesialistvurderinger av lunge- og hjertefunksjon er ofte nødvendige tilleggsundersøkelser hvis pasienten har slik kjent sykdom fra tidligere.

Operasjon kan utføres hvis alt tumorvev kan fjernes i forbindelse med inngrepet alene, som ledd i en toseanses operasjon eller i kombinasjon med en ablasjonsteknikk.

Som hovedregel ønsker vi at pasienten skal ha minimum 30 % funksjonelt levervev igjen etter operasjon. Fremtidig leverrest (FLR) kan imidlertid økes ved volumekspanderende teknikker. Standardteknikken i dag er portveneembolisering, men også ALPPS (Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy) er en ny teknikk som gir mulighet for volum-ekspansjon. Denne teknikken sammenlignes nå i en pågående skandinavisk studie med portveneembolisering.



Laparoskopisk leverreseksjon. Foto: Intervensjonssenteret RH.

Inoperabilitetskriterier kan oppsummeres slik:

- Reseksjon vil medføre tap av mer enn 70 % av funksjonelt levervev.
- Ekstrahepatiske tumorlesjoner som ikke kan fjernes.
- Affeksjon/innvekst i begge portvenegrener.
- Affeksjon/innvekst i vena cava inferior.
- Affeksjon/innvekst i alle tre leverener.
- Andre, medisinske kontraindikasjoner mot kirurgisk behandling.

Reseksjon er en fordel, selv ved R1-reseksjon, det vil si "kant i kant" med tumor. Sammenligning av R0 vs. R1 hos pasienter med levermetastaser som har mottatt neoadjuvant behandling viser ingen forskjell i sykdomsfri overlevelse. Man skal likevel selvsagt alltid jobbe for makroskopisk tumorfri margin.

Leverkirurgi

Leversparende reseksjoner er gullstandarden og innebærer at det gjøres forholdsvis få formelle, men et høyt antall lokale reseksjoner. Svært mange lokale reseksjoner kan utføres med laparoskopisk teknikk, og også større, formelle reseksjoner utføres nå laparoskopisk ved sykehus hvor dette er et satsingsområde (5). Robotkirurgi er så langt lite utbredt innen leverkirurgi.

Hos primært inoperable pasienter benyttes kjemoterapi for å oppnå tilbakegang av metastaseutbredelsen, såkalt **neoadjuvant behandling** for å oppnå «**downsizing**». Denne pasientgruppen har ofte mange, store eller vanskelig plasserte metastaser. Det er vanskelig å definere denne pasientgruppen presist, og det er derfor ulik praksis internasjonalt og nasjonalt hvem som tilbys neoadjuvant behandling.

Metoder for å øke leverens volum. Generelt bør pasienter ha 30 % funksjonelt levervolum igjen etter reseksjon. Ved større reseksjoner gjennomføres derfor beregning av fremtidig leverrest (FLR) på oppdatert CT preoperativt. Hvis FLR beregnes til under 30 %, er standardbehandling portveneembolisering. Denne metoden baserer seg på å ligere, eller radiologisk embolisere portvenesirkulasjonen til den delen av leveren man planlegger å resesere. Etter fire uker gjøres ny volumetri. Inntil 40 % økning av FLR kan forventes i gunstige tilfeller, og reseksjon kan gjennomføres (4). Ikke alle levre hypertroferer (tilstrekkelig), og i litteraturen angis suksessraten ved denne metoden til ca. 70 %.

En ny metode, såkalt ALPPS (Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged hepatectomy) baserer seg på det samme prinsippet som portveneembolisering, men her utføres

« LAPAROSKOPI HAR TROLIG DE SAMME FORDELENE INNENFOR LEVERKIRURGI SOM VI SER INNENFOR ANNEN KIRURGI, MED MINDRE SMERTER OG KORTERE SYKEHUSOPPHOLD FOR PASIENTER »

i tillegg til deling av portvenesirkulasjonen også transeksjon av levervevet. Fordelen ved denne metoden er at FLR hypertrofierer raskere enn ved tradisjonell embolisering, trolig også kraftigere. Dette er imidlertid ikke vist i studier. Et skandinavisk studie (LIGRO) hvor OUS er med, sammenligner portveneembolisering med ALPPS og skal besvare dette spørsmålet. Inklusjon her er pasienter som har FLR under 30 % initialt og som trenger ekspansjon for reseksjon.

To-seanses kirurgi

Metoden baserer seg på at man renser høyre eller venstre leverlapp for metastaser i første operasjon. Man utfører så embolisering av gjennværende syk side for å oppnå hypertrofi av FLR. Syk side fjernes så etter oppnådd hypertrofi, vanligvis etter 4 uker.

Rereseksjon

Pasienter operert for levermetastaser er svært utsatt for residiv. Ca. 50 % får et residiv i lever. Det er vist gode langtidsresultater ved rereseksjon av levermetastaser (5). Derfor er det viktig med systematisk kontroll av denne gruppen. Fremtidige studier på risikofaktorer for tidlig residiv er viktige og vil på sikt endre behandlingsstrategien for denne pasientgruppen.

Lokale ablasjonsteknikker

Mest utbredt er radiofrekvensablasjon (RFA) som baserer seg på termisk ablasjon av metastaser.

Denne metoden benyttes alene for små metastaser sentralt plassert i lever for å unngå tap av stort levervolum ved reseksjon. Den benyttes også i kombinasjon med reseksjoner, for eksempel formell reseksjon og ablasjon av metastase i gjenværende leverlapp. Det er viktig med grundig vurdering av metastasens beliggenhet i forhold til intrahepatiske kar. Disse virker kjølede og fører til redusert varmeeffekt. Metoden har høyere forekomst av lokale residiver enn reseksjon. Overflatisk beliggende metastaser skal ikke abladeres, men reseseres.

Andre lokale ablasjonsteknikker er mikrobølge og nanokniv. Nanokniv er et interessant behandlingsalternativ da metoden kan benyttes nær inntil sentrale karstrukturer.

Karrekonstruksjon og transplantasjon

Hos selekterte pasienter kan karrekonstruksjon utføres hvis det er eneste mulighet for å utføre R0-reseksjon. Dette vil være yngre pasienter med god effekt av neoadjuvant kjemoterapi.

Det er ved Oslo universitetssykehus (OUS) utført en spennende studie (SECA) med transplantasjon av svært selekterte pasienter med kolorektale levermetastaser. Resultatene er oppsiktsvekkende gode (6).

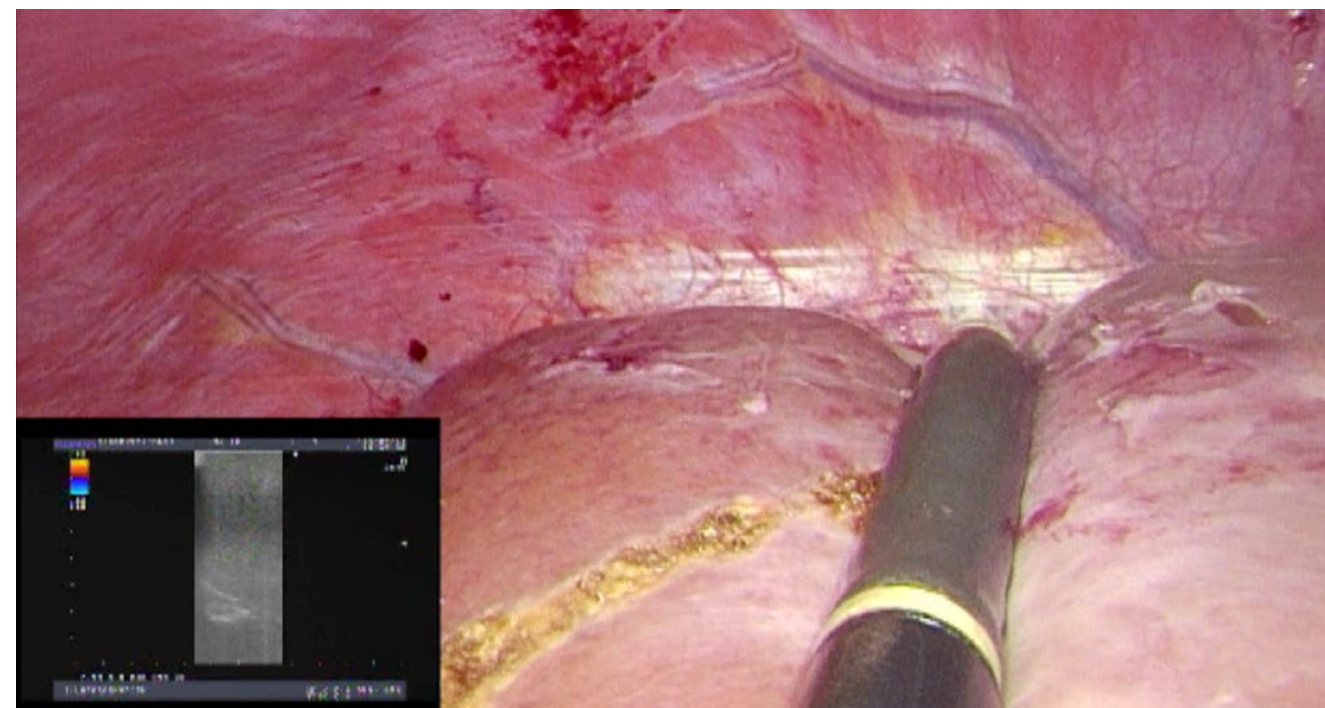
Det er startet en ny studie (SECA II) som blant annet skal sammenligne transplantasjon og reseksjon for selekterte pasienter. Hvilken plass transplantasjon av lever skal ha for kolorektale levermetastaser er ikke avklart, og dette utføres i dag kun som del av studie etter protokoll ved OUS.

Komplikasjoner til leverreseksjon

Leverreseksjoner har utviklet seg fra å være et risikabelt inngrep med mange komplikasjoner til å være et inngrep med forholdsvis lav morbiditet og mortalitet. Det er selvsagt stor forskjell på lokale reseksjoner og større reseksjoner som inbefatter deler av leverhilus. I tillegg til vanlige kirurgiske komplikasjoner som blødning, infeksjoner og sårproblemer, er gallelekkasje den hyppigste komplikasjonen. Frekvensen ligger mellom 5 og 15 % i ulike serier (7).

Laparoskopi har trolig de samme fordelene innenfor leverkirurgi som vi ser innenfor annen kirurgi, med mindre smerter og kortere sykehusopphold for pasienter. Dette undersøkes for tiden i en randomisert studie ved OUS (COMET).

Ved større reseksjoner er leversvikt en fryktet komplikasjon. Det er krevende å behandle og har betydelig mortalitet.



Peroperativ ultralyd. Foto: Intervensjonssenteret RH.

Det er imidlertid viktig å være klar over at leverkirurgi generelt har lavere morbiditet og mortalitet enn kolorektalkirurgi. Dette er en viktig faktor i planlegging av behandlingen for pasienter med synkrone kolorektale levermetastaser.

Videre utvikling

Levermetastaser vil bli subklassifisert på bakgrunn av genetiske og molekylærbiologiske karakteristika. Dette vil danne utgangspunkt for en mer differensiert behandlingsstrategi for denne sykdommen. Den optimismen vi så for 5 år siden knyttet til nye kjemoterapi-regimer og antistoffer har dessverre kjølnet noe. Ikke desto mindre tyder alt på at det neste skrittet for å oppnå bedre behandlingsresultater vil ligge innenfor onkologisk behandling og person-tilpasset medisin.

Det har de siste 20 årene vært mange små, men til sammen viktige framskritt innenfor kirurgisk metode ved leverkirurgi. Dette vil trolig fortsette på samme måte framover. En viktig utfordring for behandlingsmiljøene blir å utvikle enda bedre samarbeid slik at pasientene opplever en rask og ikke minst kompetent behandling for sin sykdom.

Norske retningslinjer: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm. Utgitt: 04/2010. IS-1792.

Referanser

1. Schmol HJ, Van CE, Stein A, et al.: ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol 23:2479-2516, 2012
2. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, et al.: Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. Clin Epidemiol 4:283-301, 2012
3. Knowles B, Welsh FKS, Rees M, et al.: Detailed liver-specific imaging prior to pre-operative chemotherapy for colorectal liver metastases reduces intra-hepatic recurrence and the need for a repeat hepatectomy. HPB 5/2012, 14(5): 298-309
4. Wicherts DA, de Haas RJ, Adam R: Bringing unresectable liver disease to resection with curative intent. Eur J Surg Oncol 33 Suppl 2:S42-S51, 2007
5. Kazaryan AM, Marangos IP, Røsok BI, Rosseland AR, Villanger O, Fosse E, Mathisen O, Edwin B. Laparoscopic resection of colorectal liver metastases: surgical and oncologic longterm outcome. Ann Surg. 2010 Dec;252(6):1005-12
6. Nordlinger B, Vaillant JC, Guiguet M, et al.: Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal metastases: 143 cases. Association Francaise de Chirurgie. J Clin Oncol 12:1491-1496, 1994
7. Hagness M, Foss A, Line PD, Dueland S, et al.: Liver Transplantation for Nonresectable Liver Metastases From Colorectal Cancer. Annals of Surgery: May 2013 - Volume 257 - Issue 5 - p 800-806

Kirurgisk behandling av ikke-kolorektale og ikke-nevroendokrine levermetastaser

Tekst: Kristoffer Watten Brudvik (krbrud@ous-hf.no), Bjørn Atle Bjørnbeth og Kristoffer Lassen. Seksjon for HPB-kirurgi, Kreft-, kirurgi- og transplantasjonsklinikken, OUS-Rikshospitalet.



Levermetastaser har tradisjonelt vært ansett som tegn på at kreftsykdom ikke er kurabel og at kirurgi ikke er indisert. Fra behandlingen av kolorektale levermetastaser de siste tre tiårene har vi lært at dette ikke alltid er tilfelle.

Introduksjon

Tryggere leverkirurgi, nye kirurgiske strategier¹ og bedre onkologisk sykdomskontroll kan rettferdiggjøre

en revurdering av gevinsten av leverreseksjon hos pasienter med ikke-kolorektale levermetastaser. Holdninger til reseksjon av ikke-kolorektale levermetastaser stammer ofte fra en tid før onkokirurgiske prinsipper var innført.² I dette ligger at behandlingen planlegges multidisciplinært med det formål å bedre forstå den underliggende tumorbiologien og dermed velge riktig modalitet på riktig tidspunkt i behandlingsalgoritmen. En tilstrekkelig observasjonstid (biologisk *test-of-time*) samt responsevaluering av kjemoterapi er helt sentralt for seleksjon av pasienter til omfattende kirurgi. En onkokirurgisk tilnærming står i dag sentralt i behandlingen av pasienter med kolorektale metastaser og prinsipielt er det sannsynligvis ingen grunn til at denne tilnærmingen ikke kan appliseres til ikke-kolorektale levermetastaser.^{2,3} I denne oversikten oppsummerer vi relevant litteratur om den kirurgiske behandlingen av utvalgte ikke-kolorektale levermetastaser.

Metode

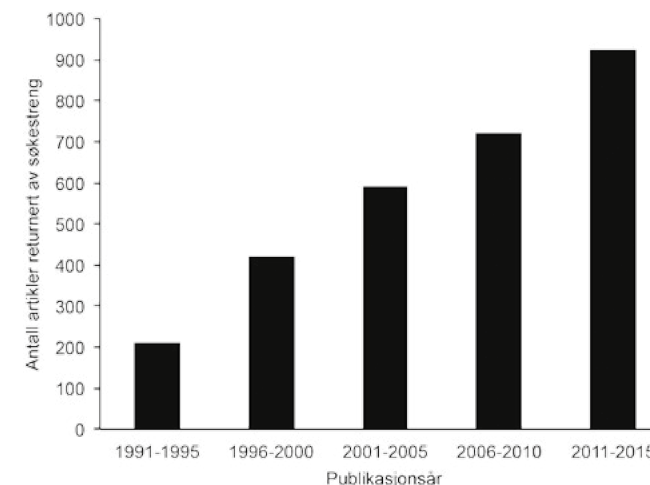
En søkestreng ble sammensatt for PubMed og brukt for systematisk å identifisere artikler som kunne omhandle reseksjon av ikke-kolorektale levermetastaser. Artiklene ble gjennomgått uten systematiske kriterier, og de av mest sentral interesse brukt for å belyse reseksjon av levermetastaser fra noen utvalgte primære krefttyper.

Oppsummering av litteratur

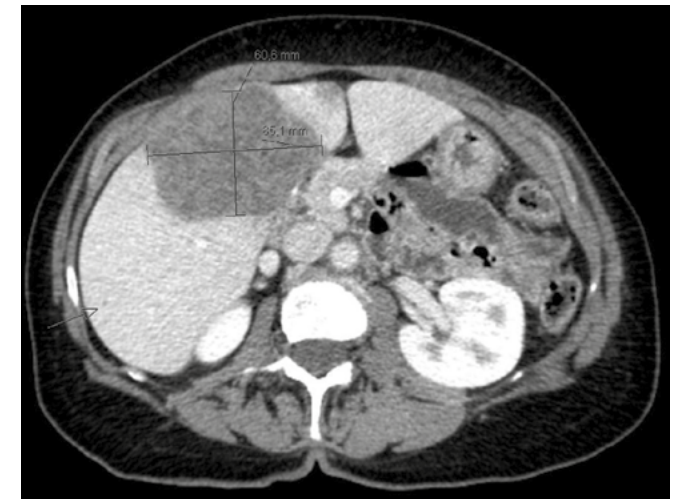
Antallet artikler som ble returnert av et systematisk søk og som kunne omhandle reseksjon av ikke-kolorektale levermetastaser steg jevnt fra ca. 200 i perioden 1991-1995 til ca. 900 i perioden 2011-2015 (Figur 1). Basert på en ikke-systematisk gjennomgang er det kun en liten andel av disse som representerer originalartikler med kirurgiske og onkologiske resultater. Dette står i samsvar med en nylig oversiktsartikkel av Fitzgerald et al.⁴ Studiene er gjennomgående begrenset av få inkluderte pasienter, retrospektiv datainnsamling og mangel på ikke-opererte kontrollgrupper. På den annen side ville det være en uriktig forenkling å slå sammen alle ikke-kolorektale levermetastaser i én gruppe. Vi fokuserer i denne oversikten på reseksjon av levermetastaser fra de primære krefttyper hvor vi oppfatter at datagrunnlaget er størst. Dette er adenokarsinom i bryst, ventrikkell og øsofagus, nyrecellekarsinom, melanom og sarkom.

Reseksjon av levermetastaser fra brystcancer

Bein og lunge er predileksjonssteder for metastaser fra brystcancer, men metastaser diagnostiseres ofte multiple steder. Levermetastaser alene er rapportert å forekomme hos 1 til 8 %, men behandlingen ansees som palliativ med forventet median overlevelse mellom 3 og 16 måneder.⁵⁻⁷ Det er kun få studier som har publisert overlevelse etter reseksjon av levermetastaser med kurativt siktemål. I disse studiene, hvor en må anta at inkluderte pasienter er høyselekterte (ikke ekstrahepatiske metastaser eller resektable ekstrahepatiske metastaser hvor all sykdom er stabil med eller uten kjemoterapi over tid), er medianoverlevelse rapportert mellom 30 og 70 måneder og 5-årsoverlevelse mellom 33 og 50 %.^{3,8-12}



Figur 1: En søkestreng ble konstruert for å identifisere artikler som kunne omhandle reseksjon av ikke-kolorektale levermetastaser. Et systematisk søkt ble foretatt for å avdekke artikler publisert i de angitte tidsintervallene.



Figur 2: Teknisk operabel metastase fra leiomyosarkom i leversegment V.

Til tross for usikkerheten som er assosiert med retrospektive studier kan funnene indikere at kirurgi sammen med kjemoterapi kan ha en gevinst hos utvalgte pasienter. Det har vært vanlig å benytte kombinasjoner av kjemoterapi (doxorubicin), hormonterapi (tamoxifen), og biologiske antistoff (trastuzumab).¹³ Forbedret onkologisk kontroll kan i fremtiden øke antallet pasienter som kan være kandidater for reseksjon av levermetastaser.

Fra behandlingen av kolorektale levermetastaser har vi lært at dersom andre- og tredjegangs leverreseksjon er teknisk mulig og synes onkologisk hensiktsmessig, kan en forvente samme overlevelse som etter første leverreseksjon. En fransk gruppe publiserte nylig en studie som sammenliknet overlevelsen etter andregangs reseksjon av levermetastaser fra brystkreft (19 pasienter) med overlevelse etter førstegangs leverreseksjon (120 pasienter).¹³ Overlevelsen var den samme, noe som indikerer at residiv etter leverreseksjon ikke er en kontraindikasjon for re-reseksjon dersom pasienten ellers synes å ha en onkologisk gevinst av kirurgi.

Reseksjon av levermetastaser fra melanom

Rundt 20 studier har publisert resultater etter reseksjon av levermetastaser fra melanom. Maligne melanomer med utgangspunkt i øyet metastaserer ofte til lever uten at det foreligger ekstrahepatisk sykdom, og disse pasientene har derfor vært ansett som gode kandidater for leverreseksjon.²¹ De kutane melanomene har oftere ekstrahepatisk sykdom og reseksjon av levermetastaser er derfor sjelden indisert. Dette tatt i betraktning er det interessant at den rapporterte 5-årsoverlevelsen etter leverreseksjon for metastatisk sykdom er ganske lik enten det er utgangspunkt i øye eller hud, henholdsvis 21 % og 22 %.²² En forklaring kan være at melanomer fra øyet ser ut til å ha mer utbredt levermetastaser, men det er trolig også et resultat av grundig utredning og utvelgelse av pasienter med begrensede og biologisk fordelaktige kutane melanomer.

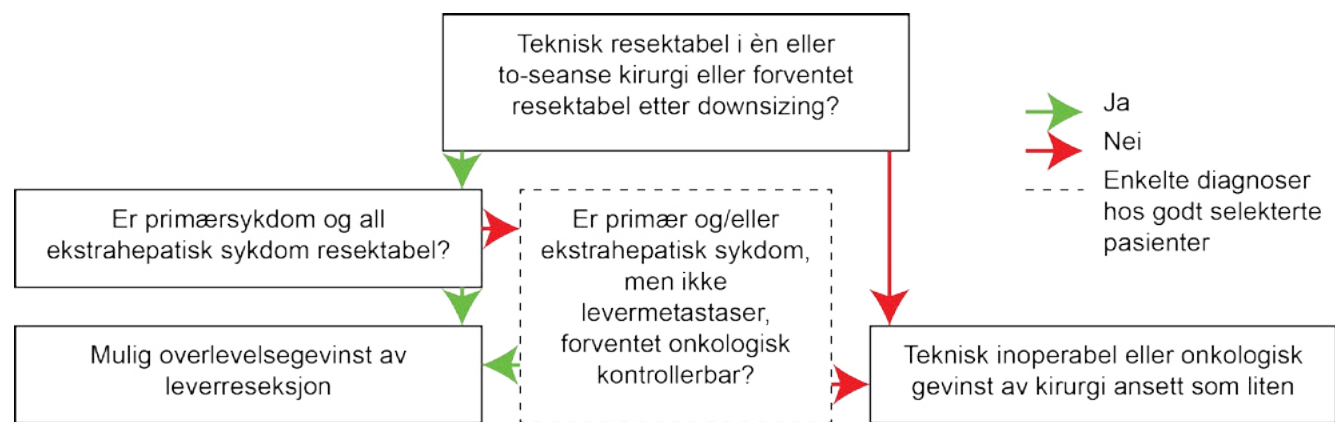
Reseksjon av levermetastaser fra nyrecellecancer

Årlig insidens av nyrekreft i Norge er ca. 800. Omkring 90 % er nyrecellekarsinomer og ca. 20% metastaserer til lever.^{23,24} Nyrene har systemisk venøs drainasje og synkrone ekstrahepatiske metastaser forekommer hos ca. 80 % av dem med levermetastaser. Dette reduserer trolig antallet pasienter egnet for leverreseksjon. Med moderne onkologisk behandling er median overlevelse med nyrecellecancer og levermetastaser rapportert til ca. 14 måneder.²⁵ Siden 1997 har rundt 10 studier rapportert overlevelse etter reseksjon av levermetastaser fra nyrecellekarsinom. Samtlige er basert på små og retrospektive serier, men rapporterer jevnt over median overlevelse etter leverreseksjon på mer enn 30 måneder; som kan indikere en gevinst av kirurgi.^{26,27}

Tradisjonelt har ikke renalcellekarsinomene respondert på kjemoterapi, men lovende effekter er sett av tyrosinkinase reseptor hemmere.²⁸⁻³⁰ Studier har ikke kunnet vise hvorvidt leverreseksjon blir overflødig, eller tvert imot kan bidra til ytterligere overlevelsesgevinst hos pasienter som behandles med disse nye medikamentene.

Reseksjon av levermetastaser fra gastrointestinal stromal tumor (GIST) og sarkom

De fleste studier som har rapportert resultater etter leverreseksjon av metastaser fra sarkom, har vært gjort på leiomyosarkom (Figur 2). Et problem har vært muligheten til å skille leiomyosarkom med intraabdominalt utgangspunkt fra gastrointestinal stromal tumor (GIST), noe som kan ha medført feilaktige resultater.³¹ Nå benyttes immunhistokjemi eller PCR-basert DNA-sekvensering for å skille GIST fra intraabdominalt leiomyosarkom og studier kan rapportere isolerte resultater. I dag er dette spesielt viktig siden pasienter med GIST er kandidater for tyrosinkinasereseptor-hemming (imatinib).³² Videre kan nøye utvalgte pasienter med GIST være kandidater for palliativ leverreseksjon, noe som virker lite aktuelt hos pasienter med leiomyosarkom.³³ En studie rapportere



Figur 3: Flytskjema for pasientseleksjon til leverreseksjon av ikke-kolorektale levermetastaser. Gevinst av kirurgi forblir kontroversiell og vil trolig i økende grad tilpasses respons av kjemoterapi i levermetastaser, primærtumor og ekstrahepatisk sykdom.

nylig 5-årsoverlevelse etter reseksjon av levermetastaser fra GIST og leiomyosarkom på henholdsvis 55 % og 45 %.³¹

Leverreseksjon av metastaser fra andre sarkomer er sparsomt beskrevet i litteraturen. Data fra ulike typer er i tillegg slått sammen i overlevelsesanalysene, og det er derfor vanskelig å avgjøre om det finnes undergrupper med bedre prognose. Imidlertid rapporteres det om 5-årsoverlevelse på 45 % og 10-årsoverlevelse på 23 % etter leverreseksjon, som indikerer langtidsoverlevelse og kan indikere gevinst av kirurgi.³¹

Diskusjon

Hvorvidt tilstedeværelsen av levermetastaser signaliserer ikke-resektabel sykdom ved de ovennevnte primærsvulstene er fortsatt usikkert. Akkurat som litteraturen gir et skjevt bilde ved å omtale sterkt selekterte pasienter, må en anta at nettopp å kopiere denne utvelgelsen er et poeng og at kontinuerlig evaluering for hver enkelt diagnose vil være nødvendig. Relativt lang observasjonstid, resektabel eller ingen ekstrahepatisk sykdom, kontroll på primærtumor og respons på kjemoterapi vil være faktorer som spiller inn. Som oppsummering har vi foreslått et flytskjema for kirurgisk strategi for ikke-kolorektale levermetastaser (Figur 3). Hensikten med dette er ikke å lage retningslinjer, som trolig bør gjøres individuelt for hver histologisk type, men å belyse onkokirurgiske prinsipper vi mener hører med i vurderingen.

Nasjonalt er operasjonskapasitet mangelvare, og hvordan denne kapasiteten skal brukes for det som anses som eksperimentelle reseksjoner med usikker gevinst, er en debatt med flere helse-

politiske og etiske sider. Sett i lys av dette kan en drøfte om forventet gevinst av kirurgi bør være sammenlignbar eller overstige den som er forventet etter reseksjon av kolorektale levermetastaser.

I denne artikkelen har vi fokusert på reseksjon av levermetastaser. Det foreligger litteratur som rapporterer resultater etter andre leverrettede behandlingsformer som radiofrekvensablasjon, mikroablasjon og arteriell embolisering med eller uten kjemoterapi.^{34, 35} Disse modalitetene ansees foreløpig som eksperimentelle og har utilstrekkelig dokumentert effekt. Dog har de generelt vært ansett som trygge, noe som kan rettferdiggjøre at deres rolle kartlegges videre.

Gevinsten av reseksjon av ikke-kolorektale levermetastaser forblir sparsomt dokumentert og kontroversiell. Ved forbedret onkologisk kontroll kan vi forvente endring av de ulike kirurgiske tilnærmingene. På den ene siden kan onkologisk respons gjøre kirurgi overflødig hos pasienter med høy risiko for residiv. På den andre siden kan kombinasjonen effektiv kjemoterapi og kirurgi gi sjanse for varig helbredelse hos de med best kjemoterapirespons. En forutsetning for disse tilnærmingene er at vi kjenner faktorene for seleksjon, som i dag kun er sparsomt belyst. Et tredje poeng er at reseksjon av metastasene fra enkelte primærcancere kan anses som adjuvant behandling til den onkologiske. Sistnevnte kan være aktuelt om levermetastaser er symptomgivende (bl.a. ved nevroendokrine svulster (NET) som ikke er belyst i denne artikkelen), blandet onkologisk respons (GIST) eller enda sjeldnere for anatomisk kontroll dersom fjerning av leversykdom er forventet å gi en overlevelsesgevinst til tross for øvrig sykdom.

Referanser

1. Brudvik KW, Bains SJ, Seeberg LT, et al. Aggressive treatment of patients with metastatic colorectal cancer increases survival: a scandinavian single-center experience. *HPB Surg* 2013; 2013:727095.
2. Poston GJ, Adam R, Alberts S, et al. OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(28):7125-34.
3. Caralt M, Bilbao I, Cortes J, et al. Hepatic resection for liver metastases as part of the "oncosurgical" treatment of metastatic breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(10):2804-10.
4. Fitzgerald TL, Brinkley J, Banks S, et al. The benefits of liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine liver metastases: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg* 2014; 399(8):989-1000.
5. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010; 28(20):3271-7.
6. Schuetz F, Diel IJ, Püschel M, et al. Reduced incidence of distant metastases and lower mortality in 1072 patients with breast cancer with a history of hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(4):342.e1-9.
7. Berman AT, Thukral AD, Hwang WT, et al. Incidence and patterns of distant metastases for patients with early-stage breast cancer after breast conservation treatment. *Clin Breast Cancer* 2013; 13(2):88-94.
8. Adam R, Aloia T, Krissat J, et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg* 2006; 244(6):897-907; discussion 907-8.
9. Hoffmann K, Franz C, Hinz U, et al. Liver resection for multimodal treatment of breast cancer metastases: identification of prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(6):1546-54.
10. Abbott DE, Brouquet A, Mittendorf EA, et al. Resection of liver metastases from breast cancer: estrogen receptor status and response to chemotherapy before metastasectomy define outcome. *Surgery* 2012; 151(5):710-6.
11. Weinrich M, Weiss C, Schuld J, et al. Liver resections of isolated liver metastasis in breast cancer: results and possible prognostic factors. *HPB Surg* 2014; 2014:893829.
12. Polistina F, Costantin G, Febraro A, et al. Aggressive treatment for hepatic metastases from breast cancer: results from a single center. *World J Surg* 2013; 37(6):1322-32.
13. Ruiz A, Castro-Benitez C, Sebagh M, et al. Repeat Hepatectomy for Breast Cancer Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2015.
14. Ajani JA. Evolving chemotherapy for advanced gastric cancer. *Oncologist* 2005; 10 Suppl 3:49-58.
15. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358(1):36-46.
16. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9742):687-97.
17. Okano K, Maeba T, Ishimura K, et al. Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer. *Ann Surg* 2002; 235(1):86-91.
18. Sakamoto Y, Ohyama S, Yamamoto J, et al. Surgical resection of liver

- metastases of gastric cancer: an analysis of a 17-year experience with 22 patients. *Surgery* 2003; 133(5):507-11.
19. Takemura N, Saiura A, Koga R, et al. Long-term outcomes after surgical resection for gastric cancer liver metastasis: an analysis of 64 macroscopically complete resections. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397(6):951-7.
20. Andreou A, Vigano L, Zimmitti G, et al. Response to preoperative chemotherapy predicts survival in patients undergoing hepatectomy for liver metastases from gastric and esophageal cancer. *J Gastrointest Surg* 2014; 18(11):1974-86.
21. Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, et al. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(11):1192-7.
22. Adam R, Chiche L, Aloia T, et al. Hepatic resection for noncolorectal non-endocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 2006; 244(4):524-35.
23. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol* 2012; 23(4):97380.
24. Weiss L, Harlos JP, Torhorst J, et al. Metastatic patterns of renal carcinoma: an analysis of 687 necropsies. *J Cancer Res Clin Oncol* 1988; 114(6):605-12.
25. McKay RR, Kroeger N, Xie W, et al. Impact of bone and liver metastases on patients with renal cell carcinoma treated with targeted therapy. *Eur Urol* 2014; 65(3):577-84.
26. Hatzaras I, Gleisner AL, Pulitano C, et al. A multi-institution analysis of outcomes of liver-directed surgery for metastatic renal cell cancer. *HPB (Oxford)* 2012; 14(8):532-8.
27. Staehler MD, Kruse J, Haseke N, et al. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. *World J Urol* 2010; 28(4):543-7.
28. Motzer RJ. Renal cell carcinoma: a priority malignancy for development and study of novel therapies. *J Clin Oncol* 2003; 21(7):1193-4.
29. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(2):125-34.
30. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356(22):2271-81.
31. Brudvik KW, Patel SH, Roland CL, et al. Survival After Resection of Gastrointestinal Stromal Tumor and Sarcoma Liver Metastases in 146 Patients. *J Gastrointest Surg* 2015; 19(8):1476-83.
32. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21(23):4342-9.
33. Barnes G, Bulusu VR, Hardwick RH, et al. A review of the surgical management of metastatic gastrointestinal stromal tumours (GISTs) on imatinib mesylate (Glivec). *Int J Surg* 2005; 3(3):206-12.
34. Langan RC, Ripley RT, Davis JL, et al. Liver directed therapy for renal cell carcinoma. *J Cancer* 2012; 3:184-90.
35. Nabil M, Gruber T, Yakoub D, et al. Repetitive transarterial chemoembolization (TACE) of liver metastases from renal cell carcinoma: local control and survival results. *Eur Radiol* 2008; 18(7):1456-63.

Levertransplantasjon ved hepatocellulært karsinom og kolorektale levermetastaser

Tekst: Pål-Dag Line, Morten Hagness og Svein Dueland. Avdeling for transplantasjonsmedisin og Avdeling for kreftbehandling, Kreft-, kirurgi- og transplantasjonsklinikken, OUS-Rikshospitalet.



Kreft står for ca. 14 % av levertransplantasjonene i Europa. Resultatene etter levertransplantasjon for hepatocellulært karsinom (HCC) var generelt dårlige inntil man utviklet Milan-kriteriene på 1990-tallet. Dette var robuste seleksjonskriterier som medførte at HCC fikk betydelig bedret overlevelse og ble en av de vanligste indikasjonene for levertransplantasjon. Kolorektale levermetastaser har siden 1990-tallet blitt oppfattet som kontraindikasjon mot levertransplantasjon. Resultatene fra nye norske studier på ikke- resektable kolorektale levermetastaser indikerer imidlertid at levertransplantasjon for denne pasientgruppen ikke bare er trygt, men også gir bedre totaloverlevelse enn annen onkologisk behandling.

5-årsoverlevelse etter levertransplantasjon for ikke-maligne årsaker ligger i størrelsesorden 70–80 %. Donorleverer er en begrenset ressurs, og det særegne for levertransplantasjon som behandlingsform for kreft er at man både må selektene pasienter som har nytte av inngrepet onkologisk og samtidig sikre at donororganene blir benyttet på en best mulig måte. I Norge har en tradisjonelt god tilgang på donorleverer gjort at man har kunnet utvide kriteriene for levertransplantasjon for HCC samt utforske muligheten for levertransplantasjon for andre typer malignitet i lever, som kolorektale levermetastaser.

Levertransplantasjon for hepatocellulært karsinom

De fleste pasienter med HCC har kronisk leversykdom. Oftest er det levercirrhose med bakgrunn i virushepatitt, men alle kroniske leversykdommer disponerer for utvikling av HCC. På grunn av samtidig kronisk leversykdom er det relativt få pasienter som egner

seg for reseksjonskirurgi. Levertransplantasjoner har vist seg å være den beste behandlingen for hepatocellulær cancer i tidlig stadium der man ikke kan behandle med leverreseksjon. Det er imidlertid et stort misforhold mellom antallet pasienter som kan ha nytte av levertransplantasjon, og antallet tilgjengelige levergraft. Etter at transplantasjon ble et reelt behandlingstilbud, ble mange transplantasjoner foretatt på HCC-pasienter uten vel definerte seleksjonskriterier, og dette ledet til høy residivrate og lav langtidsoverlevelse. I 1996 publiserte Mazzaferro og medarbeidere fra Milano en epokegjørende studie som viste at man kunne oppnå svært god overlevelse og lav residivrate hos pasienter med tumormengde begrenset til enten en enkelt svulst med maksimal diameter 5 cm eller inntil 3 svulster med diameter opptil 3 cm. Målet var å finne kriterier som kunne selektene HCC-pasienter for transplantasjon som kunne gi en overlevelsesrate som var sammenlignbar med resultatene av transplantasjon for ikke-malign leversykdom. Disse kriteriene er senere kalt Milan-kriteriene, og validiteten er repro-

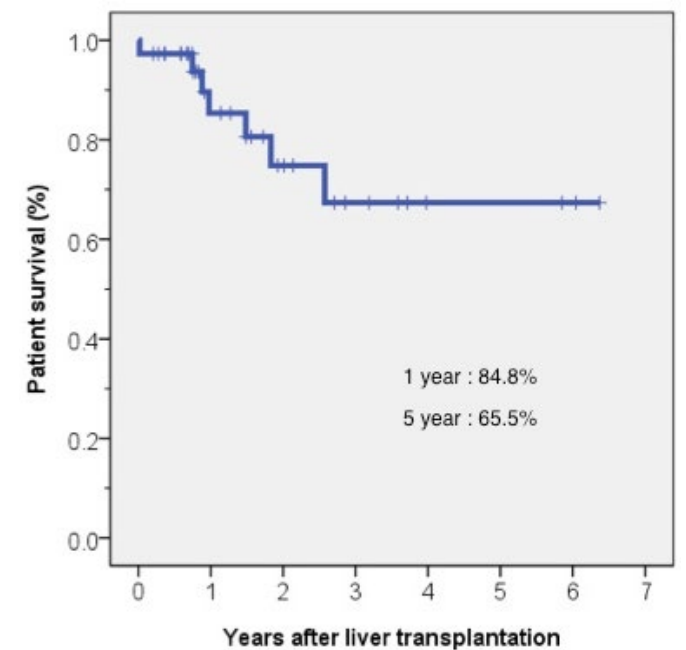
duert og bekreftet i tallrike studier i ulike populasjoner. Dette illustrerer tydelig at seleksjon er nødvendig for å oppnå tilfredsstillende resultater ved levertransplantasjon for HCC.

Seleksjon til transplantasjon

Transplantasjon skal bare tilbys pasienter som ikke har mulighet for potensielt kurativ reseksjon. Risiko for residiv etter transplantasjon og dermed kort overlevelse er relatert til tumorsykdommens stadium og biologi, og aggressiv tumorsykdom er nær korrelert med hvorvidt det histologisk foreligger mikrovaskulær tumorinvasjon ved endelig postoperativ histologi, og det finnes dessverre ikke presise metoder for å påvise dette preoperativt. Antall tumorer og diameter er i denne sammenheng surrogatmarkører for mikrovaskulær invasjon, dvs. at risikoen øker med tumorstørrelse og antall. Analogt til dette er nivå av alfafetoprotein (AFP) også relatert til sykdomsstadium. Serumnivå over 400 ng/mL er assosiert med aggressiv tumor og/eller fremskreden sykdom.

Tilgangen på organer vil generelt påvirke pasientseleksjon og indikasjonsstilling. Flertallet av verdens transplantasjonssentre har så lange ventetider og høy dødelighet på ventelistene at man må bruke relativt strenge morfologiske grenser basert på radiologi, slik som Milan-kriteriene, i seleksjon til transplantasjon.

I Norge har vi generelt lav insidens av de fleste leversykdommer, relativt sett høy donasjonsrate, korte ventetider og lav mortalitet på ventelisten for levertransplantasjon. Dette gjør det forsvarlig å akseptere pasienter utenfor Milan-kriteriene til transplantasjon. Forutsetningen er at dette ikke fører til at andre pasienter som venter på organer, får uakseptabel lang ventetid eller blir avskåret fra tilbud om transplantasjon. Ved OUS-Rikshospitalet har vi på denne bakgrunn hatt anledning til å prioritere flere pasienter til



Figur 1: Pasientoverlevelse etter levertransplantasjon i Oslo. Over 50 % av pasientene ble transplantert utenfor Milan-kriteriene.

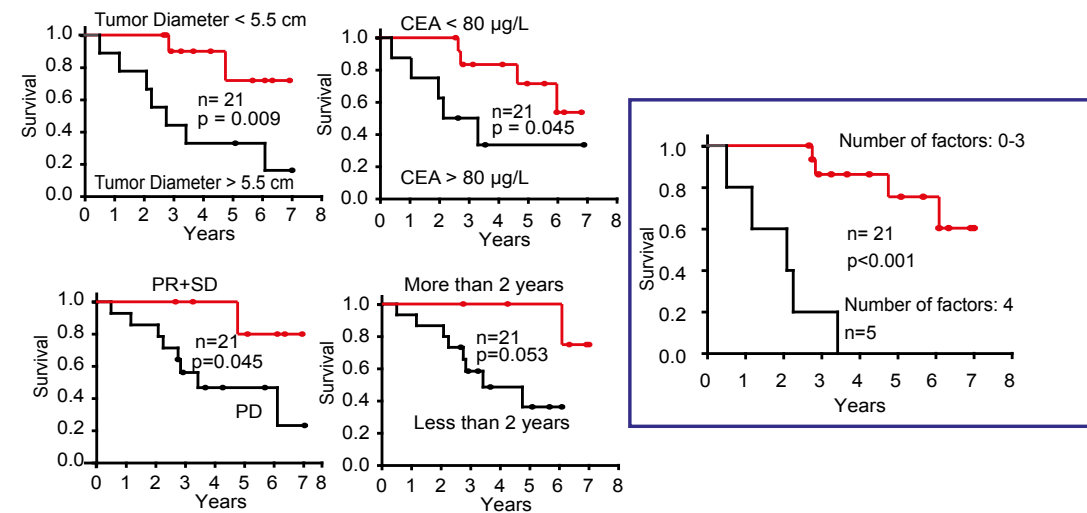
levertransplantasjon enn andre sentre og «Oslo-kriteriene» som brukes i seleksjon, reflekterer en forventet overlevelse ved transplantasjon på minst 55–60 % (Figur 1):

- En enkelt svulst med diameter opptil 10 cm
- Inntil 5 svulster med diameter mindre enn 4 cm
- Ved flere enn 5 svulster skal ingen være større enn 2 cm i diameter.

I 2014 var HCC den hyppigste indikasjonen for levertransplantasjon. Det er viktig å være klar over at Oslo-kriteriene er betinget i den donasjonsrate og epidemiologiske situasjon vi har i landet.

Levertransplantasjon som behandling for levermetastaser fra tykk- og endetarmskreft

Omlag halvparten av pasienter med kolorektalkreft utvikler levermetastaser. Kirurgisk fjerning av levermetastaser er den eneste muligheten for helbredelse av disse pasientene. 5-års totaloverlevelse for pasienter hvor metastasene ikke lar seg fjerne er i beste fall på rundt ca. 12 % etter start av 1. linje kjemoterapi. Det primære målet for behandling av kolorektale levermetastaser er derfor å få flest mulig pasienter i posisjon hvor man kirurgisk kan fjerne metastasene. De siste 10 årene har man utviklet flere metoder for å øke andelen av resektable pasienter, inklusive nedgradering av metastaser, to-stegsprosedyrer, portvenembolisering og ALLPS (Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy). Man har økt antallet resektable pasienter fra under 10 % til over 20 % og samtidig økt 5-årsoverlevelsen fra 30 % til 38 %. Imidlertid vil fortsatt det store flertallet av pasientene være ikke-resektable og dermed uten mulighet for kurasjon. Konseptuelt



Figur 2: Prognostiske faktorer i SECA studien etter 65 måneders oppfølging.

Venstre: Kaplan-Meier-plot for pasienter med maksimal hepatisk tumordiameter over og under median 5,5 cm. Carcinoembryonic antigen (CEA) nivåer før transplantasjon mer eller mindre enn 80 µg/L. Pasienter med tid fra primærkirurgi til levertransplantasjon på mer eller mindre enn 2 år, og pasienter som har progresjon på kjemoterapi (PD) eller stabil sykdom (SD) ved tidspunkt for levertransplantasjon. **Høyre:** Pasienter med alle fire faktorer til stede ved tidspunkt for levertransplantasjon sammenliknet med de som har null til tre faktorer. Alle p-verdier er beregnet ved logrank-metoden.

er levertransplantasjon en attraktiv behandlingsmodalitet for disse pasientene – man oppnår en komplett R0-reseksjon og trenger ikke å ta hensyn til anatomisk vanskelig beliggende metastaser. Kolorektale metastaser har imidlertid vært oppfattet som en kontraindikasjon for levertransplantasjon de siste 20 årene.

Levertransplantasjon for kolorektale levermetastaser var ikke uvanlig i den første fasen av transplantasjonshistorien. Av de syv første levertransplantasjonene gjennomført i 1963/64 ble to utført for kolorektale metastaser. I det europeiske levertransplantasjonsregisteret er det identifisert 50 pasienter som ble transplantert for denne indikasjonen før 1995, 5-årsoverlevelsen var 18 %. Det ble gjort to viktige erfaringer fra denne tiden. Den ene var at enkelte pasienter levde i lang tid etter inngrepet. Den andre var at dødeligheten i forbindelse med selve inngrepet var høy. Mellom en tredel og halvparten av pasientene døde av transplantasjonstekniske årsaker og ikke av kreft.

Levertransplantasjon for ikke-resektable kolorektale levermetastaser i Norge

Siden de tidlige erfaringene med levertransplantasjon for kolorektale metastaser på 1980- og 90-tallet har overlevelsen etter levertransplantasjon økt med 20-30 %, behandling og diagnostikk av kolorektal kreft og metastaser har forbedret seg betydelig og i tillegg har man innført immunsuppressiva som er virksomme mot kreft. Man kunne derfor forvente at totaloverlevelsen etter lever-

transplantasjon for kolorektale levermetastaser ville øke betraktelig siden de tidlige erfaringene. På denne bakgrunn ble SECA-studien startet opp på Rikshospitalet i 2006. Dette var en pilotstudie for pasienter med ikke-resektable kolorektale levermetastaser. Til sammen 21 pasienter ble levertransplantert i studien. Etter 27 måneders oppfølging var 5-årsoverlevelsen 60 %, seks av pasientene var døde, alle på grunn av disseminert sykdom. Sykdomsfri overlevelse var 35 % etter 1 år og hele 19 av 21 pasienter fikk tilbakefall av sykdommen, 17 av disse i form av lungemetastaser. Imidlertid var flere av de nye metastasene tilgjengelige for kirurgi og 33 % var uten kreft ved avslutning av studien. Erfaringen fra SECA-pasientene viser at lungemetastaser er nærmest universelt forekommende etter levertransplantasjonen for kolorektal kreft, men også at disse er langsomtvoksende og ofte tilgjengelige for kirurgi. Videre viste regnsking av tidligere CT-bilder at 7 av pasientene hadde manifeste metastaser i lungene allerede på transplantasjonstidspunktet, uten at dette påvirket overlevelsen negativt.

Inklusjonskriteriene i SECA-studien var vide og i prinsippet var ikke-resektabilitet eneste seleksjonskriterium. Dette gjorde at studiepopulasjonen ble heterogen med tanke på sykdomsutbredelse og tidligere metastaserettet behandling. 6 pasienter hadde blant annet progrediert på alle linjer av kjemoterapi. Antallet og størrelsen på levermetastaser var betydelig; median antall lesjoner i lever var 8 (4-40 metastaser) og median diameter av største lesjon var 4,5 cm (2,8-13 cm).

Det ble identifisert 4 faktorer som var signifikant assosiert med overlevelse: Tumorstørrelse, tid fra primærkirurgi til levertransplantasjon, CEA-nivå og progresjon på kjemoterapi på tidspunkt for transplantasjonen. Dette er etablerte faktorer kjent fra studier på leverreseksjon for kolorektale metastaser. Hos fem av de seks døde i studien var alle disse faktorene til stede. Ved gjennomgang av faktorene etter 65 måneder (19-85 mnd.) var de fremdeles signifikant assosiert med overlevelse. Dersom man ekskluder pasientene med alle 4 faktorer tilstede, var 5-årsoverlevelsen 75 % og overlevelsen ved 6 og 7 år 60 % (Figur 2).

SECA-studien var en ukontrollert pilotstudie. For å sammenlikne med tilsvarende pasienter som ble behandlet med kjemoterapi, ble det gjort en retrospektiv studie med tilsvarende pasienter fra NORDIC VII-studien. Det ble identifisert 47 pasienter med tilsvarende karakteristika som SECA-studiepopulasjonen. 5-års overlevelsen var på 9 % etter start av 1. linje kjemoterapi for NORDIC VII mot 57 % i SECA-populasjonen. For de 6 pasientene som hadde progrediert på alle linjer med kjemoterapi i SECA-studien var 5-årsoverlevelsen 41 %, for tilsvarende gruppe i NORDIC VII var overlevelsen median 5,6 måneder og alle pasientene var døde før 2 år.

« SIDEN DE TIDLIGE ERFARINGENE MED LEVERTRANSPLANTASJON FOR KOLOREKTALE METASTASE PÅ 1980- OG 90-TALLET, HAR OVERLEVELSEN ETTER LEVERTRANSPLANTASJON ØKT MED 20-30 % »

Pågående studier for levertransplantasjon for kolorektale metastaser

I SECA 2-studien er målet er å gjennomføre pasientseleksjon for å forbedre resultatene ytterligere. I RAPID-studien benyttes en ALLPS-liknende prosedyre hvor man først fjerner en del av pasientens lever og transplanterer en del lever segment 2 og 3 i første seanse. Dette er en lever som i utgangspunktet er for liten for å unngå leversvikt hos en voksen resipient. Imidlertid gjennomgår denne leveren en rask hypertrofi, og man kan fjerne resten av pasientens egen lever etter 2-4 uker. Gevinsten er at man kan benytte en liten del av leveren til pasienter med kolorektale levermetastaser og samtidig transplantere resten av leveren til en annen mottaker på ventelisten.

Referanser

- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N.Engl. J. Med.* 334(11), 693-699 (1996).
- Hagness M, Foss A, Line PD et al: Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann.Surg.* 257(5), 800-806 (2013).
- Hagness M, Foss A, Egge TS, Dueland S: Patterns of recurrence after liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann.Surg.Oncol.* 21(4), 1323-1329 (2014).
- Dueland S, Guren TK, Hagness M et al: Chemotherapy or Liver Transplantation for Nonresectable Liver Metastases from Colorectal Cancer? *Ann.Surg.* (2014).
- Dueland S, Hagness M, Line PD, Guren TK, Tveit KM, Foss A: Is Liver Transplantation an Option in Colorectal Cancer Patients with Nonresectable Liver Metastases and Progression on All Lines of Standard Chemotherapy? *Ann. Surg.Oncol* (2014).

Volumekspanderende behandling ved liten fremtidig leverrest

Tekst: Kristoffer Watten Brudvik (krbrud@ous-hf.no) og Bård I. Røsok. Seksjon for HPB-kirurgi, Kreft-, kirurgi- og transplantasjonsklinikken, OUS-Rikshospitalet.

Prinsipielt er det tre årsaker til at pasienter med levermetastaser eller primær levercancer blir vurdert som inoperable. Den første, og eneste absolutte, er tilstedeværelsen av ikke resektable ekstrahepatiske metastaser. Den andre årsaken er tumorvekst som affiserer alle tre levervenene og/eller begge portvenegrener. Den siste årsaken til inoperabilitet er at volumet, og dermed funksjon, av fremtidig leverrest er for lite i forhold til de metabolske krav som stilles inntil tilfredsstillende postoperativ regenerasjon er oppnådd. Ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet pågår det nasjonal og internasjonal forskning med mål om å optimalisere volumet av fremtidig leverrest og dermed kunne tilby flere pasienter potensielt kurativ kirurgi. I denne oversiktsartikkelen gjennomgår vi etablerte behandlingsalternativer og forskning innen dette feltet.

5-årsoverlevelse etter levertransplantasjon for ikke-maligne årsaker ligger i størrelsesorden 70–80 %. Donorleverer er en begrenset ressurs, og det særegne for levertransplantasjon som behandlingsform for kreft er at man både må selektene pasienter som har nytte av inngrepet onkologisk og samtidig sikre at donororganene blir benyttet på en best mulig måte. I Norge har en tradisjonelt god tilgang på donorleverer gjort at man har kunnet utvide kriteriene for levertransplantasjon for HCC samt utforske muligheten for levertransplantasjon for andre typer malignitet i lever, som kolo- rektale levermetastaser.

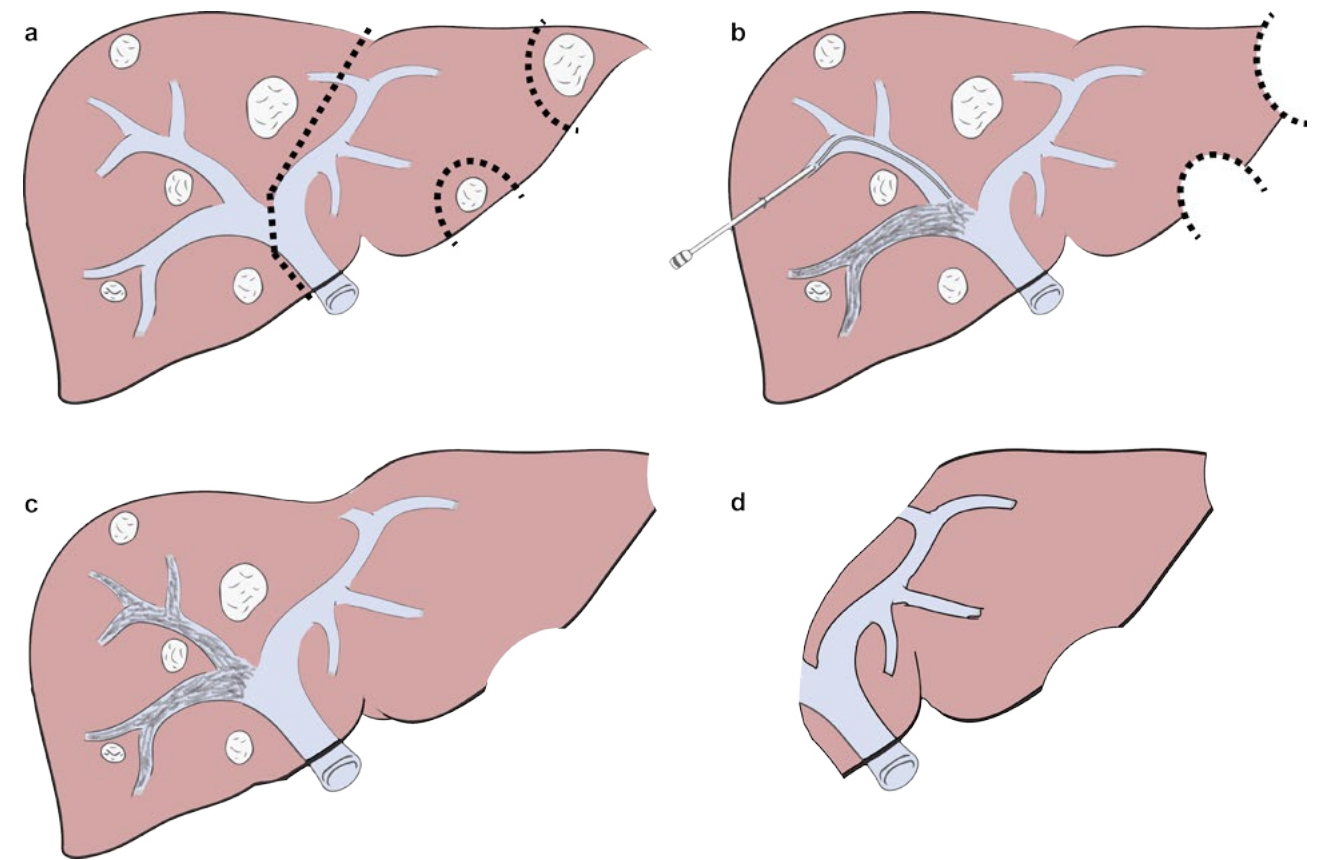
Portveneembolisering

Portveneembolisering (PVE) ble første gang utført i Japan i 1982 av Makuuchi og kollegaer.¹ Pasienten hadde cholangiocarcinom og utvidet leverreseksjon var nødvendig av hensyn til radikalitet. Det estimerte volumet av fremtidig leverrest var lite, som medførte sannsynlighet for leversvikt og død i det postoperative forløpet. Løsningen var å embolisere høyre portvenegren, som i løpet av noen uker medførte kontralateral hypertrofi og ipsilateral atrofi, som igjen medførte tryggere reseksjon av den ipsilaterale leverhalvdel. Metoden er senere grundig beskrevet og dens effektivitet og trygghet godt dokumentert.^{2,3}

God preoperativ planlegging med tre-fase-CT er nødvendig hos

pasienter hvor portveneembolisering kan gi mulighet for reseksjon av sykdom. Fremtidig leverrest (FLR) er et sentralt begrep og defineres som totalt levervolum minus det volum som går med i de planlagt reseksjoner av metastaser. Trolig kan enkelte overleve med så lite som 10 % av sitt opprinnelige levervolum,⁴ men de fleste studier indikerer at frekvens av postoperative komplikasjoner faller betydelig om man forsøker bevare minst 20 % levervolum; dette anses nå som et evidensbasert cut-off.²⁻⁴ Internasjonalt operer man ofte nå med en tommelfingerregel om minst 20 % hos pasienter med frisk lever, minst 30 %⁵ hos pasienter som har mottatt preoperativ kjemoterapi og minst 40%⁶ hos pasienter med underliggende leverskade.

Anatomiske forhold gjør PVE til en egnet metode hos to pasientgrupper. Pasienter med bilaterale metastaser hvor kurativt reseksjon innebærer formell eller utvidet reseksjon av høyre eller venstre leverhalvdel og lokale reseksjoner av sykdom på motsatt side. Den andre gruppen er pasienter med sentralt plassert sykdom som medfører behov for utvidet reseksjon, det vil si formell høyre- eller venstreleverreseksjon pluss reseksjon av tilstøtende segment på motsatt side. Hos gjennomsnitt nordmannen representerer venstre lever ca. 35 % og det er derfor oftere behov for høyresidig PVE. Hos pasienter hvor man planlegger utvidet høyresidig leverreseksjon og kun segment II og III vil stå igjen trengs PVE hos 75 %.⁷



Figur 1: Lever med 7 colorectale levermetastaser med bilateral beliggenhet. Den kirurgiske strategi innebærer utvidet høyresidig leverreseksjon pluss to lokale reseksjoner på venstre side for å fjerne all metastatisk sykdom (a: stiplede linjer indikerer planlagte reseksjonslinjer). Volumet av gjenværende lever estimert til mindre enn 20% og det ble derfor utført to lokale reseksjoner av metastasene i segment II og III og deretter portveneembolisering av høyre portvene (b: perkutan ipsilateral tilgang hvor posteriore gren av høyre portvene er embolisert). Hypertrofi av venstre lever og atrofi av høyre lever (c) som tillater planlagt utvidet høyresidig reseksjon (d).

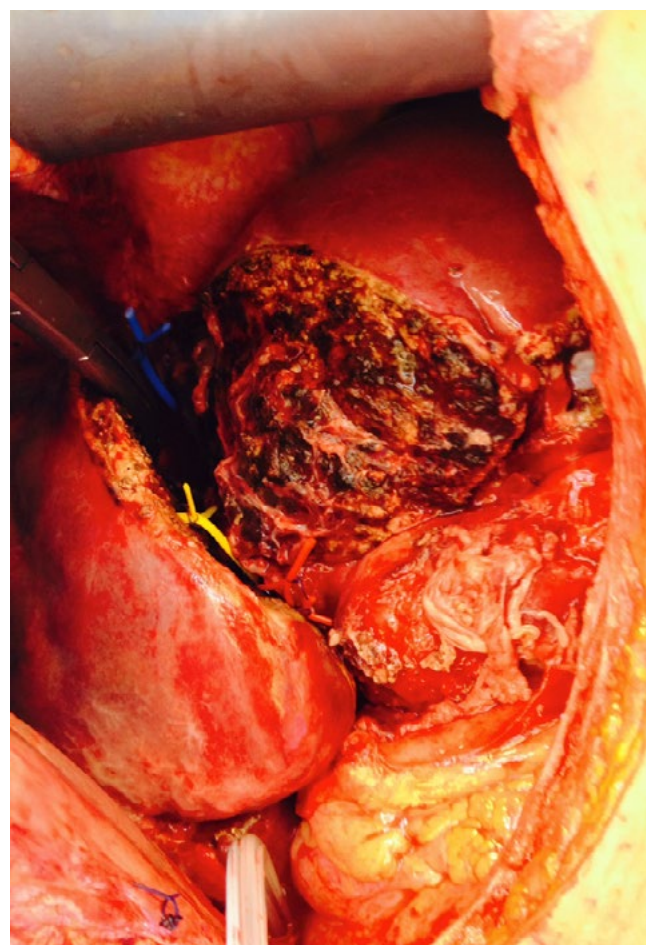
PVE har kun to absolutte kontraindikasjoner. Den første er tumor- trombe i den planlagt emboliserte portvenen. Dette fordi blod- strømmen i det intrahepatiske portagebetet allerede er omdirigert og en kan ikke forvente ytterligere effekt av PVE. Den andre absolutte kontraindikasjonen for PVE er portal hypertensjon grunnet betydelig økt risiko for blødning fra esofagusvaricer.⁸

Det finnes flere teknikker for å utføre PVE. Både metoden man skaffer seg tilgang til portvenen, men også hvilke agens som blir brukt til emboliseringen. De fleste sentre bruker i dag en perkutan ultralydveiledet tilgang hvor kateter plasseres via en distal gren sentralt til enten ipsilateral (figur 1b) eller kontralateral portvene. Den ipsilaterale tilgangen er teknisk vanskeligere med høyere risiko for å stikke igjennom tumor, men ansett som den tryggeste grunnet lavere risiko for å skade FLR.⁹ Hos pasienter hvor man planlegger å fjerne høyre lever pluss segment IV kan embolisering av segment IV portvenegrener som avgår fra venstre portvene og deretter embolisering av høyre portvene bidra til økt hypertrofi av segment II og III.^{10,11} Ved portveneembolisering er det grunnet kollateraler viktig at alle sidegrener emboliseres i samme seanse.

Dette er også en viktig fordel jamfør portveneligerer som har vært brukt i enkelte sentre. Agens som er brukt til PVE er blant annet n-butyl cyanoacryl, ethiodiodisert olje, fibrin lim, ethanol og mikropartikler av polyvinyl alkohol og trisacryl gelatin. Sistnevnte partikler kan brukes i forskjellige størrelse i sidegrener og kombi- neres med coils. Stor forsiktighet må utvises for å unngå embo- lisering av FLR. Studier har sammenlignet agens, men så langt ikke funnet overlegenhet av noen av disse.

Normal lever kan regenerere opp til 21 ml pr døgn. Cirrhotisk lever betydelig mindre, opp mot 9 ml pr døgn.¹² Typisk venter en 4 til 6 uker før CT for effektevaluering av PVE. I Japan brukes 3D-programvare for å estimere totalt levervolum og endring av FLR, mens vi hos oss har beregnet dette manuelt ut fra CT snitt. Å beregne totalt levervolum kan både være tidkrevende og upresist, sistnevnte spesielt hos pasienter med obstruksjon av galletreet. Det er utviklet en formel som basert på kropps-flate-areal er vist å korrelere godt med totalt levervolum og vi bruker nå i økende grad denne metoden.¹³ Et begrep som også benyttes mer er kinetisk vekst rate (KGR), definert som graden av hypertrofi per uke. KGR

« PVE ANSEES SOM TRYGT OG DE BESTE SENTERNE RAPPORTERER LAVE RATER AV MORBIDITET OG INGEN MORTALITET »



Figur 2: Peroperativt bilde der leveren er delt i to som forberedelse til utvidet høyresidig hemihepatektomi og hvor det er satt blå karstrikk på drenerende høyre/midtre levervene, gul strikk på høyre gallegang og rød strikk på høyre lever-arterie (tillatelse til publisering av bildet er innhentet fra pasienten).

inkluderer altså variabelen tid, som er av svært viktig prognostisk betydning for leversvikt. En pasient som regenerer fra 18 % til 25 % (7 % grad av hypertrofi) på 2 uker (3,5 % KGR) vil ha lavere risiko for leversvikt enn pasienten som trenger 12 uker (0,6 % KGR) for å oppnå samme grad av hypertrofi (7 %).

PVE ansees som trygt og de beste senterne rapporterer lave rater av morbiditet og ingen mortalitet.¹⁴ PVE medfører frigjøring av vekstfaktorer, og det har blitt reist spørsmål om dette kan fremme uønsket vekst av gjenværende metastaser. Selv om studier har indikert at PVE i seg selv trolig ikke medfører stor grad av vekst², gjør man som regel ikke embolisering av lever med gjenværende tumor. Pasienter med bilaterale metastaser må derfor opereres i to seanser hvor all sykdom i fremtidig leverrest fjernes i første omgang, og pasienten kan opereres med formell høyre eller venstresidig leverreseksjon etter vellykket PVE.

ALPPS

En utfordring ved den konvensjonelle volumekspanderende behandlingen av leveren med PVE, er at om lag en tredel av pasientene aldri når seanse nummer to og får derved ikke utført potensiell kurativ reseksjonskirurgi. Dette kan skyldes en eller flere av følgende forhold. Det kan være at vekstsignalet som initieres av PVE ikke er tilstrekkelig til å oppnå adekvat kontralateral hypertrofi innen rimelig tid, eller at man i observasjonstiden mellom PVE og endelig kirurgi observerer tumorprogresjon som gjør at man likevel ikke kan gjennomføre den planlagte reseksjonen. Det kan også oppstå komplikasjoner etter første rundes behandling som gjør at behandlingsrunde nummer to forsinkes, selv om komplikasjoner etter PVE er svært sjeldne og ofte av mild karakter.

I et forsøk på å bringe flere pasienter gjennom et potensielt kurativt reseksjonsforløp er det de siste årene beskrevet en ny

operasjonsmetode som er dokumentert å gi en raskere tilvekst av gjenværende lever enn hva man har kunnet observere ved PVE. Metoden har fått den engelske betegnelsen "Associating Liver Partition and Portal vein Ligation in Staged hepatectomy" (ALPPS).¹⁵ Ved denne operasjonsmetoden deles leverparenkymet mellom planlagt FLR og den tumoraffiserte lever samtidig med at portvenen til den tumoraffiserte leveren også deles. Man bevarer imidlertid både arterieforsyningen, galledrenasjen og den/de drenerende levervene(r).

Deretter lukker man buken med inneliggende dren i reseksjonsspalten i påvente av at leveren regenererer. Volumet av FLR kontrolleres så med ny CT/MR etter en uke og dersom man har oppnådd tilstrekkelig vekst, går man så inn og fjerner den syke leveren. Ved inadekvat volumøkning venter man ytterligere en uke, hvorefter de fleste har en adekvat størrelse på restleveren. Dersom det på forhånd også er kjent at det foreligger svulstvev i FLR fjernes dette i forbindelse med den første operasjonen (Figur 1). Ved et ukomplisert forløp kan derved pasienten derved ferdigbehandles i løpet av 1-2 uker.

Vi opererte den første pasienten med ALPPS-teknikk på Rikshospitalet i mai 2014. Så langt har det vist seg å være en potensielt lovende behandling for utvalgte pasienter med leversvulster, men metoden kan også ha bivirkninger. Det er for eksempel ikke kjent hvilke mekanismer som ligger bak den voldsomme volumøkningen som observeres eller om dette kan ha negative konsekvenser for utviklingen av selve cancersykdommen på kortere eller lengre sikt. Vi har erfart at det tilkommer residiv i FLR etter ALPPS (som vi også observerer etter PVE) men flere av disse har vært enkelt resektable og er vellykket behandlet i en ny seanse.

For å avklare forskjellene mellom PVE og ALPPS deltar vi derfor nå i en nordisk multisenterstudie med deltagelse fra blant annet universitetssykehuset i Linköping, Karolinska instituttet i Stockholm, Rigshospitalet i København, Sahlgrenska i Göteborg m.fl., hvor portveneokklusjon (enten i form av konvensjonell PVE eller portveneligatur i forbindelse med første-seanse reseksjonskirurgi) sammenlignes med ALPPS i en prospektiv randomisert studie (LIGRO-studien, Clinicaltrials.gov nr. NCT02215577). Hovedendepunktet er resektabilitet, men studieoppsettet gir også grunnlag for flere understudier, inklusive QoL, kinetisk tilvekstrate mm. Inklusjon av pasienter i studien forventes avsluttet i 2016.

Konklusjon

Volumekspanderende behandling hos personer med for liten fremtidig leverrest har medført at flere pasienter kan tilbys potensielt kurativ kirurgi. Standardmetoden i dag er portveneembolisering, men det pågår en randomisert multisenterstudie med norsk deltagelse som undersøker om den nye kirurgiske teknikken ALPPS, kan gjøre flere pasienter med liten FLR, radikalt resektable for svulster i lever.

Referanser

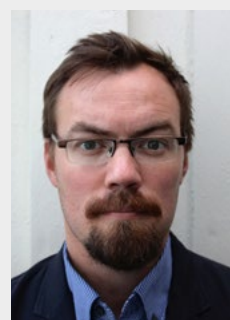
1. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990; 107(5):521-7.
2. Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, et al. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *Br J Surg* 2007; 94(11):1386-94.
3. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg* 2009; 250(4):540-8.
4. Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, et al. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch Surg* 2002; 137(6):675-80; discussion 680-1.
5. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24(13):2065-72.
6. Shirabe K, Shimada M, Gion T, et al. Postoperative liver failure after major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the modern era with special reference to remnant liver volume. *J Am Coll Surg* 1999; 188(3):304-9.
7. Abdalla EK, Denys A, Chevalier P, et al. Total and segmental liver volume variations: implications for liver surgery. *Surgery* 2004; 135(4):404-10.
8. Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey JN. Portal vein embolization in preparation for major hepatic resection: evolution of a new standard of care. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16(6):779-90.
9. Kodama Y, Shimizu T, Endo H, et al. Complications of percutaneous transhepatic portal vein embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13(12):1233-7.
10. Kishi Y, Madoff DC, Abdalla EK, et al. Is embolization of segment 4 portal veins before extended right hepatectomy justified? *Surgery* 2008; 144(5):744-51.
11. Nagino M, Kamiya J, Kanai M, et al. Right trisegment portal vein embolization for biliary tract carcinoma: technique and clinical utility. *Surgery* 2000; 127(2):155-60.
12. Madoff DC, Hicks ME, Vauthey JN, et al. Transhepatic portal vein embolization: anatomy, indications, and technical considerations. *Radiographics* 2002; 22(5):1063-76.
13. Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transpl* 2002; 8(3):233-40.
14. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg* 2008; 247(1):49-57.
15. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg* 2012; 255(3):405-14.

Transarteriell behandling av leversvulster – kjemoembolisering og radioembolisering

Tekst: Eric Dorenberg og Ulrik Carling (edorenbe@ous-hf.no). Intervensjonsradiologisk enhet, Avdeling for radiologi og nukleærmedisin, OUS-Rikshospitalet.



Eric Dorenberg



Ulrik Carling

Maligne svulster i lever får som regel sin blodforsyning fra leverarterien. Derfor kan transarteriell behandling av utvalgte levertumores være et attraktivt behandlingsalternativ. Siden friskt leverparenkym også har blodforsyning fra vena porta, kan arteriell partikkelembolisering (også kalt “bland embolisering”) indukere selektiv tumoriskemi. Metoden har i lang tid vært i bruk for palliativ behandling av symptomgivende metastaser fra nevroendokrine svulster. Arteriell embolisering i lever kan også kombineres med injeksjon av kjemoterapeutikum (kjemoembolisering) eller strålekilde (radioembolisering).

Kjemoembolisering

I engelskspråklig litteratur omtales kjemoembolisering som “transarterial chemoembolization” – TACE. Målet med behandlingen er å kombinere tumoriskemi med en høy konsentrasjon av cellegift i svulst.

Den tradisjonelle metoden (ofte betegnet som “conventional TACE” – cTACE) består i selektiv injeksjon av en emulsjon av oljeholdig kontrastmiddel med høy viskositet og kjemoterapeutikum, f.eks. mitomycin eller doxorubicin. Deretter stanses blodstrøm til tumor med et emboliseringsmateriale, som gelatinbiter eller mikropartikler av polyvinylalkohol. Metoden er forholdsvis rimelig og har i dag størst utbredelse i Asia og store deler av USA.

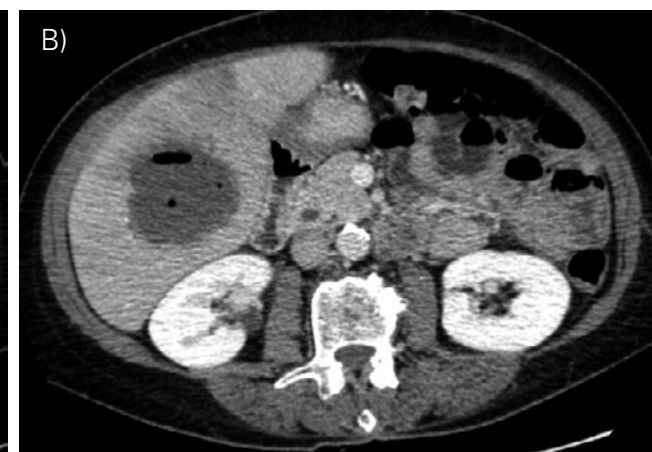
Med utvikling av nye typer partikler har man fått mulighet til å lade partikler med kjemoterapeutikum som frigis lokalt i tumor, typisk over en periode på 1–2 uker. Partiklene har en størrelse mellom 75 og 300 µm og omtales som “drug-eluting beads” (DEB).

Avhengig av brukt medikament betegnes metoden ofte som DEB-DOXI (doxorubicin) eller DEB-IRI (irinotecan). DEB-TACE har noe høyere kostnad enn cTACE, men er enklere å standardisere. Videre kan man oppnå en høyere konsentrasjon av medikament i tumor samtidig som den systemiske konsentrasjonen er lavere og dermed bivirkningene av cellegiften mer beskjedne enn ved cTACE (1). DEB-TACE ble valgt som metode ved innføring av TACE på Rikshospitalet i 2009.

TACE har en viktig plass i behandling av hepatocellulært karsinom. I tillegg er det gjort studier på TACE ved levermetastaser, og ved OUS har vi samlet noe erfaring med TACE ved metastaser fra kolorektal kreft og uvealt melanom.

Hepatocellulært karsinom

De europeiske retningslinjene for behandling av HCC er utarbeidet av European Association for the Study of the Liver (EASL) og European Organisation for Research and Treatment of Cancer



Figur 1: Hepatocellulært karsinom i høyre leverlapp A) Etter behandling med TACE er det ikke lenger oppladning i tumor forenlig med komplett respons etter mRECIST. B). Luft i behandlet tumor er normalt og ikke uttrykk for abscedering. Feildagnose med påfølgende drenering av den sterile nekrosen kan derimot føre til sekundær infisering.

(EORTC) (2). Retningslinjene tar utgangspunkt i klassifikasjonen og behandlingsalgoritmen fra Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). Pasienter med bevart leverfunksjon (Child-Pugh A-B), men multinodulær HCC, som ligger utenfor kriterier for transplantasjon eller reseksjon, klassifiseres i en intermediær gruppe. Det er i flere randomiserte studier vist at disse pasientene har økt overlevelse ved bruk av TACE og EASL-EORTC har derfor uttalt en sterk anbefaling for TACE i denne pasientgruppen. Andre indikasjoner for TACE kan være ønske om lokal tumorkontroll under påvente av levertransplantasjon eller forsøk på downstaging av tumor for kurativ reseksjon. Makroskopisk, infiltrativ vekst i portvene og ekstrahepatisk spredning er relative kontraindikasjoner for TACE.

Beslutningen om å tilby kjemoembolisering blir tatt i et multidisiplinært levermøte. Siden man i Norge tilbyr levertransplantasjon til pasienter med svulster som er større enn det som aksepteres i andre land, samtidig som ventetid til transplantasjon er relativt

kort, må vi regne med at pasienter som henvises til TACE i Norge har større tumorutbredelse enn det som rapporteres i andre land. Stor tumorstørrelse er i seg selv ikke en kontraindikasjon, og svulster mellom 10 og 20 cm kan være aktuelle for behandling.

Rutinemessig blir pasientene satt opp til 2 behandlinger med 2–3 ukers mellomrom. Ved residiv eller nytilkomne svulster kan TACE gjentas. Emboliseringen bør foregå så selektivt som mulig, som regel subsegmentalt. Grunnet variasjoner i arterieanatomi og forsyningsområdet av svulsten kan det imidlertid noen ganger være indisert å foreta embolisering av en hel leverlapp.

Behandlingen er vanligvis smertefri og utføres i lokalbedøvelse, eventuelt supplert med intravenøse sedativa. Opptil 10 % av pasientene vil oppleve postemboliseringssyndrom som kjennetegnes av lett temperaturstigning, smerter og leukocytose. Tilstanden er som regel selvbegrensende og trenger ingen behandling. Intrahepatisk abscessdannelse kan forekomme, men er sjelden (<2 %) hos pasienter

« TACE HAR EN VIKTIG Plass I BEHANDLING AV HEPATOCELLULÆRT KARSINOM »



Figur 2: 3D-angiografiopptak gjort under TACE kan bidra til bedre visualisering av tumor og identifisering av tilførende arteriegrener som i denne rekonstruksjonen er markert med grønt.

med intakt Sphincter Oddii. Påvisning av luft i embolisert tumor er vanlig i tidlig fase og ikke uttrykk for abscedering (Fig. 1B), derimot medfører feilaktig drenering av slike sterile nekroser risiko for sekundær infisering. Manifestasjon eller forverring av leversvikt er i stor grad avhengig av pasientseleksjon, men er rapportert i opptil 2-3 % av pasientene.

Det radiologiske målet for behandlingen er komplett respons (complete respons – CR) på CT eller MR med intravenøst kontrastmiddel og opptak i arteriefase. Responsraten bør vurderes istedenfor maksimal tumordiameter som brukes ved vurdering etter RECIST-kriterier (3) som tar utgangspunkt i størrelsesendring av viabelt (les: kontrastoppladende) tumorvev etter RECIST-kriterier. Forventet overlevelse etter TACE er ca. 18 måneder, men med en betydelig spredning fra få måneder til over 5 år. Det er vist at pasienter med komplett eller partiell respons har økt median overlevelse på nesten 2 år.

TACE ved levermetastaser

Til tross for at TACE er en etablert metode ved HCC, er det ved metastasesykdom fortsatt en utprøvende behandling. Det er gjennomført flere studier med lovende resultat som undersøker om DEB-IRI TACE kan ha en plass i behandling av metastaser fra kolorektal kreft (4). De fleste studier er enkeltcenterstudier på pasienter som sviktet på 2. eller 3. linjes cytostatikabehandling. Det mangler randomiserte studier, men det pågår imidlertid en prospektiv RCT som sammenligner DEB-IRI og FOLFOX i førstelinjes behandling av kolorektale metastaser (Clinical Trials No 01839877).

TACE er brukt ved andre sekundære leversvulster. Det er publisert lovende data med hensyn til responsrate hos pasienter med metastaser fra uvealt melanom (5), men disse resultatene har vi ikke kunnet bekrefte i vårt materiale (6).

Kjemoembolisering ved sekundære leversvulster kan i fremtiden vise seg å ha sin plass relativt tidlig i behandlingen særlig ved kolorektale metastaser, men må på nåværende tidspunkt fremdeles oppfattes som eksperimentell behandling som bare bør tilbys innenfor studier.

Radioembolisering

Det finnes 2 leverandører for partikler til radioembolisering (RE). Den ene produserer partikler av harpiks ("resin microspheres", SIRTEX), mens den andre bruker noe mindre glasspartikler (Terasphere). Partikler fra begge produsenter er ladet med Yttrium 90 som er en kraftig emitter av β -stråling med en rekkevidde på under 10 mm.

Selv om arteriell blodfløde til lever blir redusert ved RE, er målet med behandlingen ikke iskemi, men implantasjon av strålekilder. Behandlingen er forholdsvis kompleks, krever en utredning som omfatter både forberedende angiografi og scintigrafi, og bør foregå i samarbeid med nukleærmedisinere og strålefysikere. RE er en forholdsvis kostbar behandling, og det finnes for tiden ingen refusjonstakst for RE i Norge.

« DET FINNES INGEN GODE STUDIER SOM VISER OM RE ER BEDRE ENN TACE, VED BEHANDLING AV INTERMEDIÆRSTADIUM AV HCC »

De mest alvorlige komplikasjoner, som stråleindusert leversvikt og post-radiær lungefibrose, kan vanligvis unngås ved sekvensiell behandling i 2 seanser og nøye kvantifisering av shunting til lungene med eventuell reduksjon av stråledose. Strålebetinget sår i magesekk og pankreatitt kan forekomme. De vanligste bivirkningene er forbigående magesmerter, kvalme og tretthet, og ses hos nesten halvparten av pasientene.

Kolorektale levermetastaser

På bakgrunn av flere kasusserier nevnes RE i ESMO-guidelines som et behandlingsalternativ ved kolorektale levermetastaser som ikke responderer på 2. linjes kjemoterapi (7). Det er 3 pågående randomiserte studier som inkluderer over 400 pasienter hver og utreder bruk av RE i tillegg til FOLFOX som førstelinjes behandling ved ikke-resektable metastaser (SIRFLOX, FOXFIRE og FOXFIRE GLOBAL). Peter Gibbs (Melbourne) presenterte under årets ASCO-møte de første dataene fra SIRFLOX-studien som ikke oppnådde sitt mål om å vise forlenget overall progression free survival (PFS). Derimot påviste man signifikant forlenget PFS for levermetastaser (20,5 vs. 12,6 måneder). Siden levermetastaser begrenser pasientens livslengde, er det knyttet store forventninger til overlevelsedata som forventes publisert i løpet av 2017.

Hepatocellulært karsinom

Det finnes ingen gode studier som viser om RE er bedre enn TACE, ved behandling av intermediærstadium av HCC. Det finnes derimot data som viser at RE kan brukes ved avansert sykdom med diffus utbredelse eller portveneokklusjon hvor TACE kan være kontraindisert. 3 pågående, randomiserte studier forventes å belyse om RE kan være et bedre behandlingsalternativ ved avansert HCC enn standard kjemoterapi.

Levermetastaser fra andre kreftformer

Det er publisert tallrike studier om bruk av RE ved blant annet nevroendokrine svulster, kolangiokarsinom, brystkreft og uveale melanomer. Behandlingen må fremdeles anses som eksperimentell, men det er internasjonalt en stor forskningsaktivitet som forhåpen-

tligvis innen de neste årene vil vise hvilken plass RE har i behandling av pasienter med levermetastaser fra annet enn kolorektal kreft og HCC.

Konklusjon

Kjemoembolisering er en godt dokumentert metode med en fast plass i behandlingsalgoritmen for HCC. Kjemoembolisering av andre maligne tilstander er under utredning og må foreløpig anses som eksperimentell.

Radioembolisering kan være et behandlingsalternativ ved kjemoresistente levermetastaser fra kolorektal kreft. Overlevelsedata fra store RCTer om bruk av RE i førstelinjes behandling av ikke-resektable metastaser forventes publisert i 2017. Metoden kan også ha en plass ved behandling av avansert HCC hvor kjemoembolisering er kontraindisert.

Referanser

- 1 Lammer J, Malagari K, Vogl T et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010;33(1):41-52
- 2 EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. *J Hepatol.* 2012;56(4):908-43.
- 3 Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010;30(1):52-60
- 4 Massmann A, Rodt T, Marquardt S, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) for colorectal liver metastases—current status and critical review *Langenbecks Arch Surg* 2015;400:641-659
- 5 Valpione S, Aliberti C, Parrozzani R, Bazzi M, Pigozzo J, Miden E, et al. A retrospective analysis of 141 patients with liver metastases from uveal melanoma: a two-cohort study comparing transarterial chemoembolization with CPT-11 charged microbeads and historical treatments. *Melanoma Res.* 2015 Apr;25(2):164-8.
- 6 Carling U, Dorenberg E, Haugvik S, et al. Transarterial Chemoembolization of Liver Metastases from Uveal Melanoma Using Irinotecan-Loaded Beads: Treatment Response and Complications. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015 Apr 2. [Epub ahead of print].
- 7 Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii1-9.

Radiofrekvensablasjon av leversvulster

Tekst: Knut Brabrand. Avdeling for radiologi og nukleærmedisin, OUS-Rikshospitalet.



Radiofrekvensablasjon (RF) baserer seg på oppvarming av tumor ved hjelp av nåler innført i tumor og tilkoblet høyfrekvent vekselstrøm. Oppvarmingen er så intens at vevet nekrotiserer.

Innledning

RF av levertumores er et relativt skånsomt og leverparenkymsparende behandlingsalternativ hos selekterte pasienter hvor kirurgisk behandling av ulike grunner ikke er ønskelig. Om en

pasient egner seg for RF avhenger av antall tumores, og størrelse og lokalisasjon av tumor. Prosedyren kan utføres perkutant eller åpent, og kan også kombineres med reseksjon. Hovedutfordringen ved RF er lokalt residiv som følge av ufullstendig tumornekrose. Nyere navigasjonsteknikker kan trolig bidra til å redusere residivfrekvensen. Resultatene av RF-behandling er bedre for HCC enn for levermetastaser. Ved Rikshospitalet har man i de senere år behandlet omkring 40 pasienter per år med denne teknikken.

Virkemåte

Radiofrekvensablasjon er en behandling som baserer seg på termisk destruksjon av tumor ved hjelp av en eller flere nåler som føres inn i tumor. Tumor ødelegges ved hjelp av varme som generes av høyfrekvent vekselstrøm (400 000–1 250 000 Hz) via en nålelektrode. Dette utføres som regel ultralydveiledet, enten ved perkutan, laparoskopisk eller åpen tilgang. Perkutane RF-prosedyrer utføres mange steder CT-veiledet.

Disse nålene kobles til en vekselsstrømgenerator. På pasientens lår limes en eller to såkalte jordingsplater (nøytrale elektroder). Under behandlingen går det høyfrekvent vekselstrøm mellom nålen(e) og jordingsplatene. Denne strømmen gir en friksjonsvarme som fører til en kraftig oppvarming av vevet omkring nålene, og varmen fører til koagulasjonsnekrose (Fig. 1). En regner med at det oppnås nekrose i alt levervev som varmes opp til over 50–55 °C i 5–10 minutter.

Det finnes flere ulike nåletyper. Enkelte nåler har ekspanderbare spiler som skyves ut av en tykkere «ytternål» og inn i tumor, om- trent som spilene i en paraply. Andre nåler er rette, med to kanaler

(til- og fraførende) for vannavkjøling. Under behandlingen med denne nåletypen pumpes kjølevann gjennom nålen, dette for å forhindre at det finner sted en forkulling på nåletuppen, noe som ville ha ført til en redusert effekt pga. redusert elektrisk ledningsevne. Når nålene er plassert i tumor, tar selve ablasjonen omkring 15–20 minutter.

Anestesi

Behandlingen utføres i generell anestesi. For å optimalisere den ultralydmessige perkutane tilgang til tumores som er lokalisert kranialt i høyre leverlapp har man ved Rikshospitalet hatt stor nytte av anestesilogisk service i form av endotrakeal intubasjon med dobbeltlumentube, noe som muliggjør en-lunge-ventilasjon. I praksis vil det si at pasienten kun ventileres via venstre lunge, det medfører stillstand og høystand av høyre diafragma og dermed bedret ultralydfremstilling av kraniale del av høyre leverlapp.

Indikasjoner

RF spiller en viktig rolle i behandlingen av levertumores, først og fremst i behandlingen av HCC, men også i behandling av levermetastaser, hovedsakelig fra kolorektal cancer. RF utføres kun i kurativ hensikt.

RF kan utføres i stedet for reseksjon hos pasienter hvor kirurgi er forbundet med høy risiko pga. komorbiditet eller andre forhold, som høy alder eller ugunstig tumorlokalisasjon. RF vil vanligvis være parenkymsparende sammenlignet med reseksjon, noe som er viktig bl.a. hos pasienter med liten leverreserve grunnet cirrhose eller tidligere reseksjon. RF kan også være indisert dersom det foreligger en tumor med en kirurgisk sett ugunstig lokalisasjon, for eksempel en liten tumor sentralt i høyre lapp hvor man ved å foreta RF i enkelte tilfeller kan slippe en større reseksjon. RF kan også kombineres med reseksjon.

Størrelse og antall

Maksimal størrelse på tumor som skal behandles er ca. 4 cm. Resultatene er best for tumores < 3 cm. Ofte vil man foreta reseksjon av store tumores og RF av små. Lesjoner som har nær relasjon til større kar kan være vanskelige å behandle da blodstrømmen i karet vil virke avkjølede. Av samme grunn er det ofte vanskelig å forutsi hvor stor en ablasjonstomt vil bli, da den geometriske formen i stor grad påvirkes av lokale faktorer, blant annet av nærliggende kar. Det totale antall levertumores som man behandler, vil sjelden være flere enn 5–6, i de fleste tilfellene er det 1 eller 2.

Lokalisasjon

På grunn av varmen som genereres i forbindelse med RF er det viktig å være klar over at man kan skade strukturer i nærheten av en tumor. Det kan være sentrale galleganger, galleblære, diafragma, tarm, bukvegg eller kar. Av og til kan man injisere væske mellom lever og den strukturen man vil unngå å skade, f.eks. ventrikkell, for derved å øke avstanden til varmekilden og redusere risikoen. Tumores lokalisert hilusnært, er som regel uegnet for RF. Ved RF av subkapsulære lesjoner bør man punktere gjennom normalt levervev for å redusere fare for blødning og tumorutsæd.

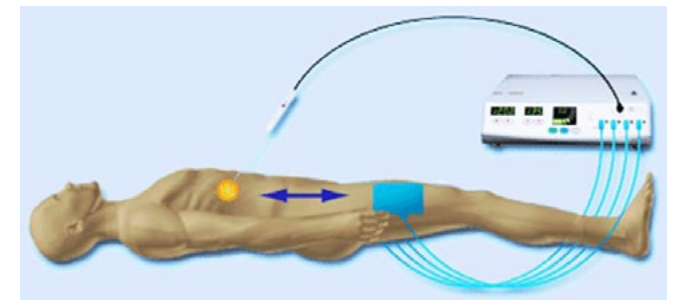
Den største og viktigste begrensningen når det gjelder RF er forekomst av lokalt residiv (lokal tumorprogresjon; LTP) i det behandlede området. Lokalt residiv forekommer hyppigere etter RF enn etter kirurgisk reseksjon, og risikoen øker med størrelsen av tumor, og dette er hovedgrunnen til at det er vanskelig å behandle store tumores. For å unngå lokal tumorprogresjon i størst mulig grad, er det viktig å foreta ablasjon på en slik måte at man inkluderer en margin på 10 mm rundt hele tumor ved behandling av metastaser og 5–10 mm ved HCC.

Ultralydundersøkelse med kontrast er en viktig del av prosedyren der denne utføres ultralydveiledet, da kontrastundersøkelse viser størrelsen av det behandlede, nekrotiske området. Bildefusjon (se nedenfor) er til stor hjelp for å sikre at det behandlede området dekker den opprinnelige tumor med tilstrekkelig margin.

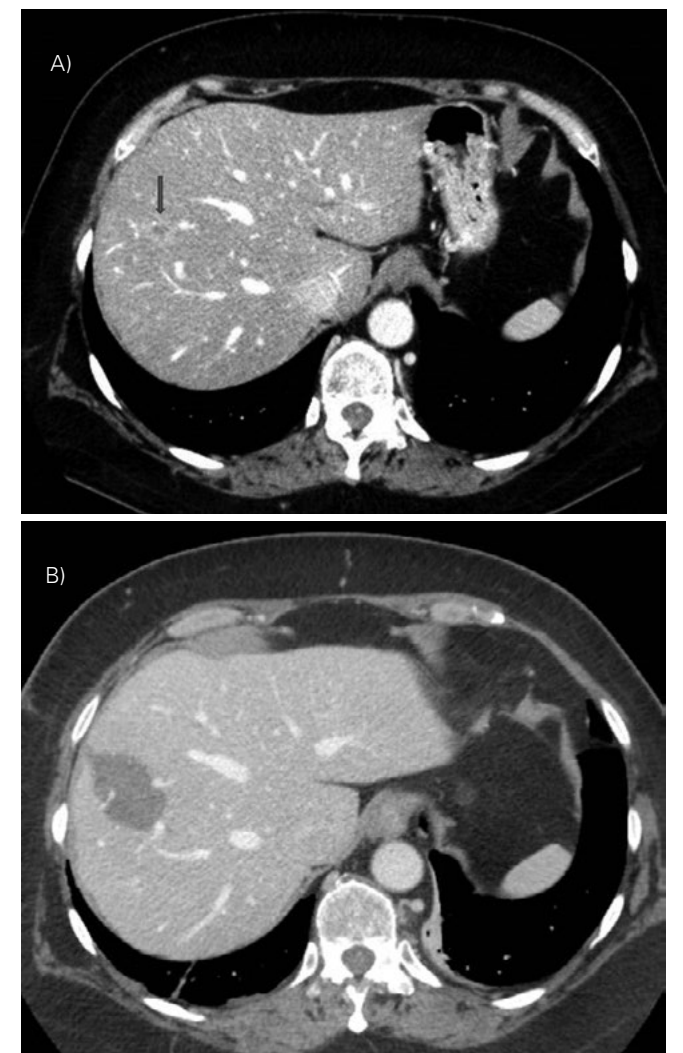
Resultater

Når det gjelder behandling av kolorektale levermetastaser, er det bedre langtidsoverlevelse ved kirurgi enn ved RF. Dette forhold skyldes først og fremst hyppigere forekomst av lokalt residiv etter RF av metastaser.

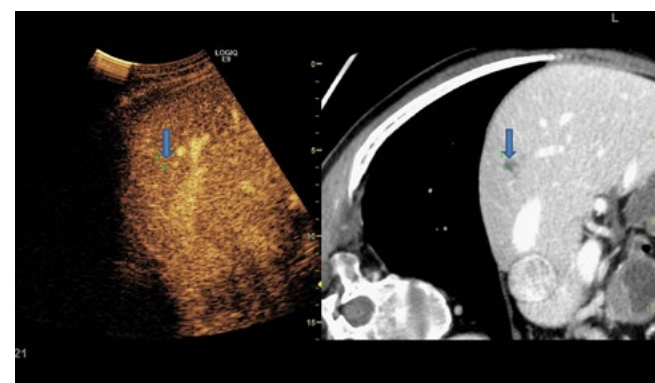
Når det gjelder HCC < 3 cm i diameter, er det ingen sikker forskjell mellom RF og reseksjon i langtidsoverlevelse. Forekomst av lokal tumorresidiv er lavere ved RF-behandling av HCC enn ved RF av metastaser.



Figur 1: RF- ablasjon. Generator leverer strøm som går mellom nål plassert i levertumor og jordingsplater på pasientens lår.



Figur 2: A) CT før RF viser liten metastase (pil) i høyre lapp. Denne metastasen kunne ikke ses på ultralyd, men ble behandlet ved hjelp av bildefusjon. B) CT etter RF av samme tumor viser behandlet område (piler) som dekker metastasen med god margin.



Figur 3: Perkutan RF med bildefusjon. Tumor fremstilt på CT, men ikke på ultralyd. Når GPS-markør (pil) ble plassert på tumor på CT-bildet, ble punktet med samme koordinater vist også på ultralydbildet (pil), slik at den kunne behandles med RF.

Komplikasjoner

De viktigste er blødning, abscess eller annen infeksjon, brannskade av andre, nærliggende strukturer eller av huden under jording-splatene, samt spredning av tumorceller som følge av punksjon av tumor. For å redusere risikoen for spredning av tumorceller foretas alltid varmebehandling av stikkanalen under uttrekk av nålen.

RF er relativt kontraindisert hos pasienter med hepaticojejunostomi, da disse pasientene svært ofte utvikler relativt behandlingsresistente leverabscesser.

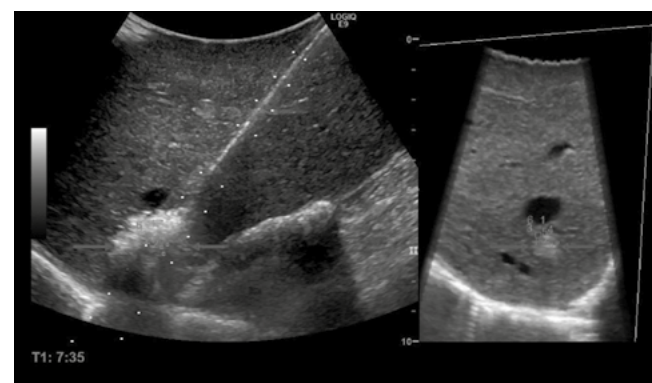
Kontroll etter RF

Pasienter som har blitt RF-behandlet undersøkes med CT dagen etter, og følges deretter opp på samme måte som etter leverreseksjon i henhold til nasjonale retningslinjer. Det er viktig å være klar over risikoen for lokal tumorprogresjon i relasjon til RF-tomten, og dersom slikt residiv påvises, må pasienten snarlig henvises med tanke på om det er mulig å foreta ny RF eller kirurgisk reseksjon (Fig. 2A og B).

Bildefusjon ved RF

I de senere år har bildefusjonsteknikk blitt tilgjengelig på enkelte ultralydapparater, og det er en teknikk som har vist seg svært nyttig ved ultralydveiledet RF-behandling.

Bildefusjon innebærer at man kan foreta ultralydscanning samtidig med at en tidligere undersøkelse (f.eks. en CT-undersøkelse) rekonstrueres i sanntid i det samme plan som man skanner i. Forutsetningen for bildefusjon er at man har importert den aktuelle tidligere CT-undersøkelse inn i ultralydapparatet fra PACS.



Figur 4: Åpen RF med ultralyd-ultralyd bildefusjon. Bildet til høyre er et 3D-ultralydopptak tatt før punksjon og viser en liten, hyperekoisk levermetastase (mellom blå piler). Bilde til venstre er tatt under pågående RF-ablasjon. Tumorområdet er nå dekket av kraftige ekko (mellom blå piler) forårsaket av bobler dannet under oppvarming av vevet. Spissen av RF-nålen sees ikke pga boblene.

Man plasserer deretter en elektromagnetisk feltgiver ved pasienten (en liten boks montert på et stativ og som genererer et slags GPS-felt omkring pasienten), og fester posisjonssensorer på ultralyd-transduseren, slik at ultralydapparatet til enhver tid får informasjon om hvor i rommet transduseren er. CT-undersøkelsen vises på ultralydskjermen ved siden av ultralydbildet. Når man så definerer noen felles anatomiske referansepunkter på CT- og ultralydbildet, vil CT-bildene rekonstrueres i realtime i det samme plan som man til enhver tid skanner i.

Denne teknikken åpner for nye muligheter når det gjelder RF, bl.a. ved at man nå kan gjøre RF av lesjoner som ikke vises på ultralyd (heller ikke med ultralydkontrast). Hvis man ser en lesjon på CT eller MR, men ikke på ultralyd, kan man gjøre bildefusjon og så sette en GPS-markør på tumor på CT- eller MR-bildet. Punktet med de samme koordinatene vil vises på ultralydbildet. Man kan da plassere RF-nålen gjennom dette GPS-punktet og foreta ablasjon her, selv om man altså i utgangspunktet ikke kan se tumor ved ultralyd (Fig. 3).

Bildefusjon er også viktig med tanke på å sikre at man har behandlet et tilstrekkelig stort område, for derved å redusere residivrisikoen. I praksis gjøres dette ved at man tar et 3D ultralyd volumopptak når nålene er plassert i tumor, for deretter å utføre bildefusjon med dette opptaket (ultralyd-ultralyd-fusjon; figur 4). Man kan da sette merker rundt tumor på opptaket. Etter at ablasjonen er utført foretas ultralydundersøkelse med kontrast, og man kontrollerer at alle merkene er innenfor det nekrotiske, RF-behandlede området (som ikke lader opp kontrast).



Tekst: Line Eide Solhaug, Registerkoordinator, NOKBIL.



I forrige utgave av NGF-nytt oppfordret Bjørn-Yngvar Nordvåg (faglig leder for NOKBIL) gastromiljøet om å bli enige om å gjennomføre en prosess som kan føre frem til opprettelse av et godkjent nasjonalt kvalitetsregister for IBD, hvor man da drar nytte av det arbeid som er nedlagt i NOKBILs pilot.

Foreløpig er det fortsatt kun gastroavdelingen ved Ålesund sjukehus og UNN Tromsø som har kommet i gang med registrering i NOKBIL (Figur 1). Innen hudmiljøet har man kommet godt i gang med NOKBIL ved Haukeland US, mens hudavdelingen ved St. Olavs Hospital har nettopp startet registrering. Hudavdelingen ved UNN skal starte registrering innen kort tid.

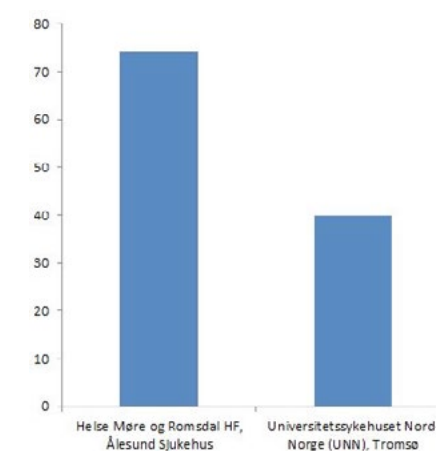
Samtykkeskriv

Som nevnt i forrige utgave av NGF-nytt, er det i utgangspunktet ikke nødvendig med et samtykkeskriv for bruk av NOKBIL som lokalt kvalitetsregister med hjemmel i Helsepersonellovens § 26. Nåværende samtykkeskriv for NOKBIL tar høyde for en fremtidig konsesjon hvor man overfører data fra de lokale kvalitetsregistre til det nasjonale kvalitetsregisteret for NOKBIL. Flere gastroenterologiske avdelinger på Østlandet har meldt sin interesse for NOKBIL, men personvernombudet ved OUS mener at dagens samtykkeskriv for NOKBIL går utover Helsepersonellovens § 26. Det skal komme en samlet uttalelse fra personvernombudet ved OUS angående opprettelse av et lokalt kvalitetsregister for NOKBIL. Muligens må samtykkeskrivet omskrives slik at pasientene ikke samtykker til at data overføres fra de lokale kvalitetsregistre til et fremtidig nasjonalt kvalitetsregister.

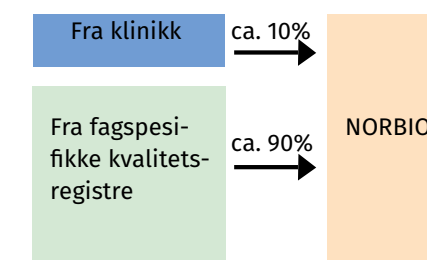
Registreringsløsningen til NOKBIL ble revidert før sommeren. Man gjorde enklere forbedringer i registeret og la til nye legemidler. I tillegg er det nå en ny rapportfunksjon tilgjengelig hvor man kan se hvor mange skjema som ligger i registeret, samt kodebok (oversikt over variabler), og raskere søk på pasienter. En ny revideringsrunde vil bli gjort i løpet av november hvor man da får mulighet til å se på forbedringer av rapportfunksjoner og datadump.

Konsesjonssøknad

En ny konsesjonssøknad for et nasjonalt kvalitetsregister for biologiske legemidler sendes inn i løpet av september. I den forbindelse vil NOKBIL endre navn til NORBIO for å markere et skille mellom tidligere og ny konsesjonssøknad. Selve registreringsløsningen for NOKBIL består, men noen revideringer er gjort i registerbeskrivelsen iht. registerdesign, personvernensyn, samtykkeskriv, og koblinger til andre registre. NORBIO er i den nye søknaden beskrevet tydelig som et selvstendig kvalitetsregister. NORBIO skal i hovedsak samle inn data om behandling med biologiske legemidler fra etablerte fagspesifikke kvalitetsregistre, innen relevante fagområder. Pasienter som ikke tilhører et fagspesifikt kvalitetsregister vil registrere data om behandling med biologiske legemidler direkte inn i NORBIO (Figur 2).



Figur 1: Registrerende gastroenterologiske avdelinger i NOKBIL og antall inkluderte pasienter (per 20.09.2015).



Figur 2: Skisse over nytt registerdesign for NORBIO.

HUMIRA® «AbbVie»
Immunsuppressivt middel. ATC-nr.: L04A B04
INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning 40 mg/0,8 ml i ferdigfylt penn, 40 mg/0,8 ml i ferdigfylt sprøyte og 40 mg/0,8 ml i hetteglass: Hver ferdigfylte penn/sprøyte og hvert hetteglass inneh.: Adalimumab 40 mg, mannittol, stronsyremonohydrat, natriumsitrat, natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 80, natriumhydroksid, vann til injeksjonsvæsker.

Indikasjoner: *Revmatoid artritt:* I kombinasjon med metotreksat: Behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter når responsen på andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler inkl. metotreksat ikke har vært tilstrekkelig. Behandling av alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt hos voksne som ikke tidligere er behandlet med metotreksat. Adalimumab kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller når behandling med metotreksat ikke er egnet. Gitt i kombinasjon med metotreksat har adalimumab vist seg å redusere progresjonshastigheten av den strukturelle leddskaden, målt ved røntgenundersøkelser, og å forbedre den fysiske funksjon. *Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt:* I kombinasjon med metotreksat: Behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt hos barn ≥2 år og ungdom, som har respondert utlístrekkelig på et eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Adalimumab kan gis som monoterapi i tilfelle intoleranse mot metotreksat eller når fortsettelse av behandling med metotreksat ikke er hensiktsmessig. *Entesittrelatert artritt:* Behandling av aktiv entesittrelatert artritt hos barn ≥6 år og ungdom, som har respondert utlístrekkelig på, eller som er intolerante overfor konvensjonell terapi. *Psoriasisartritt:* Behandling av aktiv og progredierende psoriasis artritt hos voksne når responsen på tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler ikke har vært tilfredstillende. Adalimumab har vist å redusere progresjonshastigheten av perifer leddskade, målt ved røntgen, hos pasienter med polyartikulære, symmetriske undergrupper av sykdommen, og å forbedre fysisk funksjon. *Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt):* Behandling av voksne med alvorlig aktiv Bekhterevs sykdom som har respondert utlístrekkelig på konvensjonell terapi. *Aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt:* Behandling av voksne med alvorlig aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt, men med objektive tegn på inflammasjon vist ved økt CRP og/eller MRI, som har respondert utlístrekkelig 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 adekvat behandling med et kortikosteroid og/eller et immunsuppressivt legemiddel, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slik behandling. *Pediatrik Crohns sykdom:* Behandling av alvorlig aktiv Crohns sykdom hos barn ≥6 år og ungdom, som har respondert utlístrekkelig på konvensjonell terapi inkl. primær ernæringsterapi, et kortikosteroid og et immunmodulerende legemiddel, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger. *Ulceros kolitt:* Behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos voksne som har hatt utlístrekkelig respons på konvensjonell behandling, inkl. kortikosteroider og 4-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA), eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger. *Psoriasis:* Behandling av moderat til alvorlig kronisk plakksoriasis hos voksne pasienter som ikke har respondert på eller har kontraindikasjon til, eller er intolerante overfor andre systemiske terapier, inkl. ciklosporin, metotreksat eller PUVA. *Pediatrik plakkkpsoriasis:* Behandling av alvorlig kronisk plakksoriasis hos barn ≥4 år og ungdom, som har respondert utlístrekkelig på eller som er uegnede kandidater for topikal behandling og lysbehandling. *Hidrosadenitt:* Behandling av aktiv moderat til alvorlig hidrosadenitt (svettekjertelbetennelse) hos voksne pasienter som har respondert utlístrekkelig på konvensjonell systemisk behandling.

Dosering: For å bedre sporbarheten 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. Gjenoppplak av behandling etter et opphold på 70 dager eller lenger vil føre til lik klinisk sikkerhetsprofil som før oppholdet. **Revmatoid 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, Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt:** Voksne: Anbefalt dose er 40 mg gitt hver 2. uke. **Crohns sykdom:** Voksne: Anbefalt induksjonsregime er 80 mg initialt (ved uke 0) etterfulgt av 40 mg fra uke 2. Ved behov for rask behandlingsrespons kan følgende doseringsregime brukes: 160 mg i uke 0 (dosen kan gis som 4 injeksjoner i løpet av 1 dag eller som 2 injeksjoner pr. dag i 2 påfølgende dager), og 80 mg i uke 2. Risikoen for bivirkninger er høyere ved sistnevnte doseringsregime. Anbefalt dose etter induksjonsbehandling er 40 mg 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. **Pediatrik Crohns sykdom:** Barn <40 kg: Anbefalt induksjonsregime er 40 mg ved uke 0, etterfulgt av 20 mg ved uke 2. Ved behov for hurtigere respons; 80 mg ved uke 0 (dosen kan administreres som 2 injeksjoner på 1 dag), etterfulgt av 40 mg ved uke 2. Risikoen for bivirkninger kan øke ved bruk av høyere induksjonsdose. Etter induksjonsbehandling er anbefalt dose 20 mg annenhver uke. Noen pasienter som opplever utlístrekkelig respons kan dra nytte av økt doseringsfrekvens til 20 mg ukentlig. Barn ≥40 kg: Anbefalt induksjonsregime er 80 mg ved uke 0, etterfulgt av 40 mg ved uke 2. Ved behov for hurtigere 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 induksjonsdose. Etter induksjonsbehandling er anbefalt dose 40 mg annenhver uke. Noen pasienter som opplever utlístrekkelig respons kan dra nytte av økt doseringsfrekvens til 40 mg ukentlig. Fortsatt behandling hos pasienter som ikke responderer innen uke 12, bør vurderes nøye. **Ulceros kolitt:** Voksne: Anbefalt induksjonsregime er 160 mg ved uke 0 (dosen kan gis som 4 injeksjoner i løpet av 1 dag eller som 2 injeksjoner pr. dag i 2 påfølgende dager), etterfulgt av 80 mg ved uke 2. Etter induksjon er anbefalt dose 40 mg 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. Tilgjengelig data tyder på at klinisk respons vanligvis oppnås innen 2-8 ukers behandling. Behandling bør ikke fortsette hos pasienter som ikke responderer i løpet av denne tiden. **Psoriasis:** 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. **Hidrosadenitt:** Voksne: Anbefalt dose er initialt 160 mg (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 (som 2 injeksjoner på 1 dag) 2 uker senere. Etter ytterligere 2 uker, fortsettes det med 40 mg hver uke. Behandling med antibiotika kan fortsette om nødvendig. Det anbefales å bruke antiseptisk vask daglig på berørte områder. Behandling utover 12 uker bør nøye overveies dersom ingen forbedring innen denne perioden. **Pediatrik plakksoriasis:** Anbefalt dose er 0,8 mg pr. kg kroppsvekt (opptil maks. 40 mg) administrert ukentlig for de første 2 dosene og deretter annenhver uke. Fortsatt behandling hos pasienter som ikke responderer innen 16 uker, bør vurderes nøye. Hvis rebehandling er indisert, bør samme doseringsanbefalinger følges. Injeksjonsvolumet velges basert på pasientens vekt: 13-16 kg: 0,2 ml (10 mg), 17-22 kg: 0,3 ml (15 mg), 23-28 kg: 0,4 ml (20 mg), 29-34 kg: 0,5 ml (25 mg), 35-40 kg: 0,6 ml (30 mg), 41-46 kg: 0,7 ml (35 mg), >47 kg: 0,8 ml (40 mg). **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:

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

¹ Maks. enkeltdose er 40 mg (0,8 ml).

Ungdom ≥13 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. **Entesittrelatert artritt:** Barn ≥6 år og ungdom: Anbefalt dose er 24 mg/m² kroppsoverflate til maks. 40 mg adalimumab gitt som enkeltdose hver 2. uke. Injeksjonsvolumet velges basert på pasientens høyde og vekt (se tabell over). **Spesielle pasientgrupper:** **Nedsatt lever- og nyrefunksjon:** Erfaring mangler. **Eldre:** Dosejustering er ikke nødvendig. **Administrering:** S.c. injeksjon.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for et eller flere av innholdsstoffene. Aktiv tuberkulose eller annen kraftig infeksjon som sepsis, samt opportunistiske infeksjoner. Moderat til alvorlig hivesvikt (NYHA klasse III/IV). **Forsiktighetsregler:** Pasienter som tar TNF-antagonister er mer utsatt for alvorlige infeksjoner. Nedsatt lungefunksjon kan øke risikoen for infeksjoner. Derfor må pasienter overvåkes nøye med henblikk på mulige infeksjoner, deriblant tuberkulose, før, under og etter behandling med adalimumab. Da eliminasjon av adalimumab kan ta opptil 4 måneder, bør overvåking fortsette ut denne perioden. Behandling bør ikke innledes hos pasienter med aktive infeksjoner, inkl. kroniske eller lokaliserte infeksjoner, før infeksjonene er under kontroll. Hos pasienter som har vært utsatt for tuberkulose eller har reist i områder hvor det er høy risiko for tuberkulose eller endemiske mykoser, som histoplasmose, koksidiomykose eller blastomykose, skal nytte og risiko avveies før start av behandlingen. Pasienter som utvikler en ny infeksjon i løpet av behandlingen bør overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisering. Dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis bør adalimumab seponeres og passende behandling med antimikrobielle eller antimykotiske legemidler startes inntil infeksjonen er under kontroll. Legen bør utvise varsomhet i forbindelse med bruk av adalimumab til pasienter som har hatt gjentatte infeksjoner eller som har underliggende lidelser som predisponeer 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 pneumocytose er rapportert. Andre alvorlige infeksjoner inkl. pneumoni, pyelonefritt, sepsisk artritt og septikemi er sett i kliniske studier. Sykehusinnleggelse eller fatale følger assosiert med infeksjoner er rapportert. Tilfeller av tuberkulose er rapportert, inkl. reaktivering og nyoppstått tuberkulose. Tuberkulosestilfellene var pulmonale og ekstrapulmonale, dvs. disseminerte. Alle pasienter må vurderes med henblikk på både aktiv eller inaktiv (latent) tuberkulas 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 thoraxrøntgen) bør gjennomføres. Forskrivende lege bør være oppmerksom på risikoen for falske negative resultater av tuberkulintest, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller har immunsvikt. Behandling skal ikke innledes ved diagnostisert aktiv tuberkulose. Hvis latent tuberkulose mistenkes, bør lege, ekspert 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 tuberkulosestest, og hos pasienter med en tidligere historie med latent eller aktiv tuberkulose hvor tilstrekkelig behandling ikke kan bekreftes. Tilfeller av reaktivert tuberkulose har hendt til tross for tuberkulose 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 tuberkuløs infeksjon (f.eks. vedvarende hoste, vektapp, lavgradig feber, slapphet) under eller etter adalimumabbehandling. Opportunistiske infeksjoner, inkl. invasive soppinfeksjoner er observert hos pasienter som behandles med adalimumab. Disse infeksjonene er ikke konsekvent blitt gjenkjent hos pasienter som tar TNF-antagonister, noe som har ført til forsikelser av hensiktsmessig behandling, noen ganger med fatale følger. Hos pasienter som utvikler symptomer som feber, malaise, vektapp, svette, hoste, dyspnø og/eller lungeinfiltrat eller andre alvorlige og systemiske sykdommer med eller uten samtidig sjokk, bør en invasiv soppinfeksjon mistenkes og behandling med adalimumab avbrytes omgående. Reaktivering av hepatitt B har forekommet hos pasienter som behandles med TNF-antagonister, og som er kroniske bærere av viruset (dvs. overflateantigen positive). Noen tilfeller var fatale. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før start av behandling med adalimumab. For pasienter som testes positiv for hepatitt B-infeksjon, anbefales det å konsultere en lege med ekspertise på behandling av hepatitt B. HBV-bærere som krever behandling med adalimumab bør overvåkes nøye mht. sykdomstegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandlingen, og flere måneder etter avsluttet behandling. Adalimumab bør seponeres hos pasienter som utvikler HBV-reaktivering og effektiv antiviralterapi med passende støttebehandling bør startes. TNF-antagonister er i sjeldne tilfeller stå i sammenheng med oppblussing eller forverring av kliniske symptomer og/eller radiografisk indikasjon på demyeliniserende sykdom, inkl. Guillain-Barrés syndrom. Forskrivende lege bør utvise varsomhet ved bruk til pasienter med tidligere eksisterende eller nylig oppståtte demyeliniserende sykdommer i det sentrale/perifere nervesystemet. Mulig risiko for utvikling av lymfomer, leukemi og andre maligniteter kan ikke utelukkes. Sjeldne tilfeller av hepatosplenisk T-celleylymfom hos pasienter behandlet med adalimumab er identifisert. Denne sjeldne typen av T-celleylymfom har meget aggressivt 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 psoriasispasienter 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 pasienter behandlet med TNF-antagonister, inkl. adalimumab. TNF-antagonister skal brukes med forsiktighet til KOLS-pasienter og storrykere med økt risiko for maligniteter, pga. risiko for maligniteter. Alle pasienter med ulcerøs kolitt som har økt risiko for dysplasi eller kolonkarsinom (f.eks. pasienter med langvarig ulcerøs kolitt eller primær skleroserende kolangitt), eller som har en forhistorie med dysplasi eller kolonkarsinom, bør regelmessig screenes for dysplasi før terapi initieres og gjennom hele sykdomsforløpet. Evalueringen skal omfatte koloskopi og biopsi etter lokale anbefalinger. Sjeldne tilfeller av pancytopeni inkl. aplastisk anemi er rapportert med TNF-antagonister. Alle pasienter bør rådes til øyeblikkelig å søke medisinsk hjelp hvis de utvikler tegn og symptomer på blodsykrasier (f.eks. vedvarende feber, blodutredelser, blødninger, blekhett) under behandling med adalimumab. Seponering av behandling med adalimumab bør vurderes på pasienter med bekreftet signifikant hematologisk abnormalitet. 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 pasienter med lett hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Behandlingen skal seponeres hos pasienter som utvikler nye eller forverrede symptomer på kongestiv hjertesvikt. Videre behandling med adalimumab skal stoppes dersom pasienten utvikler symptomer på lupuslignende syndrom og er positiv for antistoffer mot dobbeljetting DNA. Alvorlige infeksjoner er observert ved samtidig bruk av anakinra og etanercept (TNF-antagonist), uten å gi tilleggs effekt sammenlignet med etanercept alene. Lignende bivirkninger kan også forekomme ved kombinasjonen av anakinra og andre TNF-antagonister. Kombinasjonen av adalimumab og anakinra anbefales derfor ikke. Samtidig administrering av adalimumab med andre biologiske DMARDs (f.eks. anakinra 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 pasienter behandlet med adalimumab. Under operasjon skal pasienten følges nøye opp mht. infeksjoner, og nødvendige tiltak må iverksettes. Manglende respons på behandling av Crohns sykdom kan indikere en vedvarende fibrotisk striktur som kan kreve kirurgisk behandling. Alvorlige infeksjoner forekommer oftere hos pasienter >65 år behandlet med adalimumab enn hos pasienter <65 år. Noen av dem fatale. Man skal være særlig oppmerksom på risiko for infeksjoner ved behandling av eldre.

Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Bruk under graviditet anbefales ikke. Kvinner i fertil alder anbefales sterkt å benytte sikker prevensjon under og i minst 5 måneder etter siste behandling. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Amming skal unngås i minst 5 måneder etter siste behandling. *Fertilitet:* Ukjent. Ingen data tilgjengelig.

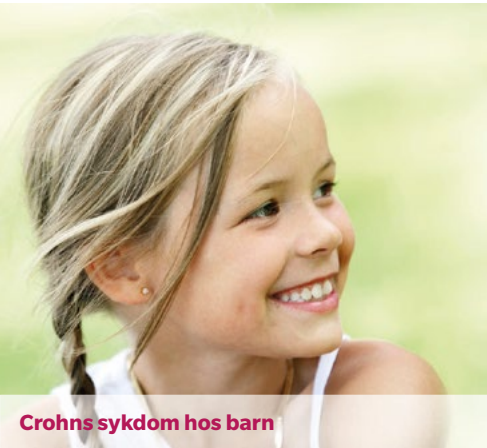
Bivirkninger: **Svært vanlige (≥1/10):** Blod/lymfe: Leukopeni (inkl. nøytropeni og agranulocytose), anemi. Gastrointestinale: Abdominal smerte, kvalme, oppkast. Hud: Utslett (inkl. eksfoliativt utslett). Infeksjoner: Lufteveisinfeksjon (inkl. nedre og øvre luftveisinfeksjon, lungebetennelse, sinusitt, faryngitt, nasofaryngitt og herpesvirus pneumoni). Lever/galle: Stigning i leverenzymer. Muskel-skjelettsystemet: Smerter i skjelett og muskulatur. Nevrologiske: Hodepine. Stoffskifte/ernæring: Lipidøkning. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkl. erytem). **Vanlige (≥1/100 til <1/10):** Blod/lymfe: Trombocytopeni, leukocytose. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, dyspepsi, refluksøsofagitt (GERD), Sjøgrens syndrom. Hjerne/kar: Takykardi, hypertensjon, flushing, hematomer. Hud: Forverring eller nytt tilfelle av psoriasis (inkl. palmoplantar pustular psoriasis), pruritus, urticaria, blåmerker (inkl. purpura), dermatitt (inkl. eksem), onykolyse, hyperhidrose, alopeci. Immunsystemet: Hypersensitivitet, allergier (inkl. sesongbetingt allergi). Infeksjoner: Systemiske infeksjoner (inkl. blodforgiftning, candidiasis og influensa), intestinale infeksjoner (inkl. viral gastroenteritt), hud- og bløtveisinfeksjoner (inkl. paronyki, cellulitt, impetigo, nekrotiserende fasciitt og Herpes zoster), øreinfeksjoner, orale infeksjoner (inkl. Herpes simplex, oral herpes, tanninfeksjoner), infeksjoner i reproduksjonsorgan (inkl. vulvovaginal soppinfeksjon), urinveisinfeksjoner (inkl. pyelonefritt), soppinfeksjoner, leddinfeksjoner. Luftveier: Hoste, astma, dyspnø. Muskel-skjelettsystemet: Muskelspasmer (inkl. forhøyet kreatinfosfokinase i blod). Nevrologiske: Parestesier (inkl. hypoestesi), migrene, kompresjon av nerverot. Nyre/urinveier: Hematuri, nedsatt nyrefunksjon. Stoffskifte/ernæring: Hypokalemi, forhøyet urinsyre, unormale natriumverdier i blod, hypokalsemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering. Svulster/cyster: Godartet svulst, hudkreft unntatt melanom (inkl. Basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom). Undersøkelser: Koagulasjons- og blødningsforstyrrelser (inkl. forlenget aktivert partiell tromboplastintid), positiv test på autoantistoff (inkl. dobbeljetting DNA), forhøyet laktatdehydrogenase i blod). Øre: Svimelighet. Øye: Symfrystrelser, konjunktivitt, blefaritt, hevelse i øye. Øvrige: Bryststørrelse, svekket tilhørende pyreksi. **Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):** Blod/lymfe: Idipatisk trombocytopenisk purpura. Gastrointestinale: Pankreatitt, dysfagi, ansiktsdem. Hjerne/kar: Arytmi, kongestiv hjertesvikt, hjerteinfarkt, vaskulær arteriell okklusjon, tromboflebitt, aortaneurisme. Hud: Nattesvette, arrdannelse. Immunsystemet: Sarkoidose, vaskulitt. Infeksjoner: Opportunistiske infeksjoner og tuberkulose (inkl. koksidioidomykose, histoplasmose og mycobactrium avium kompleks-infeksjon), nevrologiske infeksjoner (inkl. viral meningitt), øyeinfeksjoner, bakterieinfeksjoner, divertikulitt. Kjønnsgorganer/bryst: Erektill dysfunksjon. Lever/galle: Kolecystitt og kolelittiasis, hepatisk steatose, forhøyet bilirubin i blod. Luftveier: Kronisk obstruktiv lungesykdom, interstitiell lungesykdom, pneumonitt, lungeemboli, pleuravæske. Muskel-skjelettsystemet: Raddomyolyse, systemisk lupus erythematosus. Nevrologiske: Tremor, cerebrovaskulær sykdom, nevropati. Nyre/urinveier: Nokturi. Psykiske: Humørforandringer (inkl. depresjon), angst, søvnløshet. Stoffskifte/ernæring: Dehydrering. Svulster/cyster: Lymfom, solid organneoplasmie (inkl. brystkreft, svulst i lunge, svulst i skjoldkirtel), melanom. Øre: Døvhets, øresus. Øye: Diplopi. Øvrige: Inflammasjon. **Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000):** Blod/lymfe: Pancytopeni. Gastrointestinale: Intestinal perforasjon. Hjerne/kar: Hjertestans. Hud: Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, angioedem, kutan vaskulitt. Immunsystemet: Anafylaksi. Lever/galle: Hepatitt, reaktivering av hepatitt B, autoimmune hepatitt. Luftveier: Lungefibrose. Nevrologiske: Multippel sklerose, demyeliniseringsforstyrrelser (f.eks. optisk nevritt, Guillain-Barrés syndrom). Muskel-skjelettsystemet: Lupuslignende syndrom. Svulster/cyster: Leukemi. **Etter markedsføring:** Hud: Forverring av dermatomyositt symptomer. Lever/galle: Leversvikt samt mindre alvorlige leversykdommer som kan oppstå før leversvikt, f.eks. hepatitt inkl. autoimmune hepatitt. Svulster/cyster: Hepatosplenisk T-celleylymfom (HSTCL), merkelcellekarsinom (nevroendokrin hudkarsinom). **Oppsummering av sikkerhetsprofil:** De mest vanlig rapporterte bivirkninger er infeksjoner (som nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon og sinusitt), reaksjoner på injeksjonsstedet (erytem, kløe, blødning, smerte eller hevelse), hodepine og smerter i skjelett og muskulatur. Alvorlige bivirkninger er rapportert. TNF-antagonister påvirker immunsystemet og kan påvirke kroppens forsvar mot infeksjon og kreft. Fatale og livstruende bivirkninger (inkl. sepsis, opportunistiske infeksjoner og TB), HBV-reaktivering og forskjellige maligniteter (inkl. leukemi, lymfom, HSTCL og merkelcellekarsinom) er rapportert. Alvorlige hematologiske, nevrologiske og autoimmune reaksjoner er rapportert (inkl. sjeldne tilfeller av pancytopeni, aplastisk anemi, sentrale og perifere demyeliniseringsforstyrrelser og tilfeller av lupus, lupusrelaterte tilstander og Stevens-Johnsons syndrom).

Overdosering/Forgiftning: Dosebegrensende toksisitet er ikke observert. Høyeste doseringsnivå som har vært undersøkt er multiple intravenøse doser på 10 mg/kg. Se Giftninformasjonens anbefalinger L04A B04 side c. **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: Leveres både i ferdigfylte penner 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 full 40 mg dose. 40 mg pediatriisk hetteglass er tilgjengelig for administrering av dose mindre enn 40 mg. Inneholder ikke konserveringsmidler.

Pakninger og priser: **40 mg/0,8 ml i ferdigfylt penn:** 2 × 0,8 ml (ferdigfylt penn + injeksjonstørk i blister) kr. 10140,50. **40 mg/0,8 ml i ferdigfylt sprøyte:** 2 × 0,8 ml (ferdigfylt sprøyte + injeksjonstørk i blister) 10140,50. **40 mg/0,8 ml i hetteglass:** 2 × 0,8 ml (hetteglass) + 1 steril injeksjonssprøyte, 1 nål, 1 hetteglassadapter og 2 injeksjonstørk) 10140,50.

Sist endret: 07.08.2015



Crohns sykdom hos barn



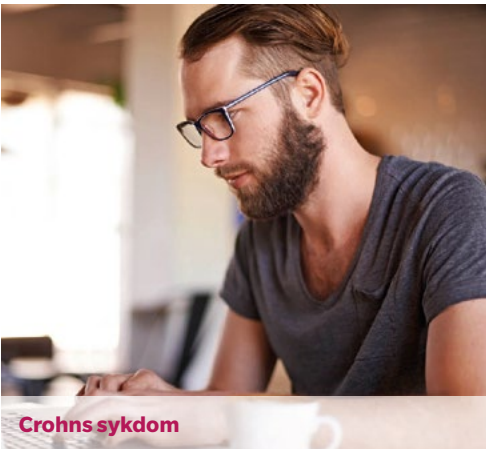
Psoriasisartritt



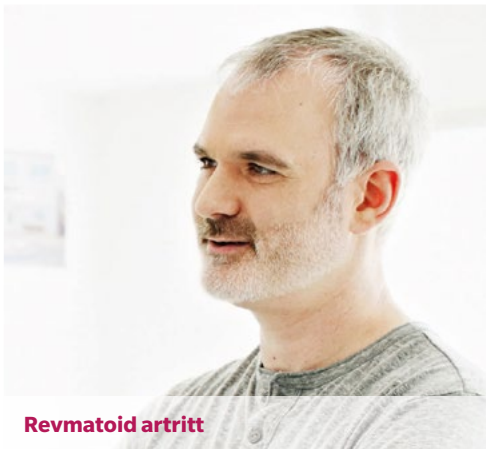
Entesittrelatert artritt



Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt



Crohns sykdom



Revmatoid artritt



Psoriasis



Ankyloserende spondylitt



Ulceros kolitt



Aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt



Plakksoriasis hos barn



Hidrosadenitt

12 pasienter – 12 ulike liv

 **HUMIRA®**
adalimumab
... så livet kan gå videre

GASTRONET

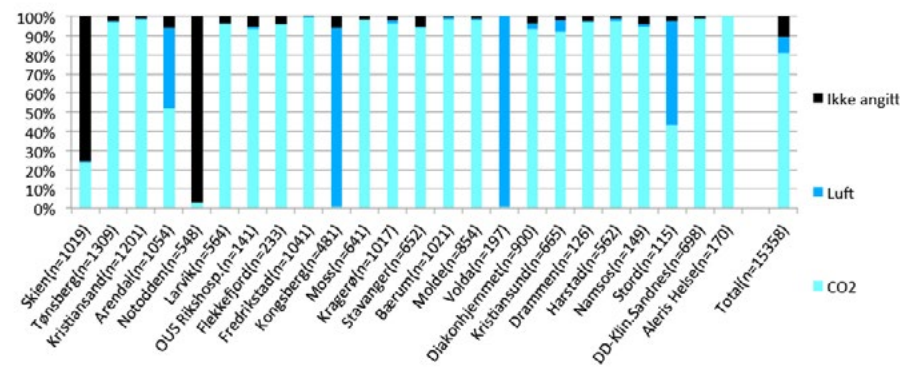
Nasjonalt medisinsk kvalitetsregister



Tekst: Geir Hoff.



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



Figur 1: Gassinsufflering ved koloskopi i 2014: Skien og Notodden bruker rutinemessig CO2 på alle koloskopier (selv om det vises «ikke angitt» her). 90 % på CO2 er flott – kun få sentre som henger etter.

Offentliggjøring av resultater for 2014

Som et nasjonalt kvalitetsregister må vi offentliggjøre noen resultater fra Gastronet. Høsten 2014 offentliggjorde vi for første gang resultater per sykehus fra Gastronets koloskopiregister. Det gjaldt for driftsperioden januar – juni 2014 etter at vi hadde justert statuttene høsten 2013 for å tillate det. Nå finnes en oppdatert fil for hele 2014 på den allment tilgjengelige delen av nettsidene, www.kreftregisteret.no/gastronet (eksempel Fig. 1). Resultatene avviker lite fra den første halvårsrapporten. I disse dager ferdigstilles årsrapporten som blir lagt ut på det nasjonale nettstedet for kvalitetsregistre i løpet av høsten, www.kvalitetsregistre.no. ERCP må fortsatt ansees for å være under oppbygning og foreløpig er det ikke er aktuelt å offentliggjøre noe derfra. Det er et stort lyspunkt av OUS Ullevål begynner å registrere sine ERCPer i Gastronet nå. Hurra, Ullevål! Måtte alle de andre universitetssykehusene følge etter!

De nasjonale kvalitetsregistre: Norge satser på kvantitet, ikke på kvalitet

Antall nasjonale kvalitetsregistre har økt formidabelt fra 19 i 2012 til 52 i år. Vi er på god vei til å følge Sverige og Danmark i kvantitet, men vi har ikke tatt etter

	Kolonoskopi	Just. OR	95% CI	P-verdi
Kjønn				
Menn	7141	Reference		
Kvinner	8988	1,3	1,19-1,46	<0.001
Alder (5-årskategorier)	10 532	1,2	1,20-1,24	<0.001
Mnd. siden Gnet start	16 149	0,98	0,97-0,98	<0.001
Sedasjon				
Ingen sed./analgesi	10 283	Reference		
sed./analgesi gitt	5670	0,7	0,61-0,76	<0.001
Coecum-intubasjon				
Coecum nådd	14 557	Reference		
Coecum ikke nådd	1430	0,6	0,54-0,76	<0.001

Figur 2: Seleksjonsbias i registrerte data: Justerte oddsratioer for å få pasientsvarskjema (=samtykke) etter koloskopi. Det er økt fare for å ikke få samtykke til registrering av de mest utfordrende skopiene (behov for on-demand sedasjon eller ikke nådd coecum).

dem når det gjelder å legge forholdene til rette for å sikre kvaliteten på data. I Norge sliter de fleste kvalitetsregistre med å innhente samtykkeerklæringer fra pasientene. I Sverige og Danmark er dette erstattet av en reservasjonsrett – som svært få benytter seg av. Risikoen for seleksjonsbias blir altså vesentlig mindre. Bare for å minne om tidligere viktige funn på dette i Gastronet: Fig. 2 viser at risikoen for å ikke få samtykkeerklæring er 30 % høyere (OR 0,7 for å få samtykke) ved koloskopi med sedasjon/analgesi enn uten og 40 % høyere (OR 0,6 for å få samtykke) hvis

coecum ikke er nådd. Helsedirektoratets og Datatilsynets tolkning av vårt EU-tilpassede lov- og regelverk OG mangelen på rasjonelle IKT-løsninger legger alvorlige hindringer i veien for at kvalitetsregistre skal kunne innfri forventningene. Gastronet v/Geir Hoff har tatt et initiativ for å synliggjøre dette bedre også fra lederne for de andre nasjonale kvalitetsregistre. Responsen har vært overveldende, og det blir spennende å se om dette kan føre til en forbedring de nærmeste månedene.

Følg med!

En mage av stein

Tekst: Elisabeth K. Steinsvik, Nasjonal kompetansetjeneste for funksjonelle mage-tarmsykdommer (NKFM) og Nasjonalt senter for gastroenterologisk ultrasonografi (NSGU), Bergen. Jørgen Valeur, Unger-Vetlesens Institutt, Lovisenberg Diakonale Sykehus, Oslo. Foto: Elisabeth K. Steinsvik.

Funksjonell dyspepsi kjennetegnes av symptomer fra øvre del av buken, som ubehag, kvalme og tidlig metthet, uten at man ved rutinediagnostikk kan påvise patologi. Avvik i magesekkens motoriske funksjoner kan imidlertid foreligge, og ventrikkens akkommodasjonsevne er ofte svekket hos pasienter med funksjonell dyspepsi (1). Dette innebærer at magesekkens proksimale deler relaxerer dårligere ved matinntak, slik at mye av måltidet legger seg i antrum istedet for fundus og corpus. Denne såkalte intragastriske maldistribusjonen er assosiert med symptomer og kan undersøkes ved hjelp av ultralyd, slik man har gjort ved Haukeland universitetssykehus i Bergen i mange år (2).

Med utgangspunkt i ultralydfunnene kan man gi pasienten en forklaring av mekanismen bak symptomene. Funksjonell dyspepsi kalles ofte «stressmage», og pasientene kan ha nytte av generelle livsstilsråd, som regelmessighet i hverdagen, samt hyppig inntak av små måltider. Det er vist at enkle pustøvelser før matinntak kan bedre plagene, trolig via økt vagusaktivitet, som igjen bedrer ventrikkelakkommodasjonen (3). Enkle psykoterapeutiske tiltak, med vekt på elementer fra kognitiv atferdsterapi som hjelp til hvordan man forholder seg til tilstanden, kan også ha effekt. Medikamenter – som sumatriptan – kan bedre akkommodasjonen, men har dessverre ikke så god effekt som ønsket på de dyspeptiske symptomene (4).

Magesekkens konfigurasjon ved funksjonell dyspepsi er besnærende lik formen på den svarte steinen på bildet. Steinen er innfelt i en vegg i Hagia Sofia i Istanbul i Tyrkia, og ble avfotografert i forbindelse med og under inspirasjon fra den europeiske nevrogastroenterologi-kongressen som ble avholdt i juni i 2015.

Litteratur

1. Gilja OH, Lunding J, Hausken T, Gregersen H. Gastric accommodation assessed by ultrasonography. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2825-2829.
2. Steinsvik EK, Hausken T, Gilja OH. The ultrasound meal accommodation test applied in a clinical setting. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27 (suppl. 2): 102.
3. Hjelland IE, Svebak S, Berstad A, Flatbø G, Hausken T. Breathing exercises with vagal biofeedback may benefit patients with functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1054-62.
4. van den Elzen BDJ, Boeckxstaens GEE. Review article: a critical view on impaired accommodation as therapeutic target for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1499-1510.



Mage av stein.

<i>Immunosuppressivt middel.</i> ATC-nr.: L04A B02
PULVER TIL KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning 100 mg: Hvert hetteglass inneh.: Infliksimab 100 mg, sakkarose, polysorbat 80, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatdihydrat.

Indikasjoner: Voksne: Revmatoid artritt: I kombinasjon med metotreksat til reduksjon av tegn og symptomer, samt forbedring av fysisk funksjon hos pasienter med aktiv sykdom, som ikke har respondert tilfredsstillende på andre sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs), inkl. metotreksat, og hos pasienter med alvorlig, aktiv og progredierende sykdom som ikke tidligere er behandlet med metotreksat eller andre DMARDs. I disse pasientpopulasjonene er det, målt ved røntgen, vist en reduksjon i progresjonshastigheten av leddskade. Crohns sykdom: Behandling av moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom hos pasienter som ikke har respondert på en fullstendig og adekvat behandling med et kortikosteroid og/eller et immunosuppressivt legemiddel, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjon mot slik behandling. Behandling av aktiv fistulerende Crohns sykdom hos pasienter som ikke har respondert på en fullstendig og adekvat konvensjonell behandling (inkl. antibiotika, drenasje og immunosuppressiv behandling). Ulcerøs kolitt: Behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos pasienter som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling inkl. kortikosteroider, 6-merkaptopurin eller azatioprin, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjon mot slik behandling. Ankyloserende spondylitt: Behandling av alvorlig, aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne pasienter som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling. Psoriasisartritt: Behandling av aktiv og progredierende psoriasisartritt når responsen på tidligere DMARD-behandling ikke har vært tilfredsstillende. Administreres i kombinasjon med metotreksat, eller alene til pasienter som ikke tåler metotreksat eller hvor metotreksat er kontraindisert. Har vist å forbedre fysisk funksjon hos pasienter med psoriasisartritt og redusere progresjonshastigheten av perifer leddskade, målt ved røntgen, hos pasienter med polyartikulære symmetriske subtyper av sykdommen. Psoriasis: Behandling av moderat til alvorlig plakpporiasis hos pasienter som ikke har respondert på, som har en kontraindikasjon mot eller som ikke tolererer annen systemisk behandling, inkl. ciklosporin, metotreksat eller PUVA. Barn: Crohns sykdom: Behandling av alvorlig, aktiv Crohns sykdom hos barn og ungdom i alderen 6-17 år som ikke har respondert på konvensjonell behandling, inkl. et kortikosteroid, en immunmodulator og ernæringsterapi, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjon mot slik behandling. Er kun studert i kombinasjon med konvensjonell immunosuppressiv behandling. Ulcerøs kolitt: Behandling av alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos barn og ungdom i alderen 6-17 år, som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling inkl. kortikosteroider, 6-merkaptopurin eller azatioprin, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjon mot slik behandling.
--

Dosering: Behandling igangsettes og følges opp av kvalifisert lege med erfaring i diagnostisering og behandling av revmatoid artritt, inflammatoriske tarm sykdommer, ankyloserende spondylitt, psoriasisartritt eller psoriasis. Infusjon skal gis av kvalifisert helsepersonell med trening i å oppdage infusjonsrelaterte problemer. Annen samtidig behandling, f.eks. med kortikosteroider og immunosuppressiver, bør være optimalisert. Revmatoid artritt: Voksne: 3 mg/kg etterfulgt av ytterligere 3 mg/kg, 2 og 6 uker etter 1. infusjon, deretter hver 8. uke. Må gis i kombinasjon med metotreksatbehandling. Ved inadekvat respons bør trinnvís økning med ca. 1,5 mg/kg opp til maks. 7,5 mg/kg hver 8. uke vurderes. Alternativt 3 mg/kg hver 4. uke. Fortsatt behandling bør nøye revurderes ved manglende tegn til terapeutisk nytte innen de 12 første behandlingssukene eller etter dosejustering. Crohns sykdom: Moderat til alvorlig hos voksne: 5 mg/kg etterfulgt av 5 mg/kg 2 uker etter 1. infusjon. Ved manglende respons etter 2 doser, bør behandlingen seponeres. Ved respons fortsettes behandling enten med vedlikeholdsbehandling: 5 mg/kg 6 uker etter 1. dose, etterfulgt av infusjoner hver 8. uke, eller fornyet behandling: 5 mg/kg dersom tegn og symptomer på sykdommen kommer tilbake. Aktiv fistulerende hos voksne: 5 mg/kg etterfulgt av 5 mg/kg 2 og 6 uker etter 1. infusjon. Ved manglende respons etter 6 uker/3 doser, bør behandlingen seponeres. Ved respons fortsettes behandling enten med vedlikeholdsbehandling: 5 mg/kg hver 8. uke, eller fornyet behandling: 5 mg/kg dersom tegn eller symptomer på sykdommen kommer tilbake, etterfulgt av 5 mg/kg hver 8. uke. Barn (6-17 år): 5 mg/kg etterfulgt av ytterligere 5 mg/kg, 2 og 6 uker etter 1. infusjon, deretter hver 8. uke. Videre behandling støttes ikke ved manglende respons de første 10 ukene. Ulcerøs kolitt: Voksne: 5 mg/kg etterfulgt av ytterligere 5 mg/kg, 2 og 6 uker etter 1. infusjon, deretter hver 8. uke. Klinisk respons vanligvis i løpet av 14 uker/3 doser. Fortsatt behandling bør nøye revurderes ved manglende respons. Barn (6-17 år): 5 mg/kg etterfulgt av ytterligere 5 mg/kg, 2 og 6 uker etter 1. infusjon, deretter hver 8. uke. Videre behandling støttes ikke ved manglende respons de første 8 ukene. Ankyloserende spondylitt: Voksne: 5 mg/kg etterfulgt av ytterligere 5 mg/kg, 2 og 6 uker etter 1. infusjon, deretter hver 6.-8. uke. Ved manglende respons innen 6 uker/2 doser bør behandlingen seponeres. Psoriasisartritt: Voksne: 5 mg/kg etterfulgt av ytterligere 5 mg/kg 2 og 6 uker etter 1. infusjon, deretter hver 8. uke. Psoriasis: Voksne: 5 mg/kg etterfulgt av ytterligere 5 mg/kg 2 og 6 uker etter 1. infusjon, deretter hver 8. uke. Ved manglende respons etter 14 uker/4 doser bør behandlingen seponeres. Fornyet behandling ved Crohns sykdom og revmatoid artritt: Voksne: Dersom tegn eller symptomer på sykdom kommer tilbake kan en ny administrering gis innen 16 uker etter siste infusjon. Fornyet behandling ved alle indikasjoner: Voksne: Dersom vedlikeholdsbehandling avbrytes og det er behov for ny oppstart av behandling, anbefales ikke reinduksjonsbehandling. I slike tilfeller gis én enkelt

dose etterfulgt av vedlikeholdsbehandling iht. anbefalingene beskrevet tidligere. Spesielle pasientgrupper: Nedsatt lever- og nyrefunksjon: Ingen doseanbefalinger. Barn <6 år: Ingen doseanbefalinger. Eldre: Ingen dosejustering. Tilberedning: Nødvendig totalvolum rekonstituert konsentrat beregnes. Hvert hetteglass rekonstitueres med 10 ml vann til infusjonsvæsker, under aseptiske forhold. Nødvendig volum av rekonstituert oppløsning fortynnes til 250 ml med natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml (0,9%). For ytterligere opplysninger, se SPC. Administrering: I.v. over 2 timer. Nøye observasjon i 1-2 timer etter infusjon mht. akutte infusjonsrelaterte reaksjoner. Utstyr for akuttbehandling må være tilgjengelig. Profylakse med antihistamin, hydrokortison og/eller paracetamol og redusert infusjonshastighet kan redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner. Hos utvalgte voksne som har tolerert minst 3 innledende 2-timers infusjoner og som vedlikeholdsbehandles, kan administrering av påfølgende infusjoner over en periode på minst 1 time vurderes. Pga. sporbarhet skal handelsnavn og batchnr. noteres i pasientjournalen. Pasienter bør få utlevert pakningsvedlegget og det spesielle pasientkortet.
--

Kontraindikasjoner: Kjent overfølsomhet over infliksimab, andre murine proteiner eller noen av hjelpestoffene. Tuberkulose eller andre alvorlige infeksjoner som sepsis, abscesser og opportunistiske infeksjoner. Moderat eller alvorlig hjertesvikt (NYHA, klasse III/IV).
--

Forsiktighetsregler: Akutte infusjonsreaksjoner, inkl. anafylaktiske reaksjoner, kan utvikles under (i løpet av sekunder) eller innen få timer etter infusjon. Ved akutte infusjonsreaksjoner skal infusjonen avbrytes umiddelbart. Antistoffer kan utvikles og kan være forbundet med økt frekvens av infusjonsreaksjoner. Sammenheng mellom utvikling av antistoffer mot infliksimab og redusert varighet av respons er sett. Pasienter som slutter med immunosuppressiver før eller under behading, har større risiko for å utvikle antistoffer. Ved alvorlige reaksjoner må symptomatisk behandling gis og behandling seponeres. Forsinkede hypersensitivitetsreaksjoner kan forekomme. Nøye monitoring mht. infeksjoner inkl. tuberkulose før, under og etter behandling. Videre behandling skal ikke gis ved alvorlig infeksjon eller sepsis. Forsiktighet utvises ved kronisk infeksjon eller tilbakevendende infeksjoner, inkl. samtidig immunosuppressiv behandling. TNFα er viktig for å bekjempe intracellulære infeksjoner. Infliksimab kan hos noen nedsette infeksjonsforsvaret. Hemming av TNFα kan maskere symptomer på infeksjoner, slik som feber. Bruk av TNF-hemmere gir økt mottagelighet for alvorlige infeksjoner. Ved utvikling av ny infeksjon under behandling, skal behandlingen seponeres og passende antimikrobiell eller antifungal behandling skal påbegynnes inntil infeksjonen er under kontroll. Aktiv tuberkulose kan forekomme. Undersøkelse mht. aktiv og inaktiv (latent) tuberkulose utføres før behandling med infliksimab igangsettes. Infliksimab er kontraindisert ved aktiv tuberkulose. Ved flere eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose, men negativ test for latent tuberkulose, bør antituberkulosebehandling overveies før oppstart med infliksimab. Ved alvorlig systemisk sykdom kan invasiv soppinfeksjon mistenkes (f.eks. aspergillose, candidiasis, pneumocystose, histoplasmosse, coccidioidomykose eller blastomykose) og ekspertise innen diagnose og behandling bør konsulteres. Hensiktsmessig empirisk antifungal behandling bør vurderes samtidig som diagnostisk utredning gjennomføres. For pasienter som har bodd/reist i områder hvor invasive soppinfeksjoner er endemiske, bør fordeler og risiko med infliksimab vurderes nøye før behandling innledes. Ved fistulerende Crohns sykdom med akutte suppurative fistler skal ikke infliksimab initieres før kilde til mulig infeksjon, spesielt abscess, er utelukket. Reaktivering av hepatitt B har forekommet hos kroniske bærere under administrering av en TNF-antagonist. Noen tilfeller har hatt dødelig utfall. Test for HBV-infeksjon før oppstart av behandling. Bærere av HBV med behov for behandling, skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandling og i flere måneder etterpå. Ved HBV-reaktivering skal behandling seponeres og effektiv antiviral behandling med egnet støttebehandling igangsettes. Ved symptomer eller tegn på leverdysfunksjon foretas en undersøkelse mht. lever-skade. Ved gulsott og/eller ALAT-økning ≥5 × øvre normalgrense, seponeres behandlingen og grundig undersøkelse gjennomføres. Risiko for alvorlige infeksjoner og nøytropeni kan ikke utelukkes ved samtidig bruk av anakinra, og anbefales derfor ikke. Samtidig bruk av TNF-antagonister og abatacept kan gi økt risiko for infeksjoner, og anbefales derfor ikke. Forsiktighet utvises ved bytte fra en annen biologisk behandling siden overlappende biologisk aktivitet kan gi økt risiko for bivirkninger, inkl. infeksjon. Relativ mangel på TNFα forårsaket av anti-TNF-behandling kan resultere i starten på en autoimmuniseringsprosess. Ved symptomer på lupuslignende syndrom etter behandling og utvikling av antistoffer mot dobbelttrådet DNA, seponeres videre behandling. Bruk av TNF-hemmere kan gi debut eller forverring av kliniske symptomer og/eller radiografiske tegn på demyeliniserende sykdommer i CNS og perifer demyeliniserende sykdom. Ved eksisterende eller nylig debut av demyeliniserende sykdom, vurderes nytte og risiko nøye før oppstart av anti-TNF-behandling. Seponeri ng bør vurderes dersom noen av disse sykdommene oppstår. Bruk av TNF-hemmere kan gi maligniteter. Det er sett flere maligniteter hos pasienter med moderat til alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom. Forsiktighet utvises ved vurdering av behandling ved storrøyking. Forsiktighet utvises ved vurdering av TNF-hemmere ved tidligere malignitet eller ved vurdering av fortsatt behandling ved utvikling av malignitet. Forsiktighet utvises ved psoriasis, ekstensiv immunosuppressiv behandling eller forlenget PUVA-behandling i anamnesen. Regelmessig hudundersøkelse anbefales spesielt ved risikofaktorer for hudkreft. Undersøkelser mht. dysplasi foretas regelmessig før og under behandling ved ulcerøs kolitt, som gir økt risiko for dysplasi eller tykktarmskreft, og ved dysplasi eller tykktarmskreft. Forsiktighet utvises ved mild hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Nøye monitoring er påkrevd, og behandling seponeres ved nye eller forverrede symptomer. Øyeblikkelig medisinsk hjelp skal oppsøkes ved tegn og symptomer på blod dyskrasier (f.eks. vedvarende feber, blåmerker, blødning, blekhet). Begrenset sikkerhetserfaring mht. kirurgiske inngrep, inkl. artroplastikk. Manglende respons på behandling av Crohns sykdom kan indikere vedvarende fibrotisk striktur, som kan kreve kirurgisk behandling. Eldre: Oppmerksomhet utvises mht. risiko for infeksjon pga. høyere forekomst av alvorlige infeksjoner hos pasienter ≥65 år. Barn: Alle vaksinasjoner iht. gjeldende retningslinjer for vaksinasjon bør utføres, hvis mulig, før behandling innledes.

Interaksjoner: Ingen interaksjonsstudier er utført. Samtidig administrering av levende vaksiner vaksiner og samtidig terapeutisk behandling med infeksjose agenser som levende, svekkede bakterier (f. eks. instillasjon av tuberkulosevaksine i urinblære til behandling av kreft) kan gi kliniske infeksjoner, inkl. systemiske

infeksjoner og anbefales ikke. Samtidig bruk av andre biologiske legemidler (sammekindikasjoner) anbefales ikke pga. økt risiko for infeksjoner og andre potensielle farmakologiske interaksjoner.

Graviditet, amming og fertilitet: Graviditet: Bruk under graviditet kan påvirke normale immunresponser hos nyfødte. Pga. begrenset klinisk erfaring anbefales ikke bruk under graviditet. Amming: Utskillelse i morsmelk er ukjent. Humane immunglobuliner skilles ut i morsmelk, og amming må ikke gjenopptas før minst 6 måneder etter behandling. Fertilitet: Utilstrekkelig preklinisk dokumentasjon. Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 6 måneder etterpå.

Bivirkninger: Svært vanlige (≥1/10): Gastrointestinale: Magesmerter, kvalme. Infeksjose: Virusinfeksjon (f.eks. influensa, herpesvirusinfeksjon). Luftveier: Infeksjon i øvre luftveier, sinusitt. Nevrologiske: Hodepine. Øvrige: Infusjonsrelatert reaksjon, smerte. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Blod/lymfé: Nøytropeni, leukopeni, anemi, lymfadenopati. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, diaré, dyspepsi, gastroesofageal refluks, forstoppelse. Hjerne/kar: Takykardi, palpasjon, hypotensjon, hypertensjon, ekkymoser, hetetokter, rødme. Hud: Debut av eller forverret psoriasis, inkl. pustulos psoriasis (hovedsakelig i håndflater og fotsåler), urticaria, utslett, kløe, hyperhidrose, tørr hud, sopndermatitt, eksem, alopeci. Immunsystemet: Allergisk luftveissymptom. Infeksjose: Bakterielle infeksjoner (f.eks. sepsis, cellulitt, abscesser). Lever/galle: Abnormal leverfunksjon, økte transaminaser. Luftveier: Infeksjon i nedre luftveier (f.eks. bronkitt, pneumoni), dyspné, epistakse. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, myalgi, ryggsmerte. Nevrologiske: Vertigo, svimmelhet, hypoestesi, parestesi. Nyre/urinveier: Urinveisinfeksjon. Psykiske: Depresjon, insomni. Øye: Konjunktivitt. Øvrige: Brystsmerte, fatigue, feber, reaksjon på injeksjonsstedet, frysninger, ødem. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymfé: Trombocytopeni, lymfopeni, lymfocytose. Gastrointestinale: Intestinal perforasjon, intestinal stenose, divertikulitt, pankreatitt, keillitt. Hjerne/kar: Hjertesvikt (ny eller forverret), arytmii, synkope, bradykardi, perifer iske-mi, trombofleibitt, hematom. Hud: Bulløs erupsjon, onykomykose, seborré, rosacea, hudpapillom, hyperkeratose, unormal hudpigmentering. Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon, lupuslignende syndrom, serumsyke eller serumsykelignende reaksjon. Infeksjose: Tuberkulose, soppinfeksjoner (f.eks. candidose). Kjønnsganer/bryst: Vaginititt. Lever/galle: Hepatitt, hepatocellulær skade, kolecyttitt. Luftveier: Lungedødm, bronkospasmer, plevritt, pleuraleffusjon. Nevrologiske: Krampeanfall, nevropatier. Nyre/urinveier: Pyelonefritt. Psykiske: Amnesi, agitasjon, forvirring, somnolens, nervøsitet. Undersøkelser: Autoantistoff-positiv. Øye: Keratitt, periorbitalt ødem, hordeolum. Øvrige: Nedsatt sårheling. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Blod/lymfé: Agranulocytose, trombotisk trombocytopenisk purpura, pancytopeni, hemolytisk anemi, idiopatisk trombocytopenisk purpura. Hjerne/kar: Cyanose, perikardefusjon, sirkulatorisk svikt, pettekier, vasospasmer. Hud: Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, furunkulose. Immunsystemet: Anafylaktisk sjøkk, vaskulitt, sarkoidlignende reaksjon. Infeksjose: Meningitt, opportunistiske infeksjoner (som invasive soppinfeksjoner, (pneumocystose, histoplasmosse, aspergillose, koksidiomykose, kryptokokkose, blastomykose), bakterielle infeksjoner (atypisk mykobakteriell, listeriose, salmonellose) og virale infeksjoner (cytomegalovirus)), parasittinfeksjoner, reaktivering av hepatitt B. Lever/galle: Autoimmun hepatitt, gulsott. Luftveier: Interstiell lungesykdom (inkl. raskt progredierende sykdom, lungefibrose og pneumonitt). Nevrologiske: Transvers myelitt, demyeliniserende sykdommer i CNS (multippel sklerose-lignende sykdom og optisk nevritt), perifere demyeliniserende sykdommer (Guillain Barrés syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polynevropati og multifokal motonevropati). Psykiske: Apati. Svulster/cyster: Lymfom, non-Hodgkins lymfom, Hodgkins sykdom, leukemi, melanom. Undersøkelser: Unormal komplementfaktor. Øye: Endoftalmitt. Øvrige: Granulomatøs lesjon. Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent: Hjerne/kar: Myokardiskemi/myokardinfarkt under eller innen 2 timer etter infusjon. Hud: Forverring av symptomer på dermatomyositt. Lever/galle: Leversvikt. Svulster/cyster: Hepatosplenisk T-celleylfom (hovedsakelig hos ungdom og unge voksne menn med Crohns sykdom og ulcerøs kolitt), nesten alle hadde fått behandling med AZA eller 6-MP samtidig med eller rett før en TNF-hemmer), Merkelcellekarsinom. Øye: Forbigående synstap under eller innen 2 timer etter infusjon. Forekomst av alvorlige infeksjoner er høyere hos eldre (≥65 år).

Overdosering/Forgiftning: Ingen rapporterte tilfeller. Enkelt doser på opptil 20 mg ga ingen toksiske effekter. Se Felleskatalogen for Giftinformasjonens anbefalinger L04A B02.
--

Egenskaper: Klassifisering: Biotilsvarende. Et kimerisk humanmurint IgG1-monoklonalt antistoff produsert i murine hybridomceller ved rekombinant DNA-teknologi. Virkningsmekanisme: Bindes med høy affinitet til både løselige og transmembrane former av TNFα, men ikke til TNFβ. Forhøyede konsentrasjoner av TNFα er funnet i leddene hos pasienter med revmatoid artritt, og korrelerer med forhøyet sykdomsaktivitet. Behandling gir redusert infiltrering av inflammatoriske celler til inflammatoriske områder i leddene og redusert uttrykkelse av molekyler som medierer cellulær adhesjon, kjemoattraksjon og vevsnedbryting. Etter behandling er det sett reduserte nivåer av seruminterleukin-6 og C-reaktivt protein hos artrittpasienter med reduserte hemoglobinnivåer. Absorpsjon: I.v. enkeltinfusjoner på 1, 3, 5, 10 eller 20 mg/kg gir lineære, doseavhengige økninger av Cmax og AUC. Fordeling: Median Vd på 3-4,1 liter er uavhengig av dosen, dvs. hovedsakelig vaskulær distribusjon. Halveringstid: Ved engangsdoser på 3, 5 eller 10 mg/kg var medianhalveringstiden for C_{min} på hhv. 77, 118 og 277 µg/ml. Medianverdien for terminal halveringstid 8-9,5 dager. Utskillelse: Uforandret infliksimab er ikke påvist i urin.
--

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares ved 2-8°C. Rekonstituert oppløsning er kjemisk og fysisk stabil i 24 timer i kjøleskap. Brukes innen 3 timer etter rekonstituering og fortynning.

Pakninger og priser (maks AUP): 1 stk. (hettegl.) kr 4839,80 og 3 stk. (hettegl.) kr 14436,80.
--

I henhold til Remsima preparatomtale datert 22.01.2015.



.....

Remsima har 69 %* lavere pris enn tilbudspris på Remicade® (infliksimab).¹

Remsima inngår i LIS-TNF/BIO-avtaler også i 2015 og er her førstevalg ved behandling med infusjon på samtlige godkjente indikasjoner.**

Remsima finansieres av de regionale helseforetakene, såkalt H-resept.

▼ **Før forskrivning eller bruk av Remsima** er det viktig å gjøre seg kjent med hvilke risikoer som gjelder for bruken av preparatet. Informasjonsmateriell for helsepersonell finnes på www.orionpharma.no. Vennligst rapporter enhver bivirkning som kan være forbundet med bruk av Remsima.

1. www.lisnorway.no. * Prisberegningene er gjort på 3-pakninger. ** Remsima er godkjent til behandling av voksne med: revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt, psoriasisartritt og psoriasis og til behandling av voksne og barn fra 6 års alder med: Crohns sykdom og ulcerøs kolitt. For fullstendig indikasjon, se Remsima preparatomtale.



.....

Biotilsvarende legemiddel, basert på et monoklonalt antistoff

.....



Et biotilsvarende legemiddel oppfyller samme krav til kvalitet, sikkerhet og effekt som referanselegemidlet.

.....

1. www.lisnorway.no. * Prisberegningene er gjort på 3-pakninger. ** Remsima er godkjent til behandling av voksne med: revmatoid artritt, ankyloserende spondylitt, psoriasisartritt og psoriasis og til behandling av voksne og barn fra 6 års alder med: Crohns sykdom og ulcerøs kolitt. For fullstendig indikasjon, se Remsima preparatomtale.



Intervju med Ellen Schlichting

OUS-Ullevål, tirsdag 15.september

Tekst: Stephan Brackmann.



Ellen Schlichting

1984	Cand. Med.
1995	Dr. med.
1994	Styremedlem NGF
1996	Sekretær NGF
1998	Spesialist i Gastroenterologisk kirurgi
1998 - 2000	Styreleder NGF, Forskningsfond NGF
1998 – 2002	Kvalitetsutvalg NGF
2000 – 2004	Valgkomite NGF
2002-	Seksjonsoverlege ved Gastrokirurgisk avdeing OUS-Ullevål

Da Birgitte Seip ble valgt til leder for NGF-nytt på årsmøtet i 2015, trodde jeg og redaksjonen at hun var den første kvinnelige lederen i foreningen. Det var feil fikk vi høre med det samme NGF-nytt hadde blitt sendt ut med posten. Det strømmet på med meldinger i epostmappen: «Den første kvinnelige leder i foreningen var jo Ellen Schlichting!» Litt pinlig berørt over mitt slette etterforskningsarbeid ble jeg nysgjerrig på hvordan den virkelige første lederen i foreningen var. Til min store lettelse tok hun feilen med stor ro, og sa ja til et intervju. Det skulle bli en veldig interessant og inspirerende samtale.

Først ønsker jeg å be om unnskyldning for å ha oversett at du var den første kvinnelige lederen til NGF.
– Det er ikke så farlig. Du trenger i hvert fall ikke av den grunn å bringe et helt intervju om meg

Ja, men nå ble vi litt nysgjerrige på deg. Brystkirurgi er et stykke unna tarmen, og du har også vært med på mange innovative prosjekter opp gjennom årene. Det å bli gastrokirurg som kvinne var vel ikke helt vanlig...?
– Jeg studerte medisin i Oslo og syntes kirurgi var spennende. Man kunne bruke hendene, og der «skjedde det noe». Så jeg søkte sommerjobb på Gastrokirurgisk avdeling. Jeg var litt heldig, fordi det plutselig var frafall på avdelingen, og jeg fikk min første sommerjobb som lege etter 4 studieår i 1982.

– Jeg ble intervjuet av Tove Berstad, den første kvinnelige gastrokirurg ved Ullevål, og fikk jobben. Det var mye arbeid og lange vakter, men nå hadde jeg et bein innafor, og tok vakter resten av studiet og ble godt kjent i miljøet

Var det noe som preget deg i løpet av denne tiden?
– Snorre Aune var sjef. Han var veldig streng, og morgenmøtene var beryktet. Jeg grudde meg litt til disse møtene, men slapp unna uten å få så mye kjeft som de andre, kanskje fordi jeg var student, eventuelt også fordi jeg var kvinne. Han var veldig opptatt av alltid å komme frem til en diagnose og ikke å ta unødvendige undersøkelser. Det har jeg tatt med meg senere, passe på ikke å utrede for bredt, men veldig fokusert.»

Du var altså helt fra første stund i din karriere som lege dypt forankret i gastrokirurgien. Har du ikke underveis lekt med tanken om en kursendring?
– Nei, det har jeg ikke. Professor Jan Stadaas ringte etter turnus-tjenesten og spurte meg om å begynne som assistentlege i 1986 etter turnus. Siden den gang har jeg vært på Ullevål, og trivdes kjempegodt. Men det kom jo noen kursendringer underveis. Stadaas stimulerte meg til å ta en doktorgrad, og i 1995 forsvarte jeg avhandlingen «Gut ischemia and reperfusion». Etter disputasen spurte førsteopponenten Arthur Revhaug fra det gastrokirurgiske miljø i Tromsø hvilke planer jeg hadde for fremtiden. Jeg svarte at jeg tenkte litt på brystkirurgi. «Det må du ikke finne på», sa han, «da er du uten jobb om 5 år». Rolf Kåresen ville imidlertid ha meg inn i det brystkirurgiske teamet, og der er jeg den dag i dag. Brystkirurgi var den gang en del av gastrokirurgien

Det var i 1995, vi nærmer oss altså tiden du ble involvert i NGF?
– Ja, jeg var på mange fjellmøter på Skeikampen og senere Lillehammer. Det var der gastrokirurgene møttes, og så noen utenlandske kongresser selvfølgelig. Fjellmøtene var veldig sosiale, mange hadde med sin familie, og det var fri på formiddagen, hvor en kunne gå på ski, og det likte jeg. Senere har jeg faktisk kjøpt hytte der, fordi jeg likte området og skiterrenget så godt.

– I 1994 ble jeg valgt inn i styret. Man trengte en assistentlege og en kvinne. Fra 1996 var jeg sekretær, mens Jan Tholfsen var styreleder. Den gangen var det sedvane at sekretæren etter hvert overtok styrevervet, og det skulle vekselvis være en gastroenterolog og en gastrokirurg. Jeg var ikke særlig erfaren med organisasjonsarbeid, og jeg syntes det var et stort ansvar, men også spennende, og jeg takket ja til oppgaven da jeg ble spurt i 1998.

« MAN BEHØVER IKKE FØLGE SPESIALITETEN SLAVISK FOR Å LØSE ET PROBLEM »

Kan du fortelle litt mer om din tid som styreleder? Hva var den største utfordringen?
– Jeg var leder til år 2000. Jeg hadde et styre som jeg kunne støtte meg på. Den største jobben var å få organisert Nordisk Årsmøte i Gastroenterologi. I 1999 var det nemlig Norge sin tur. All ære til det lokale gastromiljøet i Tromsø som arrangerte et veldig bra møte.

– Den største utfordring var imidlertid diskusjonen om gastrokirurgene skulle danne sin egen forening. Jeg syntes at gastrokirurgene og gastroenterologene hadde mye å lære av hverandre, og prøvde ulike vinklinger for å holde foreningen samlet. Jeg mener at en ikke bør følge spesialiteten slavisk for å løse et problem. Når en pasient har «vondt i magen» for eksempel, bør en konsentrere seg om denne vonde magen, og ikke utrede kun gastrokirurgisk, eller gastroenterologisk, men i fellesskap som et multidisiplinært team. Vi burde lage flere sentere: prostata- eller hjertesenter for eksempel, og jobbe sammen i team. Det blir det god medisin av, og så er det spennende og gjensidig inspirerende.

Det har du også jobbet for i mange år når det gjelder brystkirurgi, kan jeg tenke meg?
– Ja, det har stått høyt på ønskelisten i flere år å få samlet brystkreftutredning og behandling i OUS i et brystsenter på en lokalisasjon. Foreløpig foreligger det ingen konkrete planer, men vi har håp om å få det realisert innen 5 år.

– Vi ønsker mer individualisert behandling for å unngå overbehandling av pasientene.



Ellen i andre omgivelser.

Men du lykkes jo med å få til en god del forbedringer, innføring av vaktpostlymfeknuteteknikken for eksempel... Kan du kort forklare hva det er og hvordan dere utviklet metoden?

– Vaktpostlymfeknuten er den første knuten som drenerer lymfe fra svulsten. Ved å sette en dose radioaktivitet rundt svulsten kan nukleærmedisinsk avdeling følge radioaktiviteten til den første lymfeknuten som drenerer lymfe ved hjelp av lymfoscintigrafi. Under operasjonen kan kirurgen lytte seg frem til hvor denne knuten er lokalisert ved hjelp av en gammaprobe. Ved å sette blåfarge rundt svulsten vil knuten også være lett synlig fordi den blir blå. Dersom det ikke påvises metastaser til vaktpostlymfeknuten, blir det ikke foretatt aksilletoilett, eller aksilledisseksjon som vi nå betegner dette inngrepet.

– Fokus på teknikken ble det på slutten av 1990-tallet. Etter et par år med utprøving av metoden, ble vaktpostlymfeknuteoperasjon innført relativt omgående i år 2000. Fra den tid har det bare vært nødvendig å gjøre aksilledisseksjon hos ¼ av brystkreftpasientene. Det betyr at de fleste pasientene nå slipper stor aksillekirurgi med potensielt alvorlige komplikasjoner, og plagsomme bivirkninger med behov for lymfedrenasje resten av livet osv.

Jeg leste at du også har vært pådriver av rekonstruksjonskirurgien.

– I 2012 ledet jeg en arbeidsgruppe som skulle foreslå nye retningslinjer på dette området. På denne tiden var det 8 års ventetid på å få brystrekonstruksjon. Helseminister Anne-Grete Strøm-Erichsen bevilget 150 millioner kroner for å få køen ned. Den er borte nå. I dag genererer vi heller ikke nye køer da alle som får

« MED MER INDIVIDUELL BEHANDLING UNNGÅS OVERBEHANDLING AV PASIENTENE »

fjernet brystet sitt, umiddelbart får tilbud om rekonstruksjon i samarbeid med plastikkirurgen.

Du har vært med på enda flere innovative prosjekter, «brukermedvirkning i prosjektutvikling» for eksempel...

– Det var Andreas Moan ved Innovasjonspoliklinikken her ved Ullevål som tok initiativ til det. I 2013 lyste Designrådet ut midler for prosjekter i helsevesenet. Innovasjonspoliklinikken skrev søknaden om «Hvis pasienten fikk bestemme...» (anm.red.: om utredning og behandling av brystkreft), og vi fikk tildelt midler. Flere designbyrå søkte og DesignIt fikk oppdraget av oss. De valgte bl.a. å dra hjem til pasientene og finne ut av hva pasientene ønsket seg. Intervjuene ble utført svært profesjonelt, med en fast struktur og hjelpemidler som bildekort for eksempel. Resultatet ble bl.a. et arbeidsflytdiagram hvor pasientene informeres om hva som skal skje og når det skal skje osv. Dette skulle utdeles av fastlegen og til pasienten når de ble søkt inn til oss. Det ga trygghet og forutsigbarhet til pasientene og avlastet sekretærene for mange telefoner med spørsmål om hva som skulle skje og når de ville få time.

Du vet kanskje at søknader om HSØ-forskningsmidler i år for første gang skulle inneholde et avsnitt om «brukermedvirkning i prosjektet»?

– Ja, jeg hørte det. Tenk deg de lange køene foran endoskopier. Hvis pasienten fikk medbestemme om hvordan de skulle håndteres. Hvilken informasjon som er viktig for pasienten å få...

Hva er veien videre for deg. Hvilke prosjekter ligger deg på hjertet?

– Andelen brystbevarende operasjoner bør økes. Landsgjennomsnittet er på 72 %, men vi ser en stor variasjon mellom sykehus som behandler brystkreft. En måte å øke andelen brystbevarende operasjoner på, er å øke andelen av onkoplastisk kirurgi (remodellering av brystet). To norske studier viser bedre overlevelse ved brystbevarende kirurgi enn ved å fjerne brystet.

Hva tror du det skyldes?

– Det vet vi lite om foreløpig, men strålebehandlingen som inngår i den brystbevarende metoden kan muligens spille en rolle.

Er det flere prosjekter som du synes bør gjennomføres

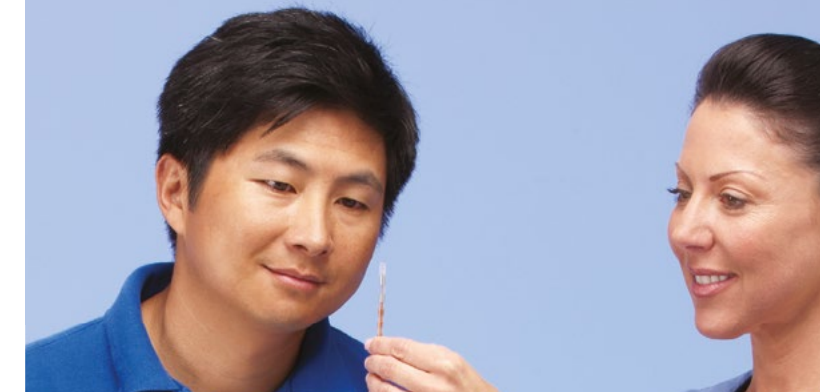
– Det pågår svært mange forskningsprosjekter tilknyttet brystkreft i OUS. Vi ønsker mer individualisert behandling for å unngå overbehandling av pasientene. Økende bruk av bl.a. genekspresjonsprofilering av svulster vil kunne bidra til dette. Peroperativ strålebehandling er det knyttet stor interesse til. St. Olavs hospital har en studie som ser på det for tiden. Dette ser lovende ut for pasienter med små svulster og brystbevarende behandling. Pasientene kan spares for 3 uker daglig strålebehandling i etterkant av operasjonen. Vi har ikke noe kirurgisk tilbud til brystkreftpasienter med levermetastaser. Kan det være nyttig å tilby disse radiofrekvensablasjon eller reseksjon kombinert med kjemoterapi? RFA kan også benyttes til å fjerne små svulster, men brukes foreløpig bare ved benigne tumores.

Men da blir jeg snart arbeidsledig!

Da får jo førsteopponenten rett allikevel!

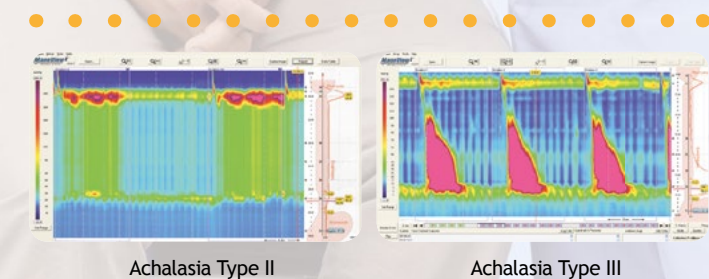
Også tenkte jeg, det skader kanskje ikke å søke mer kontakt med gastrokirurgene. En pasient har vondt i magen...

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

Viktig sikkerhetsinformasjon om Simponi

INDIKASJONER:

Revmatoid artritt (RA): I kombinasjon med metotreksat for behandling av moderat til alvorlig, aktiv revma-toid artritt hos voksne når responsen på sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs), inkl. metotreksat, har vært utilstrekkelig og ved behandling av alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt hos voksne som tidligere ikke er behandlet med metotreksat. Golimumab har i kombinasjon med metotrek-sat vist å kunne redusere progresjonsraten av leddskade.

Psoriasisartritt (PsA): Alene eller i kombinasjon med metotreksat for behandling av aktiv og progredieren-de psoriasisartritt hos voksne, når responsen på tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirev-matiske legemidler (DMARDs) har vært utilstrekkelig. Golimumab har vist å redusere progresjonsraten av perifer leddskade målt ved hjelp av røntgen hos pasienter med polyartikulære symmetriske subtyper av sykdommen og å bedre den fysiske funksjonen.

Aksiell spondyloartritt: Ankyloserende spondylitt (AS) - Simponi er indisert for behandling av alvorlig, aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling. Ikke-radiografisk aksiell spondyloartritt (nr-Axial SpA) - Simponi er indisert for behandling av voksne med alvorlig, aktiv ikke-radiografisk aksiell spondyloartritt med objektive tegn på inflammasjon påvist ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnettomografi (MRI), som ikke har respondert tilfredsstillende på eller ikke tåler ikkesteroido antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).

Ulcerøs kolitt (UC): Behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos voksne som ikke har respon-dert tilfredsstillende på konvensjonell behandling inkl. kortikosteroider og 6-merkaptopurin eller azatioprin, eller som ikke tåler eller har medisinske kontraindikasjoner for slik behandling.

UTVALGT SIKKERHETSINFORMASJON:

Kontraindikasjoner:

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene (Sorbitol (E420), L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, Polysorbat 80, Vann til injeksjonsvæsker). Aktiv tuberkulose (TB) el-ler andre alvorlige infeksjoner som sepsis og opportunistiske infeksjoner. Moderat eller alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III/IV).

c Simponi Janssen Biologics

Immunsuppressivt middel.

ATC-nr.: L04A B06

INJEKSJONSVESKE, oppløsning 50 mg: Hver ferdigfylte penn/sprøyte (0,5 ml) inneh.: Golimumab 50 mg, sorbitol 20,5 mg, L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. **INJEKSJONS-VESKE, oppløsning 100 mg:** Hver ferdigfylte penn/sprøyte (1 ml) inneh.: Golimumab 100 mg, sorbitol 41 mg, L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker. **Indikasjoner: Revmatoid artritt (RA):** I kombinasjon med metotreksat for behandling av moderat til alvorlig, aktiv revmatoid artritt hos voksne når responsen på sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD), inkl. metotreksat, har vært utilstrekkelig og ved behandling av alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt hos voksne som tidligere ikke er behandlet med metotreksat. Golimumab har i kombinasjon med metotreksat vist å kunne redusere progresjonsraten av leddskade målt ved hjelp av røntgen og å bedre den fysiske funksjonen. *Psoriasisartritt (PsA):* Alene eller i kombinasjon med metotreksat for behandling av aktiv og progredierende psoriasisartritt hos voksne, når responsen på tidligere behandling med DMARD har vært utilstrekkelig. Golimumab har vist å redusere progresjonsraten av perifer leddskade målt ved hjelp av røntgen hos pasienter med polyartikulære symmetriske subtyper av sykdommen og å bedre den fysiske funksjonen. *Ankylo-serende spondylitt (AS):* Behandling av alvorlig, aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling. *Ikke-radiografisk aksiell spondyloartritt (nr-axial SpA):* Behandling av voksne med alvorlig, aktiv ikke-radiografisk aksiell spondyloartritt med objektive tegn på inflammasjon påvist ved forhøyet C-reaktivt protein (CRP) og/eller magnettomografi, som ikke har respondert tilfredsstillende på eller ikke tåler NSAID. *Ulcerøs kolitt (UC):* Behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos voksne som ikke har respondert tilfredsstillende på konvensjonell behandling inkl. kortikosteroider og 6-merkaptopurin eller azatioprin, eller som ikke tåler eller har medisinske kontraindikasjoner for slik behandling. **Dosering:** Igangsettes og følges opp av kvalifisert lege med erfaring i diagnostisering og behandling av revmatoid artritt, psoriasisartritt, ankyloserende spondylitt, ikke-radiografisk aksiell spondyloartritt eller ulcerøs kolitt. Pasienten skal få utlevert det spesielle pasientkortet. Klinisk respons oppnås vanligvis innen 12-14 ukers behandling (etter 3-4 doser). Fortsatt behandling bør revurderes hos pasienter som ikke viser tegn til bedring innen denne tidsperioden. **Revmatoid artritt:** 50 mg gis 1 gang i måneden (samme dato hver måned). Bør gis i kombinasjon med metotreksat. Hos pasienter >100 kg som ikke oppnår tilstrekkelig klinisk respons etter 3 eller 4 doser, kan det vurderes å øke dosen til 100 mg 1 gang i måneden. Fortsatt behandling bør revurderes ved manglende tegn til terapeutisk bedring etter ytterligere 3-4 doser å 100 mg. **Psoriasisartritt, ankyloserende spondylitt og ikke-radiografisk aksiell spondyloartritt:** 50 mg gis 1 gang i måneden (samme dato hver måned). Hos pasienter >100 kg som ikke oppnår tilstrekkelig klinisk respons etter 3 eller 4 doser, kan det vurderes å øke dosen til 100 mg 1 gang i måneden. Fortsatt behandling bør revurderes ved manglende tegn til terapeutisk bedring etter ytterligere 3-4 doser å 100 mg. **Ulcerøs kolitt:** Voksne med kroppsvekt <80 kg: Gis som en startdose på 200 mg, fulgt av 100 mg ved uke 2, deretter 100 mg hver 4. uke. Voksne med kroppsvekt ≥80 kg: Gis som en startdose på 200 mg, fulgt av 100 mg ved uke 2, deretter 100 mg hver 4. uke. Under vedlikeholdsbehandling kan kortikosteroider trappes ned iht. klinisk praksis. **Utlebitt dose:** Den glemte dosen injiseres så snart pasienten husker det. Man skal ikke injisere dobbel dose for å erstatte en glemt dose. Neste dose administreres etter følgende retningslinje: Dersom dosen er <2 uker på etterskudd, injiseres den glemte dosen, og deretter holdes den opprinnelige doseringsplanen. Dersom dosen er >2 uker på etterskudd, injiseres den glemte dosen, og deretter etableres en ny doseringsplan for injisering fra denne datoen. **Spesielle pasientgrupper:** *Nedsatt nyre- og leverfunksjon:* Ikke undersøkt. *Barn (<18 år):* Ikke anbefalt. *Eldre (≥65 år):* Ingen dosejustering er nødvendig. **Administrering:** Skal injiseres s.c. Etter trenig i s.c. injeksjonsteknikk kan pasienten injisere golimumab selv, dersom legen vurderer dette som hensiktsmessig. Hele mengden golimumab skal injiseres iht. instruksjonene i pakningsvedlegget. Dersom flere injeksjoner er nødvendig, bør disse settes på forskjellige steder på kroppen. **Kontraindikasjoner:** Aktiv tuberkulose eller andre alvorlige infeksjoner som sepsis og opportunistiske infeksjoner. Moderat eller alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III/IV). Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** *Infeksjoner:* Pasienter som får TNF-hemmere er mer mottagelige for alvorlige infeksjoner, sammenlignet med pasienter som kun får konvensjonell behandling. Potensielle risikofaktorer for infeksjon bør unngås. Pasienten må overvåkes nøye for infeksjoner inkl. tuberkulose for, under og i 5 måneder etter behandling (eliminasjonen av golimumab kan ta opptil 5 måneder). Pasienter som utvikler en ny infeksjon under behandling skal overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisk utredning. Bør ikke gis ved en aktiv infeksjon av klinisk betydning. Forsiktighet må utvises ved behandling av pasienter med kronisk infeksjon eller som har hatt tilbakevendende infeksjoner. Bakterielle (inkl. sepsis og pneumoni), mykobakterielle (inkl. tuberkulose), invasive soppinfeksjoner og andre opportunistiske infeksjoner, inkl. dodelige, er sett. Både immunsuppressiv behandling og underliggende sykdom kan predisposere for infeksjoner. Behandling skal avsluttes dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis, og egnet anti-mikrobiell eller antifungal behandling skal iverksettes inntil infeksjonen er under kontroll. For pasienter som har vært bosatt i eller reist til områder hvor invasive soppinfeksjoner som histoplasmosse, koksidiomykose eller blastomykose er endemiske, skal nytte/risikoforholdet ved golimumabbehandling overveies nøye før behandlingsstart. Ved bytte fra en biologisk behandling til en annen skal pasienten overvåkes for tegn på infeksjon, ettersom overlappende biologisk aktivitet kan øke risikoen for bivirkninger, inkl. infeksjon. *Tuberkulose:* Tuberkulose er rapportert hos pasienter som får golimumab, primært ekstrapulmonal, beskrevet som lokal eller disseminert sykdom. Før oppstart med golimumab skal alle pasienter undersøkes for både aktiv og latent tuberkulose. Undersøkelsen skal inneholde en detaljert anamnese med tanke på tidligere forekomst av tuberkulose eller mulig tidligere kontakt med tuberkulose og tidligere og/eller pågående immunsuppressiv behandling. Relevante screening-tester dvs. tuberkulin hud- eller blodtest og lungeøntgen skal utføres på alle pasienter (lokale retningslinjer kan benyttes). Det anbefales at gjennomføringen av disse testene noteres i pasientkortet. Forskrivere påminnes risikoen for falsk negativ tuberkulintest, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller immunsupprimerte. Dersom aktiv tuberkulose diagnostiseres, kan ikke golimumabbehandling startes opp. Dersom latent tuberkulose mistenkes, bør lege med ekspertise i tuberkulosebehandling konsulteres. I alle situasjoner beskrevet under skal nytte/risikoforholdet ved golimumabbehandling vurderes svært nøye. Dersom latent tuberkulose diagnostiseres skal behandling startes iht. lokale retningslinjer før oppstart av golimumab. Ved flere eller signifikante risikofaktorer for tuberkulose og negativ test for latent tuberkulose, eller ved tidligere latent eller aktiv tuberkulose hvor adekvat behandling ikke kan bekreftes, bør antituberkulosebehandling vurderes før oppstart med golimumab. Alle pasienter skal informeres om å søke medisinsk hjelp dersom tegn/symptomer på tuberkulose (f.eks. vedvarende hoste, tæring/vekttap, lav feber) oppstår under eller etter golimumabbehandling. *Reaktivering av hepatitt B-virus (HBV):* Sett hos kroniske bærere av viruset. Noen tilfeller har hatt dødelig utfall. Pasienter skal testes for HBV før oppstart. Ved positiv test anbefales henvisning til lege med ekspertise på HBV. Bærere av HBV skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandlingen og i flere måneder etter avsluttet behandling. Ved reaktivering av HBV skal golimumab seponeres og effektiv antiviral behandling med egnet støttebehandling igangsettes. *Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer:* Forsiktighet må utvises ved vurdering av TNF-hemmende behandling til pasienter med tidligere malignitet eller som utvikler malignitet. Mulig risiko for utvikling av lymfomer, leukemi, hepatosplenisk T-cellelymfom eller andre maligniteter kan ikke utelukkes. Mulig risiko for malignitetet hos barn som behandles med TNF-hemmere kan ikke utelukkes. *Andre maligniteter:* Forsiktighet bør utvises i behandlingen av kols-pasienter. Dette gjelder også ved økt risiko for maligniteter som skyldes omfattende røyking. *Colondysplasi/karsinom:* Ved nylig diagnostisert dysplasi bør det for den individuelle pasienten nøye overveies om behandlingen skal fortsette. *Hudkreft:* Melanom og merkelcellekarsinom er rapportert hos pasienter behandlet med TNF-hemmere. Regelmessig hudundersøkelse er anbefalt, spesielt ved risikofaktorer for hudkreft. *Hjertesvikt:* Bør brukes med forsiktighet ved mild hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Pasienten bør overvåkes nøye, og behandling skal seponeres ved utvikling av nye eller

Forsiktighetsregler:

Etter oppstart av Simponi skal pasientene overvåkes for anafylaktiske eller andre alvorlige allergiske reaksjoner (og behandlingen avsluttes). Simponi bør ikke gis til pasienter med aktiv infeksjon. Forsiktighet bør utvises ved behandling med Simponi hos pasienter med kronisk infeksjon eller historie med tilbakevend-ende infeksjoner. Pasienter bør rådes til å unngå potensielle risikofaktorer for infeksjon. Simponi bør sepo-neres hos pasienter som utvikler alvorlig infeksjon eller sepsis, og behandling med antibiotika bør initieres. Regelmessig hudundersøkelser med tanke på hudkreft anbefales, spesielt for pasienter som har risikofak-torer for hudkreft. Alle pasienter med ulcerøs kolitt som har økt risiko for dysplasi eller kolonkarsinom (f. eks. pasienter med langvarig ulcerøs kolitt eller primær skleroserende gallegangsbetennelse) eller som tidligere har hatt dysplasi eller kolonkarsinom bør screenes for dysplasi med jevne mellomrom før behandling og under sykdomsforløpet. Denne evalueringen bør inkludere koloskopi og biopsier i henhold til lokale anbefa-linger. Hos pasienter med nylig diagnostisert dysplasi som behandles med Simponi, bør fordeler og risiko for den individuelle pasient gjennomgås nøye og det bør overveies om behandlingen skal fortsette.Vis forsiktig-het ved bruk av Simponi hos unge, mannlige pasienter med inflammatorisk tarmsykdom som også behand-les med azatioprin eller 6-merkaptopurin på grunn av risiko for hepatosplenisk T-celle lymfom (rapportert ved bruk av andre tumormekrosefaktor alfa-hemmende preparater i denne pasientpopulasjonen). Det er begrenset erfaring med bruk av Simponi hos pasienter som gjennomgår kirurgiske inngrep, inkludert artro-plastisk kirurgi. Simponi er ikke anbefalt for bruk under graviditet og amming.

Viktige interaksjoner:

Det anbefales at levende vaksiner ikke gis samtidig med Simponi. Det er ikke anbefalt å kombinere Simponi med anakinra, abatacept eller andre biologiske preparater. Forsiktighet bør utvises ved skifte mellom to bio-logiske preparater ettersom overlappende effekt kan øke risiko for uønskede hendelser inkludert infeksjoner.

Viktige bivirkninger:

Anafylaktiske eller andre alvorlige allergiske reaksjoner, infeksjoner inkludert tegn til tuberkulose, hepatitt-B virus, og sepsis, nyoppstått eller forverring av hjertesvikt, abnormale leververdier, hematologiske reaksjoner, neurologiske forandringer inkludert demyeliniserende sykdommer, maligniteter, lymfoproliferative sykdom-mer og autoimmune prosesser (lupus-liknende syndrom).

Før forskrivning av Simponi® se preparatomtalen.

forverrede symptomer på hjertesvikt. *Neurologiske tilstander:* Bruk av golimumab har vært forbundet med tilfeller av debut eller forverring av kliniske symptomer og/eller radiografiske tegn på demyeliniserende lidelser i sentralnerv-e-systemet, inkl. multiptel sklerose og perifer demyeliniserende lidelser. Nytte/risiko må derfor vurderes nøye før oppstart med golimumab ved eksisterende eller nylig inntruffet debut av demyeliniserende tilstander. Dersom noen av disse lidelsene utvikles skal seponering av golimumab vurderes. *Kirurgi:* Det foreligger begrenset sikkerhetserfaring fra kirurgi inkl. artroplastikk. Den lange halveringstiden bør tas i betraktning dersom kirurgi er planlagt. En pasient som trenger kirurgi bør overvåkes nøye for infeksjoner, og passende tiltak bør iverksettes. *Immunsuppresjon:* TNF-hemmende legemidler kan påvirke vertsforsvaret mot infeksjoner og maligniteter, siden TNF medierer inflammasjon og modulerer den cellulære immunresponsen. *Autoimmune prosesser:* Det relative underskuddet av TNFα forårsaket av anti-TNF-behandling kan utløse en autoimmuniseringsprosess. Dersom en pasient utvikler symptomer som indikerer et lupuslignende syndrom etter behandling, og pasienten utvikler antistoffer mot dobbeltrådet DNA, må behandlingen avsluttes. *Hematologiske reaksjoner:* Det er rapportert pancytopeni, leukopeni, nøytropeni, aplastisk anemi og trombo-cytopeni hos pasienter behandlet med TNF-hemmere. Med golimumab er cytopenier inkl. pancytopeni rapportert sjelden. Pasienter bør anbefales å søke øyeblikkelig medisinsk hjelp dersom de utvikler tegn og symptomer på blod dyskrasier (f.eks. vedvarende feber, blåmerker, blødning, blekhet). Ved bekreftede signifikante hematologiske abnormalliteter skal seponering vurderes. *Samtidig behandling med andre biologiske legemidler:* Samtidig bruk av golimumab og andre biologiske legemidler som brukes mot de samme sykdommene, anbefales ikke, pga. muligheten for økt risiko for infeksjoner, og andre potensielle farmakologiske interaksjoner. *Vaksinasjoner:* Pasienten kan vaksineres, men ikke med levende vaksiner. Administrering av levende vaksiner til spedbarn som har vært utsatt for infilksimab i livmoren, er ikke anbefalt de første 6 måneder etter morens siste infusjon under svangerskapet. *Infeksiøse agens:* Behandling med infeksiøse agens, som f.eks. levende, svekkete bakterier (f.eks. instillasjon av tuberkulosevaksine i urinblære til kreftbehandling), kan resultere i kliniske infeksjoner, inkl. systemiske infeksjoner. Samtidig behandling med golimumab er ikke anbefalt. *Allergiske reaksjoner:* Alvorlige systemiske hypersensitivitetsreaksjoner (inkl. anafylaktisk reaksjon) er sett. Noen har oppstått etter 1. administrering av golimumab. Dersom en anafylaktisk reaksjon eller annen alvorlig allergisk reaksjon oppstår, skal golimumab seponeres umiddelbart og nødvendig behandling igangsettes. Svimmelhet kan forekomme etter administrering og kan påvirke evenn til å kjøre bil eller bruke maskiner. *Lateks-overfølsomhet:* Beskyttelseshetten på den ferdigfylte sprøyten og pennen inneholder lateks og kan forårsake allergiske reaksjoner hos individer som er overfølsomme for lateks. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med fruktose-intoleranse bør ikke ta preparatet da det inneholder sorbitol. *Eldre (≥65 år):* Forsiktighet bør utvises og man skal være spesielt oppmerksom på infeksjoner. *Nedsatt nyre- og leverfunksjon:* Ikke undersøkt. Bør brukes med forsiktighet ved nedsatt leverfunksjon. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se L04A B06. Alvorlige infeksjoner og nøytropeni er sett ved samtidig bruk av anakinra og anti-TNF-behandling. Samtidig bruk med andre biologiske legemidler som brukes til behandling av de samme sykdommene, inkl. anakinra og abatacept, er assosiert med økt risiko for infeksjoner, inkl. alvorlige infeksjoner. Kombinasjon med abatacept eller anakinra anbefales derfor ikke. Levende vaksiner bør ikke gis samtidig med golimumab. Samtidig behandling med infeksiøse agens og golimumab er ikke anbefalt. Selv om kombinert bruk med metotreksat resulterer i høyere steady state through-konsentrasjoner av golimumab hos pasienter med RA, PsA eller AS, er det ingen data som støtter behovet for dosejustering av hverken golimumab eller metotreksat. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Risiko kan ikke utelukkes pga. begrenset erfaring. Bruk hos gravide anbefales ikke; skal kun gis dersom det foreligger et klart behov. Golimumab hemmer TNFα og det er derfor mulig at bruk under graviditet kan påvirke normale immunresponser hos den nyfødte. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon for å unngå graviditet under og i minst 6 måneder etter siste behandling. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent, men golimumab utskilles i morsmelk hos aper, og humane immuglobuliner skilles ut i melk. Amming frarådes under og i minst 6 måneder etter siste behandling. **Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10):* Infeksiøse: Øvre luftveisinfeksjon (nasofaryngitt, faryngitt, laryngitt og rhinitt). *Vanlige (≥1/100 til <1/10):* Blod/lymf: Anemi. Gastrointestinale: Dyspepsi, gastrointestinal smerte, buksmerter, kvalme, gastrointestinale inflammatoriske sykdommer (f.eks. gastritt og kolitt), stomatitt. Hjerne/kar: Hypertensjon. Hud: Kløe, utsløtt, alopesi, dermatitt. Immunsystemet: Allergiske reaksjoner (bronkospasme, hypersensitivitet, urticaria), autoantistoff-positiv. Infeksiøse: Bakterieinfeksjoner (f.eks. cellulitt), nedre luftveisinfeksjon (f.eks. pneumoni), virusinfeksjoner (f.eks. influensa og herpes), bronkitt, sinusitt, overflatiske soppinfeksjoner, abscess. Lever/ galle: Økt ALAT og ASAT. Luftveier: Astma og relaterte symptomer (f.eks. pipende pust og bronkial hyperaktivitet). Neurologiske: Svimmelhet, hodepine, parestesi. Psykiske: Depresjon, insomni. Øvrige: Feber, asteni, reaksjon på infeksjonsstedet (erytem på injeksjonsstedet, urticaria, indurasjon, smerte, blåmerker, pruritus, iritasjon, parestesi), ubehag i brystet, benfrakturer. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Blod/lymf: Leukopeni, trombocytopeni, pancytopeni. Endokrine: Thyreoidaeforstyrrelse (f.eks. hypotyreoidisme, hypertyreoidisme og struma). Gastrointestinale: Forstoppelse, gastroøsofageal refluks. Hjerne/kar: Arytmi, iskemiske koronare arteriesykdommer, trombose (f.eks. dyp venetrombose eller aortatrombose), rødming. Hud: Bullose hudreaksjoner, psoriasis (nyoppstått eller forverring av eksis-terende psoriasis, palmar/plantar og pustuløs), urticaria. Infeksiøse: Sepsis inkl. septisk sjokk, pyelonefritt. Kjønnsorganer/bryst: Brystsykdommer, menstruasjonsforstyrrelser. Lever/galle: Gallesten, leversykdommer. Luftveier: Interstitiell lungesykdom. Neurologiske: Balanseforstyrrelser. Stoffskifte/ernæring: Økt blodglukose, økte lipider. Svulster/cyster: Svulster (f.eks. hudkreft, plateepitelkarsinom og melanocyttnævus). Øye: Synsforstyrrelser (f.eks. tåkesyn og svekket synsskarphet), konjunktivitt, allergi i øyet (f.eks. kløe og irritasjon). *Sjeldne (≥1/100 000 til <1/1000):* Blod/lymf: Aplastisk anemi. Hjerne/kar: Hjertesvikt (nyoppstått eller forverret), Raynauds fenomen. Hud: Hudavflassing, vaskulitt (kutan). Immunsystemet: Alvorlige systemiske hypersensitivtetsreaksjoner (inkl. anafylaktisk reaksjon), vaskulitt (systemisk), sarkoidose. Infeksiøse: Tuberkulose, opportunistiske infeksjoner (f.eks. invasive soppinfeksjoner (histoplasmosse, koksidiomykose, pneumocystose), bakteriell, atypisk mykobakteriell infeksjon og protozoiske), hepatitt B-reaktivring, bakteriell artritt, infeksøs bursitt. Muskel-skjelettsystemet: Lupuslignende syndrom. Neurologiske: Demyeliniserende lidelser (sentrale og perifer), smaksforstyrrelse, Nyre/urinveier: Sykdommer i urinblære, nyre-sykdommer. Svulster/cyster: Lymfom, leukemi, melanom. Øvrige: Svekket tilheling. *Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent:* Svulster/cyster: Merkelcellekarsinom, hepatosplenisk T-cellelymfom. **Overdosering/Forgiftning:** Enkelt doser ≤10 mg/kg gitt i.v. har ikke medført toksiske effekter. Ved overdose skal pasienten overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger og symptomatisk behandling iverksettes umiddelbart. Se Giftnformasjonens anbefalinger L04A B06.

Egenskaper: *Klassifisering:* Humant IgG_κ monoklonalt antistoff. *Virkningsmekanisme:* Tumormekrosefaktor alfa (TNFα)-hemmer. Bindes med høy affinitet til både løselige og transmembrane bioaktive former av humant TNFα, og forhindrer binding av TNFα til dens reseptorer. Nøytraliserer TNFα-indusert ekspresjon av adhesjonsmolekylene E-selektin, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) og ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) på celleoverflaten til humane endotelceller. In vitro hemmes også TNF-indusert utskillelse av interleukin-6 (IL-6), IL-8 og GM-CSF (granulocytt-makrofrag-kolonistimulerende faktor) fra humane endotelceller. *Absorpsjon:* T_{max} = 2-6 dager. Biotilgjengelighet 51%. *Fordeling:* V_d = 115 ± 19 ml/kg. *Halveringstid:* Terminal t_{1/2} = 12 ± 3 dager. Steady state nås etter ≤12 uker. Clearance = 6,9 ± 2 ml/dag/kg. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares i kjøleskap (2-8°C). Skal ikke fryses. Skal ikke ristes. Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. **Pakninger og priser: 50 mg:** 1 stk. 0,5 ml (ferdigfylt penn) kr 10491,80, Startpakn.: 3 × 0,5 ml (ferdigfylt sprøyte) kr 31392,80, 1 stk. 0,5 ml (ferdigfylt sprøyte) kr 10491,80, **100 mg:** 1 stk. 1 ml (ferdigfylt penn) kr 10623,10, Startpakn.: 3 × 1 ml (ferdigfylt sprøyte) kr 31786,80, 1 stk. 1ml (ferdigfylt sprøyte) kr 10623,10.

Simponi forskrives på H-resept.

Sist endret: 02.07.2015. **Basert på SPC godkjent av SLV:** 22.06.2015

SIMPONI (golimumab)

Behandling av ulcerøs kolitt

SIMPONI: Effekt som varer

Kontinuerlig klinisk respons gjennom 54 uker^{1a}

- Rask respons:** Simponi har vist signifikant klinisk respons, klinisk remisjon, slimhinnetilheling og bedring i livskvalitet (IBDQ) etter bare 2 induksjonsdoser¹
- Kontinuerlig respons:** Simponi har vist kontinuierlig klinisk respons gjennom 54 uker¹
- Utviklet med tanke på pasienten:** Vedlikeholdsbehandling med **dosering hver 4. uke.**

Simponi dosering:

	For pasienter <80 Kg	For pasienter ≥80 Kg
uke 0	200mg	200mg
uke 2	100mg	100mg
hver 4. uke	50mg	100mg



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

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

Helsedirektoratet – Innsatsstyrt finansiering 2013

Før forskrivning av Simponi®, se preparatomtalen

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

TNF= tumor necrosis factor

IBDQ= Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

Referanse: 1. SIMPONI SPC avsnitt 5.1 22.06.2015



MSD (Norge) AS, Pb. 458 Brakerøya, 3002 Drammen, tlf. 32 20 73 00, faks 32 20 73 10, www.msd.no

Copyright © 2015 MSD (Norge) AS. All rights reserved. GAST-1153215-0002 08/15



MSD (Norge) AS, Pb. 458 Brakerøya, 3002 Drammen, tlf. 32 20 73 00, faks 32 20 73 10. Copyright © 2015 MSD (Norge) AS. All rights reserved. GAST-1153215-0002 08/15

Referat fra NeuroGASTRO 2015

Tekst: Birgitte Berentsen, PhD, koordinator og prosjektleder, NKFM, Medisinsk avdeling, Haukeland universitetssjukehus, Bergen.

Årets European Society of Neurogastroenterology and motility (ESNMs) NeuroGASTRO konferanse ble avholdt i transkontinentale Istanbul, byen hvor øst møter vest. Fra 4. til 6. juni fylte over 500 deltagere fra 47 forskjellige land konferansesenteret. Kollegiet fra Norge var godt representert, særlig fra miljøet ved Nasjonal kompetansetjeneste for funksjonelle mage-tarmsykdommer (NKFM; www.helse-bergen.no/NKFM) som deltok med flere foredrag og postere.

Veien fra «bench to bedside» blir stadig kortere.

Det vitenskapelige programmet var bredt og innholdsrikt og reflekterte et interdisiplinært fagfelt i vekst. Det nyeste innen forskning og klinisk praksis, være seg genetikk, molekylære og miljømessige faktorer, stressets rolle, smertemekanismer, ernæring, mikrobiomet, epidemiologi, patofysiologi, samt det kliniske aspektet av FGIDs (functional gastrointestinal disorders) og lovende fremtidige behandlinger, ble presentert ved årets konferanse. Det var et flott øyeblikk da Prof. Robin C. Spiller, UK, ble hedret med «Lifetime Achievement Award» ved åpningsseremonien. Spillers foredrag speilet hans personlige perspektiv av nevrogastroenterologiens fortid og fremtid. Beskrivelsen av egen forskningskarriere bestående av mange utfordringer, svært hardt arbeid og noe flaks, fikk de fleste til å trekke gjenkjennende på smilebåndet. Ved Rome Foundation-symposiet var tematikken overlappende sykdommer. Douglas Drossman, USA, sitt biopsykososiale blikk på funksjonelle mage-tarmsykdommer gav indikasjoner på at nevroplastisitet vil være et sentralt tema i fremtiden. Ved IBS-IBD overlapp gav Magnus Simren, Sverige, forsamlingen en oppsummering av rollen postinflammatorisk IBS, primær IBS, IBS før IBD, gallesyrerelaterte symptomer og hjerne-mage-interaksjoner, spiller. Om en pasients tilstand er divertikkelsykdom eller IBS, kan ofte være vanskelig å skille. Ved dette temaet beskrev Jan Tack, Belgia, hvordan en spesifikk abnormalitet i sigmoidal sensorimo-

torfunksjon, ofte assosiert med lavgradig inflammasjon, kan ligge bak smertesymptomer ved divertikulose.

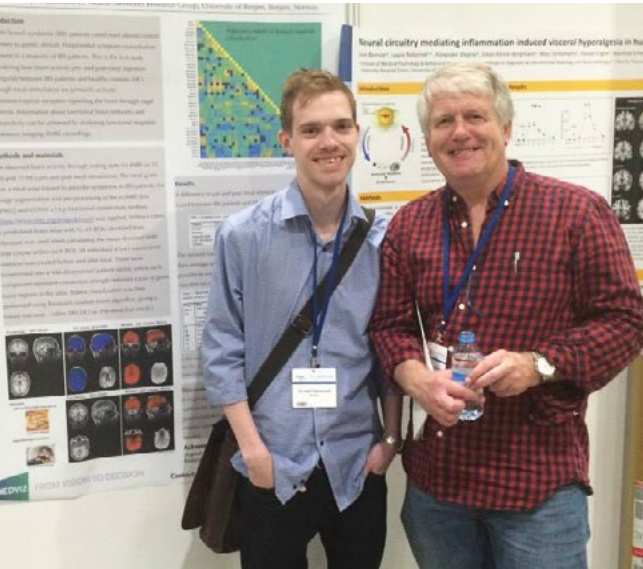
Vår kontinuerlige utvikling av *state-of-the-art*-utstyr tillater at medisinsk forskningssamarbeid strekkes i flere interdisiplinære retninger og veien fra «bench to bedside» blir stadig kortere. På tross av økende antall publiserte metaanalyser finnes det bare en håndfull gener relatert til IBS som har vist seg replikerbare i individuelle kohorter. Epigenetikk og farmakogenetikk er svært unge tilnærminger og bare et par mikroRNA-studier har blitt gjennomført. Beate Niesler, Tyskland, viste til mikroRNA-regulerte mRNAer hvor mutasjoner i bindingssete kan være grunnlaget for mekanismer underliggende polymorfisme-assosiert CBS-enzym-oppregulering som resulterer i metabolske defekter. Kandidatgener ved IBS har vist seg involvert i det serotonerge systemet og immunsystemet, men det er et tydelig behov for detaljert karakterisering av pasient -og kontrollgrupper hvor multisenterstudier og større biobanker vil være hensiktsmessig i fremtiden. GENIEUR-nettverket (GENes in Irritable Bowel Syndrome Research Network EUrope, www.GENIEUR.eu) jobber for å identifisere genetiske faktorer som bidrar til IBS. Dette arbeidet vil det være svært spennende å følge i årene som kommer.

« MED MER INDIVIDUELL
BEHANDLING UNNGÅS
OVERBEHANDLING AV
PASIENTENE »

NSGS (ikke-cøliakisk glutensensitivitet) bør anses som en IBS-subgruppe distinkt fra cøliaki og hveteallergi

Jessica Biesiekierski, Belgia, tok opp det verdensomspennende fenomenet «unngåelse av hvete- og glutenholdige produkter». Lite vet man om gluten kan være en trigger av gastrointestinale symptomer hos pasienter uten cøliaki. Biesieskierski konkluderte at NSGS (ikke-cøliakisk glutensensitivitet) bør anses som en IBS-subgruppe distinkt fra cøliaki og hveteallergi. LavFOD-MAP-dietten som baseres på redusert inntak av fermenterbare karbohydrater har vist seg lovende for pasienter med IBS, men som Calvin Whelan, UK, uttalte, er det behov for mer ekstensiv forskning for å fastsette om dietten virkelig resulterer i langsiktige gastrointestinale helsegevinster.

Janvier Santos, Spania, fortalte om hvilket supersystem den intestinale barrieren er. Å prosessere antigener og ikke-immunogene partikler tilsvarende 100 tonn i løpet av et menneskes liv er ikke å ligge på latsiden. Videre har teknologiske fremskritt innen sekvensering og bioinformatikk gjort at mikrobiota har kommet i fokus. Tross en totalvekt og metabolsk kapasitet tilsvarende menneskets lever, omtalte Patrizia Brigidi, Italia, intestinal mikrobiota som det glemte organ. Dysbiose har vært linket til lokale og systemiske sykdommer som IBD, kolorektal cancer, IBS,



Figur 1. Eivind Valestrand (til venstre) er forskerlinjestudent ved UiB og presenterte en poster ved årets konferanse. Han bruker forskjellige MR-modaliteter for å forske på hjernen til pasienter med IBS før og etter måltid. Valestrands veiledere er prof. Arvid Lundervold og prof. Trygve Hausken (til høyre). Foto: Elisabeth K. Steinsvik.



Figur 2. Elisabeth K. Steinsvik er lege i midlertidig forskerstilling ved NKFM. Hun presenterte sine resultater ved konferansens posteresesjon. Steinsvik arbeider med et kvalitetskontrollprosjekt av metoden ultralyd-funksjonsundersøkelse (ULFU) som brukes til utredning av blant annet funksjonell dypepsi og gastroparese. Hennes veiledere er prof. Odd Helge Gilja og prof. Trygve Hausken. Foto: Birgitte Berentsen.

overvekt, diabetes type II, metabolsk syndrom og allergier. Som en konsekvens har mikrobiota-sammensetningen i tarmen fått et økt fokus i klinikken. Fernando Azpiroz, Spania, meddelte hvordan modulering av mageinnholdsreflekser og sensitivitet tillater mikro-biota å påvirke persepsjon, både ved funksjonelle symptomer hos pasienter, men også under normale omstendigheter. David Grundy, UK, snakket om hjerne-mage-aksen hvor nyere studier ved visceral hypersensitivitet har påvist endringer i ionekanaler og reseptorer som regulerer signaltransduksjon og eksitabilitet i perifere nerveender. Ved dysfunksjonell signalisering spiller også det lokale kjemiske miljøet en rolle.

Smartpill er et nytt hjelpemiddel ved måling av transittid og er i utprøvningsfasen i Norge. Odd Helge Gilja, Norge, viste hvordan avansert bildebehandling kan avsløre magesekkens funksjonalitet, gi volumetriske målinger, distribusjon av magesekkens innhold, samt akkommodasjon i den proksimale delen av magesekken. Trådløse motilitets kapsel-metoder er også i stadig utvikling. Smartpill er et nytt hjelpemiddel ved måling av transittid og er i utprøvningsfasen i Norge. For mange er det en stor fordel at Smartpill krever lite tekniske egenskaper fra bruker og softwaren er Windows-basert.

Denne trådløse motilitetskapselen registrerer måling av pH, trykk og temperatur og gir nyttig informasjon om tømmetid fra magesekken, samt transittid i tynntarm og kolon. Om dette blir en uniform standardisert prosedyre sammenlignet med scintigrafi vil tiden vise.

vi ønsker alle våre kollegaer velkommen til å ta kontakt for nettverksbygging og forskningssamarbeid.

Neurogastro er et fagfelt hvor mye spennende forskning gjenstår og pasientgruppene er store. NKFM ønsker å understøtte formidling, forskning og kompetanseoppbygging med mål om tidligere diagnoser, større diagnostisk sikkerhet, samt overføring av trygghet til våre pasienter. Vi er ingen behandlingstjeneste, men vi ønsker alle våre kollegaer velkommen til å ta kontakt for nettverksbygging og forskningssamarbeid. Som regel står man sterkere sammen!

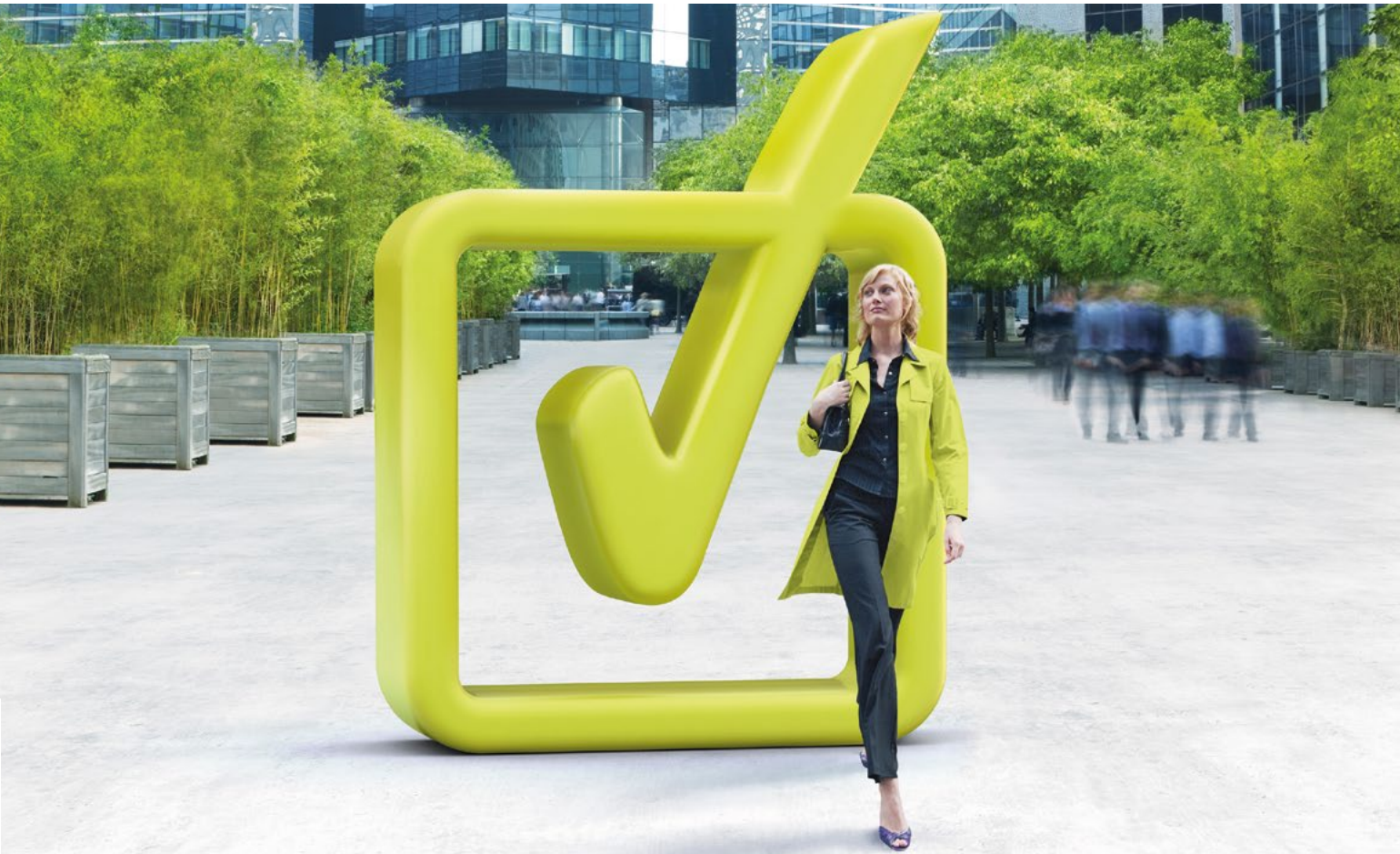
Neste års «joint» neurogastroenterology and motility conference (FNM) holdes i San Fransisco, USA, 26.–28. august 2016. På vår side av dammen vil neste møte holdes i København 2017 i regi av Ashjorn Drewes og kompani.

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, abdominalsmarter, diaré, dyspepsi, oppkast, flatulens, kvalme, leverfunksjonsforstyrrelser (f.eks. ALAT, ASAT, bilirubin), kløe, utslett, artralgi forbundet med myalgi, ryggsmarter, 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 innholdsstoffene 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 krampes, 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. kryssensitivitet. 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, abdominalsmarter, diaré, dyspepsi, oppkast, flatulens, kvalme. Hjerne/kar: Hypertensjon. Hud: Kløe, utslett. Lever/galle: Leverfunksjonsforstyrrelser (f.eks. ALAT, ASAT, bilirubin). Muskel-skjelettsystemet: Artralgi forbundet med myalgi, ryggsmarter. Neurologiske: Hodepine. Øvrige: Asteni, pyreksi. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blod/lymfe: Trombocytopeni. Gastrointestinale: Kolitt, pankreatitt, rektalpolypyper. Hjerne/kar: Takykardi, hypotensjon. Lufteveier: Faryngeal smerte. Neurologiske: Svimmelhet, søvnighet, tremor. Øre: Øresmerter. Hud: Akne, alopeci, urticaria. Øvrige: Ansiktsødem, tretthet. Ukjent frekvens for mesalazinformuleringer generelt: Blod/lymfe: Agranulocytose, aplastisk anemi, leukopeni, nøytropeni, pancytopeni. Hjerne/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, lungeødem, 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 tarmsykdom. Virkningsmekanismer: Virkningsmekanismen er ikke helt klarlagt, men anses å være en lokal antiinflammatorisk effekt på epitelceller i kolon. Slimhinne produksjon av arakidonsyremetabolitter både via cyklooksygenase- (COX) og lipoksygenasesystemet, er økt ved kronisk inflammatorisk tarmsykdom. Det er mulig at mesalazin reduserer inflammasjonen ved å hemme COX og dermed prostaglandinproduksjonen i colon. Mesalazin har potensiale til å hemme aktivering av 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 holddepunkter 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 utslingsprofil 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 (blistre) 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 03/2012. **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.

NORGE RUNDT

Gastroavdelingen ved Nordlandssykehuset, Bodø

Tekst: Ragnar Aasli.

Tidligere besøkte gastroavdelinger:

- 1-2012: Haugesund
- 2-2012: Vestfold
- 3-2012: Flekkejord
- 4-2012: Lillehammer
- 1-2013: Kristiansand
- 2-2013: Harstad
- 3-2013: Kirkenes
- 4-2013: Skien
- 1-2014: Bærum
- 2-2014: Gjøvik
- 3-2014: Stavanger
- 4-2014: Diakonhjemmet
- 1-2015: Levanger
- 2-2015: Ålesund

Nordland fylke har 240 000 innbyggere og et areal større enn Belgia. Bodø med sine 50 000 innbyggere ligger midt i Nordland fylke. Byen er kjent for sine jagerfly, flymuseum og friske vindkast. Attraksjoner som Saltstraumen, Kjerringøy og kulturhuset Stormen har også satt Bodø på kartet

Ålesund sykehus er ett av de fire sykehusene i Helse Møre og Romsdal HF. Sykehuset ble flyttet fra bysentrum i 1970 og 9 km østover. Ålesund sykehus har ca 100.000 pasienter i sitt nedslagsfelt og har gruppe I-status i spesialiteten indremedisin og gruppe II-status i spesialiteten fordøyelsessykdommer.

Nordlandssykehuset er Nord-Norges nest største helseforetak med tjenestetilbud som et tradisjonelt sentralsykehus. Primærområdene for helseforetaket er Salten (Bodø), Lofoten og Vesterålen med totalt 136 000 innbyggere.

Gastromedisinsk seksjon i Bodø er organisert under Medisinsk klinikk hvor gastroenterologen Ragnar Breckan er klinikkoverlege. Medisinsk klinikk er godkjent som gruppe I-sykehus i indremedisin og har gruppe 2-status for spesialiteten fordøyelsessykdommer. Magnhild Gangsøy Kristiansen er vår avdelingsoverlege og den eneste med PhD på seksjonen.



Nordlandssykehuset, Bodø.



Fra venstre: Heidi Soleng, Hilde Willassen, Arnt-Otto Myhre, Ragnar Aasli, Linda Karlsen, Anne Berit Sleipnes, Monica Knutsen, Magnhild Gangsøy Kristiansen, Cecilia Vold, Elin Malin, Bente Bekkavik, Kirsten Husby Tennfjord. (Klinikkoverlege Ragnar Breckan i egen ramme)

« På avdelingen har vi både gastroenterologi og generelle, indremedisinske problemstillinger »

Prosedyre	Tall for 2014
Koloskopier	1297
Gastroskopier	1313
Kapselendoskopier	69
24-t pH/manometri	56
Dagbehandlinger	660

Vår seksjon har 4 overlegestillinger og 3 LIS-stillinger (én B-gren). Vi har for øyeblikket ingen LIS i B-gren, forøvrig er alle stillinger besatt. Overlegene går generelle indremedisinske vakter. I tillegg mottar vi et beredskapstillegg da det regelmessig er behov for vår grenspesifikke kompetanse utenom vakt.

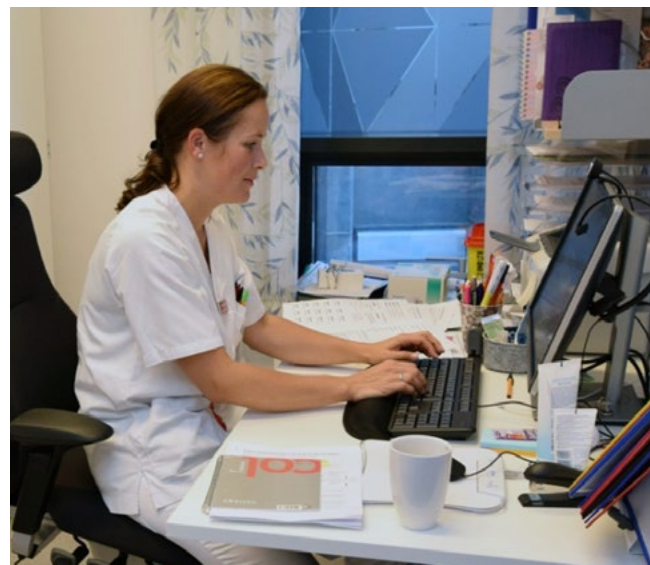
Fire dager i uken starter vi dagen med generell indremedisinsk undervisning og deretter har vi et kort morgenmøte på gastrolab. Hver tirsdag morgen er det 45 minutter grenspesifikk undervisning på seksjonen. Vi har dialogmøte i lunsjen hver onsdag hvor f.eks. kompliserte pasientkasus diskuteres.

For noen år siden startet en omfattende på- og ombygging av sykehuset vårt som forhåpentligvis står ferdig i 2018. Dette har skapt utfordringer både når det gjelder drift og arbeidsmiljø, men situasjonen er nå i ferd med å bedre seg. I november 2014 flyttet

gastrolab og dagenhet inn i nye lokaler. Sengeposten vår ligger imidlertid fortsatt i en eldre del av sykehuset og avstanden til gastrolab gir gode muligheter for mosjon.

Vår alltid velfylte sengepost (gjennomsnittlig beleggsprosent i 2014 på 131 %) består av 8 senger som er samlokalisert med nyre-avdelingen i den eldre R-fløya. På avdelingen har vi både gastroenterologi og generelle, indremedisinske problemstillinger. Det er høy ”turnover” på avdelingen og stort behov for beslutningskraft. LIS er ofte bundet opp med vakter og overlegene må dermed ta aktivt del i det daglige postarbeidet.

For oppegående pasienter som trenger heldøgnsopphold, benyttes ofte pasienthotellet som ligger nær sengeposten. Vi har også pasienter på observasjonsposten(A1), mens de sykeste gastropasientene plasseres vi på medisinsk overvåkning (B3) eller intensiv (B8).



IBD-sykepleier Bente Bekkavik.

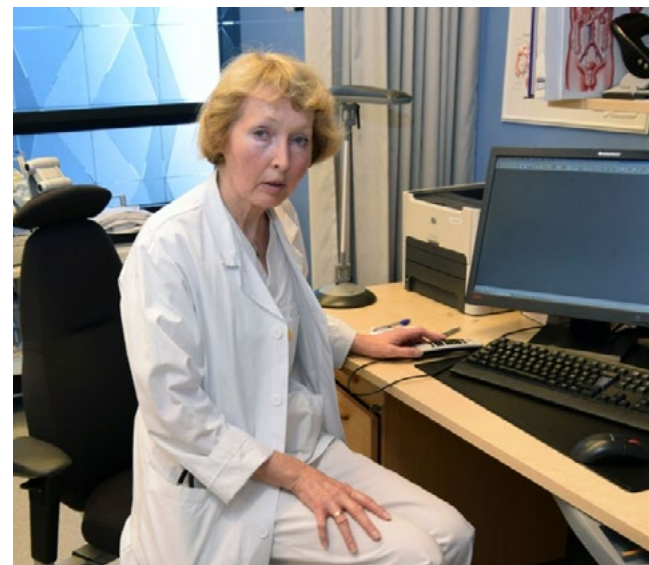
Gastrolab ligger på plan 4 (K4) i den nye del av sykehuset. I samme etasje finner vi også poliklinikker for hud og revmatologi. På gastrolab har vi tre endoskopirom hvorav bare to er i regelmessig drift grunnet bemanningssituasjonen. I tillegg har vi et ano-/rektoskopirom som hovedsakelig brukes av gastrokirurgene. Vi har egne rom for pH/manometri og kapselendoskopi samt flere konsultasjonsrom hvorav et er utstyrt med et eldre UL-apparat som nok brukes for sjelden.

Arbeidsmiljøet på gastrolab er godt med erfarne og kompetente medarbeidere. Gastrokirurgene har faste skopidager mandag etter lunsj og fredager. Samarbeidet med gastrokirurgene fungerer godt og de er lett tilgjengelig hvis felles pasienter skal diskuteres. Vi har for øvrig faste IBD-møter hvor gastroenterolog, gastrokirurg og IBD-sykepleier er tilstede. Ukentlig er det også røntgendemonstrasjon hvor både gastromedisiner og kirurg deltar.

To dager i måneden har vi tilgjengelig stue på dagkirurgisk avdeling (K2) for endoskopi av pasienter som trenger narkose. Samme sted foregår barneskopier. Disse utføres hovedsaklig av barnelegene med hjelpepersonell fra gastrolab.

ERCP utføres av gastrokirurgene, og Bodø har nærmest fylkesfunksjon for denne undersøkelsen. Det utføres ca. 150 prosedyrer per år fordelt på 3 gastrokirurger.

Vi har i flere år utført kapselendoskopi her i Bodø, men sendt opptakene til UNN for analyse. Ved nyttår fikk vi maskinvare til å vurdere våre egne undersøkelser og kompetansen øker gradvis. Det gjøres i nå gjennomsnitt ca. 2 kapselundersøkelser per uke.



Avedlingsoverlege Magnhild Gangsøy Kristiansen.

24-timers pH-måling og øsofagusmanometri har vi utført i mange år. I 2013 fikk vi på plass HD-manometri etter at vårt gamle, vannperfunderte system (heldigvis) havarete. Vi får henvist pasienter fra hele fylket og har dessverre for lange ventelister med opptil 2 års ventetid for uprioriterte pasienter.

I mange år har det blitt utført diverse pusteprøver ved avdelingen – de senere år hovedsakelig fruktosepusteprobe. Det viser seg at verdien av denne undersøkelsen er nokså begrenset, og undersøkelsen fjernes nå fra vårt repertoar.

Avdelingen har et godt samarbeid med klinisk ernæringsfysiolog som hjelper oss i oppfølging og behandling av pasienter med ulike ernæringsmessige problemstillinger. Pasienter som diagnostiseres med cøliaki henvises alltid til KEF for kostholdsveiledningskurs.

På Lærings- og mestringscenteret holdes det jevnlig kurs for IBD-pasienter. Vi har foreløpig ikke noe kurstilbud for IBS-pasienter.

Dagenheten vår har fått fine lokaler i etasjen under gastrolab (K3). I tillegg til leverbiopsier og jerninfusjoner, håndteres pasienter som får biologisk behandling her. Hit kommer mange av henvendelsene fra disse pasientene utenom faste kontroller. IBD-sykepleier er en viktig brikke i driften av dagenheten. Dette gir økt kvalitet på behandlingen og avlastar oss leger i stor grad i en travel hverdag. IBD-sykepleier har for øvrig også egne polikliniske kontroller og sørger for blodprøver og riktig utfyllt oppstartsskjema før biologisk behandling gis. Vi har også gastro-/infeksjonssykepleier som bistår i kontroll av hepatitt C-pasienter, kontrollerer og tar blodprøver av levertransplanterte samt møter andre pasienter som trenger spesiell oppfølging.

« Avdelingen har et godt samarbeid med klinisk ernæringsfysiolog som hjelper oss i oppfølging og behandling av pasienter med ulike ernæringsmessige problemstillinger »

Nordlandssykehuset er det største sykehuset i fylket. Det er delvis manglende gastroenterologisk kompetanse ved flere av de mindre sykehusene i fylket. Dette betyr at vår avdeling ofte involveres i utredning og behandling av pasienter utenfor vårt primærrområde. Dette gjelder i hovedsak pasienter med alvorlig leversvikt eller IBD.

Når vår kompetanse ikke strekker til, må vi henvise pasientene til et høyere omsorgsnivå. Pasienter med behov for EUS henviser vi til UNN. Rikshospitalet hjelper oss ved behov for bl.a. enteroskopi, behandlingskrevende fundusvaricer samt behandling og oppfølging av levertransplantasjonspasienter.

Det har som sagt vært en del driftsmessige utfordringer etter omorganisering og innflytting i nye lokaler høsten 2014. Mangel på merkantilt personell har i perioder gått ut over administrering av ventelister og innkallinger. I skrivende stund har vi vel 1000 pasienter på venteliste til endoskopier og ikke god nok oversikt over hvilken prioritet alle disse pasientene skal ha. Pakkeforløpsspasienter skyver på disse ventelistene. Vi er nå i ferd med å lage systemer som skal bedre dette, men det er et opplagt behov for økt bemanning skal vi holde ventetidene på et forsvarlig nivå.

Avdelingen vår har fine lokaler, kvalifiserte medarbeidere og en hyggelig tone oss imellom. Vi har gode samarbeidspartnere og utfører de fleste gastroenterologiske prosedyrer. Mye kan likevel forbedres for å gi pasientene våre best mulig behandling i et fag som er i stadig utvikling.



Koloskopirom.

C
▼ **Harvoni «Gilead»**
Antiviralt middel. ATC-nr.: J05A
TABLETTER, filmdrasjerte 90 mg/400 mg:
Hver tablett inne: Ledipasvir 90 mg, sofosbuvir 400 mg.
Indikasjoner: Behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos voksne. For aktivitet som er spesifikk for hepatitt C-virus (HCV) genotype, se SPC.
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 hos visse pasientgrupper (se Felleskatalogtekst). **Anbefalt behandlingsvarighet:** *CHC-genotype 1 eller 4:* Uten cirrhose: 12 uker, 8 uker kan vurderes ved tidligere ubehandlet genotype 1, 24 uker bør vurderes hos tidligere behandlede pasienter med usikre alt. for rebehandling. Med kompensert cirrhose: 24 uker, 12 uker kan vurderes for pasienter som anses å ha lav risiko for sykdomsprogresjon, og som har alt. for rebehandling. Med dekompensert cirrhose eller før/etter levertransplantasjon: 24 uker, kombinert med ribavirin (relativ effekt av 12 og 24 ukers behandling ikke er fastsatt. Behandlingen bør styres etter vurdering av individuell fordel/risiko). *CHC-genotype 3* med cirrhose og/eller tidligere mislykket behandling: 24 uker, kombinert med ribavirin (relativ effekt av 12 ukers regime med ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, sammenlignet med 24 ukers regime med sofosbuvir + ribavirin er ikke undersøkt). Anbefalingene gjelder også ved hiv-koinfeksjon. **Uteglemt dose:** Dersom 1 dose glemmes og det er gått <18 timer, skal uteglemt dose tas så snart som mulig og deretter tas neste dose til vanlig tid. Ved oppkast <5 timer etter inntak skal en ny tablett tas. **Spesielle pasientgrupper:** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering nødvendig ved lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon («Child-Pugh» grad A, B og C). Sikkerhet og effekt er fastslått ved dekompensert cirrhose. Behandlingsvarighet hos pasienter som venter på levertransplantasjon bør styres etter vurdering av individuell fordel/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 Felleskatalogteksten for ribavirin ved kreatininclearance (CICR) <50 ml/minutt. *Barn og ungdom <18 år:* Anbefales ikke pga. manglende sikkerhets- og effektdata. Eldre: Ingen dosejustering nødvendig. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for noen av innholdsstoffene. Samtidig bruk av rosuvastatin eller johannesurt (prikkperikum). **Forsiktighetsregler:** Skal ikke gis samtidig med andre legemidler som inneholder sofosbuvir. Kliniske data som støtter bruk ved HCV-genotype 3 og 4 er begrensede. Skal ikke brukes ved HCV-genotype 2, 5 og 6 da effekt ikke er undersøkt. Alvorlig bradykardi og hjerteblokk har forekommet ved samtidig behandling med amiodaron, alene eller i kom-

binasjon med andre legemidler som reduserer hjertefrekvensen. Dette er potensielt livstruende. Mekanismen er ikke klarlagt. Samtidig behandling med amiodaron bør kun startes når annen alternativ behandling med antiarytmika ikke tolereres eller er kontraindisert. Hvis samtidig behandling vurderes som nødvendig skal pasienten overvåkes nøye ved oppstart med Harvoni. Pasienter med kjent høy risiko for bradyarytmi bør overvåkes kontinuerlig i 48 timer i egnede kliniske omgivelser. Pga. amiodarons lange halveringstid bør også pasienter som har seponert amiodaron i løpet av de siste månedene overvåkes ved oppstart. Pasienter som får kombinasjonsbehandling med amiodaron bør advares om symptomer på bradykardi og hjerteblokk og oppfordres til å kontakte lege umiddelbart ved evt. symptomer. *Behandling av pasienter tidligere eksponert for HCV direktevirkende antivirale midler:* Resistensseleksjon overfor NS5A-mutasjoner som reduserer følsomhet for ledipasvir er sett hos de fleste som mislykkes med behandling. Begrensede data indikerer at slike NS5A-mutasjoner ikke går tilbake ved langvarig oppfølging. Ingen data støtter effekt av rebehandling med regime som inneholder NS5A-hemmer, etter mislykket ledipasvir/sofosbuvir-behandling. Ingen data støtter effekt av NS3/4A-proteasehemmere etter tidligere mislykket behandling med regime som inneholder NS3/4A-proteasehemmer. Slike pasienter kan være avhengig av andre legemiddelklasser for behandling av HCV-infeksjon. Lengre behandling bør derfor vurderes for pasienter med usikre alternativer for påfølgende rebehandling. *Bruk sammen med visse hiv-antiretrovirale regimer:* Økt tenofovirrekspoonering er påvist, særlig ved bruk sammen med et hiv-regime som inneholder tenofovir og en farmakokinetisk forsterker (ritonavir eller kobicistat). Risiko/fordel ved samtidig bruk bør vurderes, spesielt ved økt risiko for nyredysfunksjon. Pasienten bør overvåkes for tenofovirrelaterte bivirkninger. Se Felleskatalogtekster for nevnte legemidler/kombinasjoner mht. nyreovervåkning. Ingen data om bruk ved HCV/HBV-koinfeksjon foreligger. Inneholder paraoransje FCF aluminiumslakk (som kan gi allergiske reaksjoner) og laktose. Bør ikke brukes ved sjelden, arvelig galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon. Har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, men pasienten bør være oppmerksom på at tretthet kan forekomme. **Interaksjoner:** Samtidig bruk av johannesurt (prikkperikum) er kontraindisert, da terapeutisk effekt av ledipasvir/sofosbuvir kan reduseres. Samtidig bruk av rosuvastatin er kontraindisert, da konsentrasjonen av HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner) kan øke betydelig, noe som øker risikoen for myopati og rabdomyolyse. Ved samtidig bruk av andre statiner skal redusert statindose vurderes og tett overvåkning av statinbivirkninger iverksettes. Følgende P-gp-induktorer bør ikke brukes samtidig pga. mulig redusert effekt av ledipasvir/sofosbuvir: Karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, okskarbazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin og ritonavirforster-

ket tipranavir. Ledipasvir/sofosbuvir bør ikke brukes samtidig med simprevir, da terapeutisk effekt av alle de 3 legemidlene kan øke. Legemidler som øker gastrisk pH forventes å redusere ledipasvirkonsentrasjonen. Syrenøytraliserende midler bør tas 4 timer før/etter Harvoni. H2-reseptorantagonister kan tas samtidig/før/etter Harvoni ved doser tilsv. famotidin 40 mg 2 ganger daglig. Protonpumpehemmerdoser tilsv. omeprazol 20 mg kan tas samtidig/etter, men ikke før Harvoni. Brukes sammen med amiodaron kun hvis ingen andre behandlingsalternativer er tilgjengelige. Nøye overvåking anbefales. Digoksinkonsentrasjonen kan øke ved samtidig bruk, og forsiktighet og overvåkning av terapeutisk konsentrasjon anbefales. Overvåkning for tegn på blødning og anemi, inkl. koagulasjonstest, anbefales ved samtidig bruk av dabigatran. *Visse hiv-antiretrovirale regimer:* Økt tenofovirrekspoonering er påvist, særlig ved bruk sammen med et hiv-regime som inneholder tenofovir og en farmakokinetisk forsterker (ritonavir eller kobicistat), se Forsiktighetsregler. Se SPC for kombinasjon med andre antivirale midler. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Bør ikke brukes under graviditet. Ved kombinasjonsterapi med ribavirin, må ekstrem forsiktighet utvises for å unngå graviditet. Fertile kvinner/deres mannlige partnere må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i en periode etter behandlingen, se Felleskatalogteksten for ribavirin. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Skal ikke brukes ved amming. *Fertilitet:* Ukjent om fertilitet påvirkes. **Bivirkninger:** *Svært vanlige (≥1/10):* Nevrologiske: Hodepine. Øvrige: Tretthet. **Overdosering/Forgiftning:** Begrenset erfaring. 1200 mg sofosbuvir til friske ga ingen/lette symptomer. 120 mg ledipasvir 2 ganger daglig i 10 dager har vært godt tolerert hos voksne. *Symptomer:* Forsterkning av rapporterte bivirkninger. *Behandling:* Ventrikkeltømming og kull hvis indisert. Symptomatisk behandling. Ev. hemodialyse. **Pakninger og priser:** 28 stk. (flaske) Vnr 573382. Pris (03 Jul 2015): NOK 175 260,90 (AUP inkl 25% MVA). Kostnadsfritt i henhold til blåreseptforskriften/smittevernloven. **Basert på SmPC godkjent av SLV:** 06/2015 For fullstendig preparatomtale (SmPC) se legemiddelverket.no

Etter godkjenning av markedsførings-tillatelsen er dette legemidlet underlagt særlig overvåking, som vist ved den omvendte svarte trekanten. Enhver mistenkt bivirkning av Harvoni skal rapporteres til Gilead via e-post til Nordics. SafetyMailbox@gilead.com eller på +46 (8) 505 718 00 og/eller til Statens legemiddelverk i samsvar med det nasjonale meldesystemet. www.legemiddelverket.no/meldeskjema

References
1. HARVONI Summary of Product Characteristics, 06/2015.
2. EASL Clinical Practice Guidelines. April 2014. Available at: <http://www.easl.eu/~newsroom/latest-news/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2014>.

BE THE ONE

WHO CAN CHANGE WHAT'S POSSIBLE

For your F0 to F4 compensated cirrhosis GT1 patients^a:

CURE.

- ▲ Up to **99%** cure in HCV GT1 patients^{1,b,c}
 - Consistently high cure rates of 94-99% across phase 3 pivotal studies¹

DON'T COMPROMISE.

- ▲ **99%** completed regimens of up to 12 weeks¹
 - ≤1% of patients discontinued treatment with HARVONI due to adverse events¹
- ▲ **ONE** pill, once a day^{1,d}
 - The first and only Single-Tablet Regimen for the majority of HCV GT1 patients^{1,d}

☒ IFN free ☒ RBV free^d ☒ PI free


Albert Einstein used with permission of the HUU/GreenLight

^aAs assessed by the Metavir fibrosis stage scoring system.

^bHARVONI is indicated for the treatment of chronic hepatitis C (CHC) in adults. 99% cure rates were observed in the ION-1 study in previously untreated HCV GT1 patients treated with HARVONI for 12 weeks. Across the ION studies, SVR rates between 94-99% were observed in HCV GT1 patients treated with HARVONI for 8-24 weeks. 99% of patients completed regimens of up to 12 weeks.¹

^cEASL define cure as SVR12.²

^dHARVONI offers a single-tablet, ribavirin-free regimen for the majority of HCV GT1 patients, excluding those with decompensated cirrhosis, or who are pre- or post-liver transplant.¹

Seksjonsoverlege Anna Maria Wessel-Berg (1926-2006)

Tekst: Magnhild Gangsøy Kristiansen.



Når vi i dag haster rundt i vår hypermoderne gastroendoskopi-enhet i en nyetablert poliklinikk-blokk, går tankene fra tid til annen til vår tidligere sjef, seksjonsoverlege Anna Maria Wessel-Berg. Hun etablerte den gastromedisinske endoskopienhet ved daværende Bodø sykehus i 1974. Hun var den første kvinnelige overlege i gastro-/endoskopifaget i Norge, noe som den gang var nærmest en sensasjon. Hun fikk sin endoskopi-opplæring hos professor Johannes Myhren ved Ullevål sykehus. I et nært samarbeid med gastrokirurgene etablerte hun alle endoskopiprosedyrer inklusivt ERCP ved Medisinsk avdeling på Bodø sykehus.

Nordlending fra Drøbak

Anna Maria Wessel-Berg ble født i 1926 og vokste opp i Drøbak, men hun tapte nok sitt hjerte til Nord-Norge etter noen år som allmennpraktiker i Tromsø. Selv ikke et års arbeid ved Vestlandets hovedstads sykehus: Haukeland, kunne forhindre henne i å søke tilbake til Nord-Norge. I årene 1957 til 1964 arbeidet hun ved Narvik sykehus, og i 1964 kom hun til Bodø sykehus, som skulle bli hennes arbeidssted i hele resten av hennes yrkeskarriere.

Fagkvinnen

I disse årene var det mange kollegaer og sykepleiere som fikk sin opplæring i endoskopiprosedyrer og gastrofaget fra Anna Maria Wessel-Berg. Hun var en bærebjelke i medisinsk avdeling, både faglig og kollegialt. Hun hadde en enestående evne til å vise smidighet og lytte til andre, hun var aldri redd for å ta i et tak og brukte aldri tid på å klage. Hun kunne framstå som en stillferdig og beskjeden kvinne, men hun hadde sine bestemte meninger, som ble lyttet til med respekt. Seksjonsoverlege Anna Maria Wessel-Berg hadde en meget stor pasientskare som i alle disse årene hadde den fulle tillit og stor respekt for denne dyktige og omsorgsfulle overlegen.

Hun var et arbeidsjern av de sjeldne, og hun påtok seg tunge administrative oppgaver og lederansvar når det var påkrevet.

Hun var med på å grunnlegge Nord-Norsk Gastroenterologisk Selskap tidlig på 1980-tallet.

Æresbevisninger

Seksjonsoverlege Anna Maria Wessel-Berg mottok flere æresbevisninger. I 1997 ble hun æresmedlem i Norsk Gastroenterologisk Forening. I 2000 ble hun æresmedlem i Nord-Norsk Gastroenterologisk Selskap. I 2002 ble hun tildelt Kongens Fortjenstmedalje i sølv. I 2004 ble hun utnevnt til Nordlandsdoktoren i Nordland Lægeforening.

Arbeidsånden lever videre

Anna Maria Wessel-Berg elsket sitt arbeid, og etter oppnådd pensjonsalder fortsatte hun i avdelingen med gastroskopi og poliklinikk to, og senere én dag, i uken. I 2003 la hun fra seg gastroskopet for siste gang uten "riper i lakken".

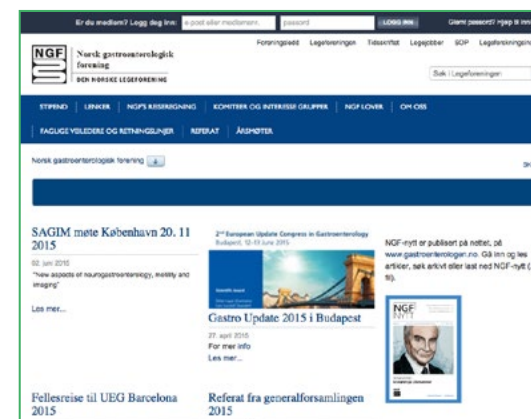
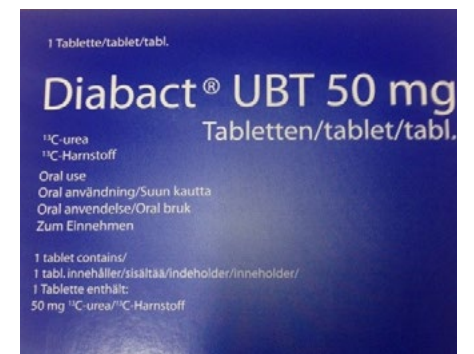
Vi som har overtatt arven etter seksjonsoverlege Anna Maria Wessel-Berg ved Gastromedisinsk avdeling ved dagens Nordlandssykehus, har stor respekt for det ansvar vi har fått for å videreføre det fagfelt og den arbeidsånd som hun etablerte i avdelingen. Vi minnes seksjonsoverlege Anna Maria Wessel-Berg med stor ærbødighet.



¹³C Urea pusteprøve

– 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



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 nyttss egen side: gastroenterologen.no



NGF-nytt online på gastroenterologen.no

- Arkiv med tidligere utgaver i pdf.format
- Fagartikler
- Norge rundt
- Nytt fra fagmiljøene
- Blinkskudd
- Bildequiz og mye mer

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

Hedonisk hunger, fedme og bearbeidet mat

Tekst: Arnold Berstad, Jan Raas og Jørgen Valeur. Unger-Vetlesens institutt, Lovisenberg Diakonale sykehus, Oslo.



Arnold Berstad

«Sugar craving» eller «lyst på noe godt å spise» er et fenomen de fleste kjenner til. Hos noen er det et problem, fordi man ikke kan spise alt man har lyst på uten at kroppsvekten øker så mye at det går på helsa løs. Og for dem som først er blitt overvektige er det vanskelig å komme ned igjen i vekt og å holde vekten nede bare ved hjelp av diett og mosjon. «Lyst på noe godt å spise», kalt hedonisk hunger, er kanskje den viktigste årsaken til overspising og fedme. Mekanismen for utviklingen av slik hunger er beslektet med narkomani og annen avhengighet (1). Mange mener at stimulering av hedonisk hunger kan være en viktig årsak til den bekymringsfulle økningen av fedme i de siste tiårene (1).



Jan Raas

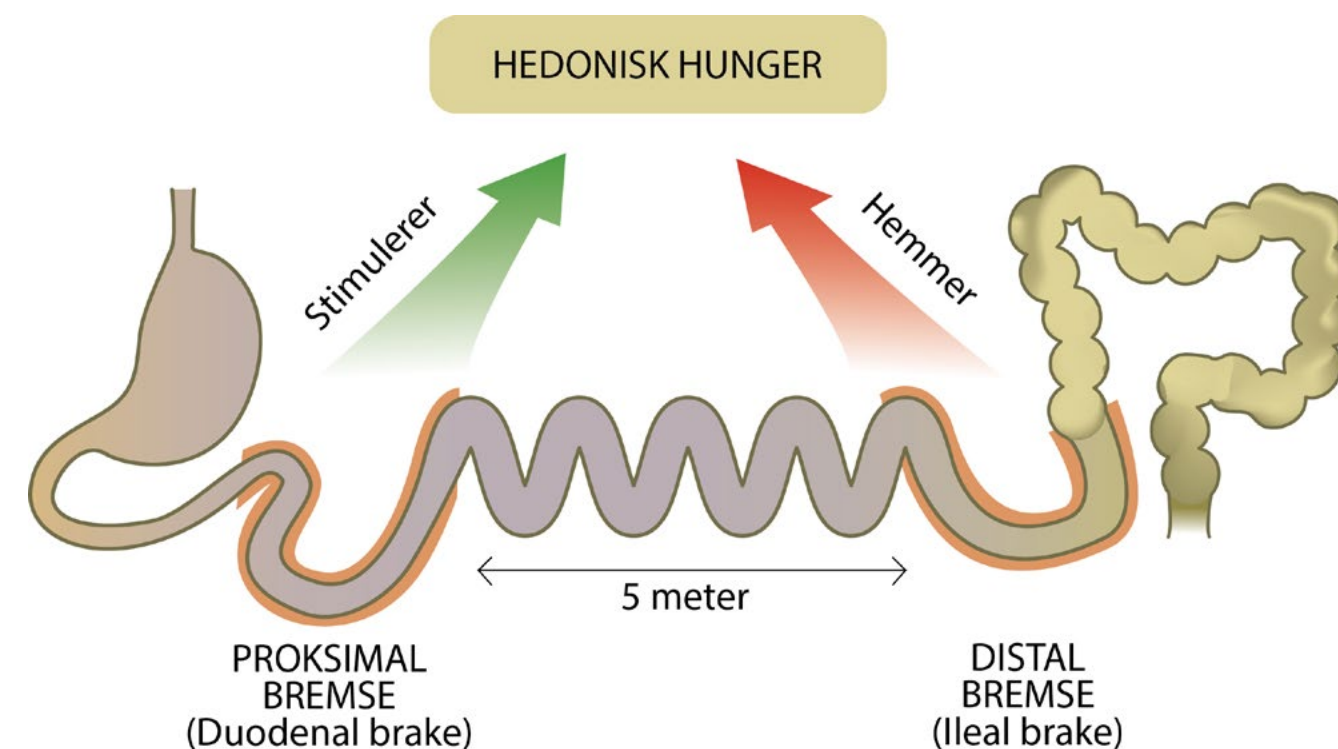
Reguleringen av sult og metthet er komplisert (2). Den kan dels være homeostatisk – man er sulten og spiser (etterfyller) for å erstatte forbruk (homeostatisk hunger). Den kan dels være hedonisk – man spiser mest fordi man har lyst på noe godt (hedonisk hunger). Den homeostatiske reguleringen koordineres av hypothalamus, mens den hedoniske styres fra det såkalte belønningssenteret i hjernen. Belønningssenteret trigges av mat og drikke som smaker godt og som blir raskt absorbert. Men ofte gir slik mat og drikke en litt ubestemmelig form for metthet, og man blir raskt sulten igjen. Dessert har man som regel plass til, samme hvor mett man er (3). Fukt og søtningsstoffer stimulerer hedonisk hunger, og de kan derfor indirekte bidra til fedme selv om de ikke inneholder en eneste kalori (4-6). I løpet av de siste 20 årene har bruken av kunstige, kalorifattige søtningsstoffer økt betydelig.

Belønningssenteret i hjernen stimuleres først og fremst av mat som absorberes proximalt i tynntarmen. Metthetsfølelsen skyldes dels at magesekken fylles, og dels at det frigjøres metthetshormoner, som cholecystokinin (CCK), fra tolvfingertarmen. Tynntarmen hos mennesket er minst 5 meter lang og av både foran og bak har den en slags brems for

matinntak. Den fremre bremsen er mediert av CCK, den bakre av glucagon-like peptide 1 (GLP-1), et peptidhormon som frigjøres fra L-celler distalt i ileum og colon. Både den fremre og den bakre bremsen gir følelse av metthet og stanser derved matinntaket. Men det er først og fremst den bakre bremsen (GLP-1) som slår av den hedoniske hungeren, og som derved forhindrer overspising og fedme (7). I tillegg til å fungere som metthetshormon, fungerer GLP-1 også som inkretin som, avhengig av glukosenivået, stimulerer insulinsekresjonen fra pankreas.

Shunt-operasjoner med utkobling av deler av tynntarmen virker ikke bare slankende, men har også en påfallende gunstig effekt på type 2 diabetes (8). Mye tyder på at dette skyldes at etter operasjonen passerer maten raskere gjennom tynntarmen og kommer fram til distale L-celler uten å være helt fordøyd. Et besnærende alternativ til slike operasjoner er å flytte GLP-1-bremsen høyere opp – ved transposisjon av ileum (9). Tanken er at økt sekresjon av GLP-1 gir økt inkretin-effekt og mindre hedonisk hunger, og bedre kontroll av både vekt og diabetes.

Hoppekrepsolje (Calanus-olje) er en tungt



Mat som absorberes raskt og smaker godt, stimulerer hedonisk hunger mens mat som absorberes langsomt, hemmer hedonisk hunger. En proksimal (duodenal) og en distal (ileal) brems gir metthet.

fordøyelig omega-3-olje med langkjedede fettsyrer bundet til langkjedede fettalkoholer (voksester). Denne oljen reduserer kostindusert fedme og metabolske forstyrrelser hos mus (10). Hos mus er det også vist at applikasjon av de marine fettsyrene EPA og DHA direkte i colon øker sekresjonen av GLP-1 (11). Det kan derfor tenkes at inntak av tungt fordøyelige omega-3-oljer vil kunne forhindre overspising og fedme også hos menneske, ved at de aktiverer GLP-1 reseptorer og derved reduserer «sugar craving» og hedonisk hunger (12).

Nyere studier tyder på at hedonisk hunger også kan motvirkes av for eksempel inntak av spinat. Det er vist at thylakoider (membranene som omgir kloroplaster) ekstrahert fra spinat virker slankende, trolig fordi de stimulerer L-cellene til frigjøring av GLP-1 før de blir fordøyd og absorbert (7). Kanskje kan lite kokt havregrot ha tilsvarende effekt, men det er ikke utforsket. Mange koker grøt av lettkokte havregryn og grøten blir trolig kokt for lenge, slik at den kanskje

blir for raskt absorbert. Forfatterne anbefaler store (ikke lettkokte) havregryn og bare lett oppkok, slik man gjorde i gamle dager i Norge. Den gang førte grøtspisingen neppe til hedonisk hunger. Kanel på grøten kan vi med fordel unne oss (13).

Mye av det vi spiser i dag er sterkt bearbeidet mat som smaker godt og er lett fordøyelig. Slik mat kan tenkes å stimulere belønningssenteret i hjernen og derved føre til hedonisk hunger og fedme problemer. Noen mener derfor at minst mulig bearbeidet mat, helst inntak av «hele celler», er den beste slankekost (14), og at tradisjonelt kosthold kan ha store fordeler (15).

Bearbeiding som gjør maten lettere fordøyelig kan kanskje også gjelde moderne behandling av melk. I homogenisert melk er melkefettet knust til småkuler som øker fettets overflateareal og dermed hvor raskt fett blir spaltet av det vannløselige fordøyelsesenzymer lipase. Lipase virker på overflaten av fettkulene, og homogenisering vil kunne øke fettspaltingen og påskynde

fettabsorpsjonen betydelig. Homogenisert melk kan derfor tenkes å stimulere hedonisk hunger og gi fedme. Kan det tenkes at rå melk har motsatt virkning fordi en større andel av fett kommer ufordøyd fram til de distale L-cellene?

Tilsetningsstoffer som smaksforstærkere, fortykningsmidler, emulgatorer og konserveringsmidler er andre bidrag til at bearbeidet mat kan ha sine uheldige egenskaper. Karboksymetylcellulose brukes for eksempel som fortykningsmiddel og som alternativ til ekstra gluten for at brød skal kjennes mykt og se ferskt ut. Det er også vanlig brukt som glidemiddel ved endoskoper og endrer tarmfloraen. Slimlaget blir tynnere, bakteriene kommer nærmere epitelcellene, permeabiliteten øker og lipopolysakkarid (LPS) translokerer lettere (16). Translokasjon av LPS er en annen viktig årsak til fedme (17) som vi har omtalt tidligere (18).

Spørsmålet vi stiller i denne artikkelen

er om fordøyeligheten er av større betydning enn hovednæringsstoffene når det gjelder hvilken mat som fører til fedme og diabetes type 2. Uenighet innen ernæringsvitenskapen om hvilket kosthold som er det beste for folk, bunner kanskje i dette spørsmålet.

Referanser

- (1) Yang Q. Gain weight by “going diet?” Artificial sweeteners and the neurobiology of sugar cravings: *Neuroscience* 2010. Yale J Biol Med 2010;83(2):101-8.
- (2) Valeur J. [Hunger and satiation--a biological explanatory model]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007;127(19):2546-8.
- (3) Berstad A, Valeur J. [Dessert stomach]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2011;131(24):2453.
- (4) Mikkelsen KH, Knop FK, Frost M et al. Use of Antibiotics and Risk of Type 2 Diabetes: A Population-Based Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;jc20152696.
- (5) Suez J, Korem T, Zeevi D et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* 2014;514(7521):181-6.
- (6) Houchins JA, Tan SY, Campbell WW et al. Effects of fruit and vegetable, consumed in solid vs beverage forms, on acute and chronic appetite responses in lean and obese adults. *Int J Obes (Lond)* 2013;37(8):1109-15.
- (7) Erlanson-Albertsson C, Albertsson PA. The Use of Green Leaf Membranes to Promote Appetite Control, Suppress Hedonic Hunger and Loose Body Weight. *Plant Foods Hum Nutr* 2015.
- (8) Vage V, Berstad A, Solhaug JH et al. Cardiovascular risk factors in obese patients treated with jejunoileal bypass operation: a 25-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 2005;40(1):90-5.
- (9) Patrii A, Aisa MC, Annetti C et al. How the hindgut can cure type 2 diabetes. Ileal transposition improves glucose metabolism and beta-cell function in Goto-kakizaki rats through an enhanced Proglucagon gene expression and L-cell number. *Surgery* 2007;142(1):74-85.
- (10) Hoper AC, Salma W, Sollie SJ et al. Wax esters from the marine copepod *Calanus finmarchicus* reduce diet-induced obesity and obesity-related metabolic disorders in mice. *J Nutr* 2014;144(2):164-9.
- (11) Morishita M, Tanaka T, Shida T et al. Usefulness of colon targeted DHA and EPA as novel diabetes medications that promote intrinsic GLP-1 secretion. *J Control Release* 2008;132(2):99-104.
- (12) van BL, Veltman DJ, Ten Kulve JS et al. Brain reward-system activation in response to anticipation and consumption of palatable food is altered by glucagon-like peptide-1 receptor activation in humans. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(9):878-86.
- (13) Kang BH, Racicot K, Pilkenton SJ et al. Evaluation of the in vitro anti-hyperglycemic effect of Cinnamomum cassia derived phenolic phytochemicals, via carbohydrate hydrolyzing enzyme inhibition. *Plant Foods Hum Nutr* 2014;69(2):155-60.
- (14) Spreadbury I. Comparison with ancestral diets suggests dense acellular carbohydrates promote an inflammatory microbiota, and may be the primary dietary cause of leptin resistance and obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012;5:175-89.
- (15) Raa J. Kunnskap om tradisjonelt kosthold. Korrektiv til naturvitenskapelig ernæringsforskning. *Tidsskrift for kulturforskning* 2013;12(3-4):7-26.
- (16) Chassaing B, Koren O, Goodrich JK et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature* 2015;519(7541):92-6.
- (17) Cani PD, Amar J, Iglesias MA et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56(7):1761-72.
- (18) Berstad A, Valeur J. “MikrObesitas” og dens lokale behandling med havregrynsgrøt og kanel. *NGF-nytt* 2012;2012(4):10-2.

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 pr. dag eller fordelt på 2-3 doser. Ved forverring kan dagsdosen 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 dagsdosen økes til 4800 mg fordelt på 2-3 doser. Ulcerøs kolitt, Crohns sykdom hos eldre: Enterotabletter: Normale voksendose kan brukes med mindre nyrefunksjonen er nedsatt. Ulcerøs kolitt, Crohns sykdom 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 ≤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 eldre: Rektalvæske: Normal voksendose kan brukes med mindre nyrefunksjonen er nedsatt. 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. dag, som kan økes til 3 ganger daglig ved vanskelige tilfeller eller ved forverring av sykdommen. Ulcerøs proktitt hos eldre: Stikkpiller: Normale voksendose kan brukes med mindre nyrefunksjonen er nedsatt. Ulcerøs proktitt hos barn: Stikkpiller: 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. Mesalazininusert nyretoksisitet bør vurderes ved svekket nyrefunksjon under behandlingen. Ved mistanke om mesalazininuserte 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 magekramper, 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 epidemiologiske data. Nyrerisikto 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 ammente. 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 (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Dyspepsi (enterotabletter). Hud: Urticaria, eksantem. Øvrige: Lokal irritasjon i endetarmen ved rektal applikasjon. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Hud: Pruritus, dermatitt. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Gastrointestinale: Magesmerter, diaré, luftplager, kvalme, oppkast. Hjerte/Kar: Myokarditt, perikarditt. Muskel-skjelettsystemet: Muskelkramper. Nevrologiske: Hodepine, svimmelhet. Øvrige: Brystsmarter, tretthet/letargi. Svært sjeldne (<1/10 000): Blod/lymfe: Endrede blodverdier (aplastisk anemi, agranulocytose, pancytopeni, nøytropeni, leukopeni og trombocytopeni). Gastrointestinale: Akutt pankreatitt. Hud: Alopesi. Immunsystemet: Overfølsomhetsreaksjoner som f.eks. allergisk eksantem, legemiddelfeber, lupus erythematosus-syndrom, pankolitt. Kjønsorganer/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, lungeinfiltasjon, pneumonitt, pleuritt). Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, myalgi. Nevrologiske: Perifer neuropati. Nyre/urinveier: Svekket nyrefunksjon inkl. akutt og kronisk interstitiell nefritt og nyrerisikto.

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 d.

Egenskaper: Klassifisering: Mesalazin (5-aminosalisylsyre) til behandling av inflammatorisk tarmlidelse. Enterotabletten 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-γ-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 vedlikeholdsbehandling 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 (enkelt 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 416,10. 800 mg: 60 stk.¹ (blister) kr 491,10. 180 stk.¹ (blister) kr 1390,90. Rektalvæske: 7 × 100 ml² (flaske) kr 261,90. Stikkpiller: 60 stk.² kr 439,70.

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	Crohns sykdom	-
			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.					

Vilkår: Ingen spesifisert.

Sist endret: 03.09.2014

Gi dine pasienter 25 års erfaring

Individuell
behandling i
hele tykktarmen



Ta kontakt med Ingunn eller Anne-Kristin, og bli oppdatert på siste nytt om ulcerøs kolit og behandling med Asacol®.



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

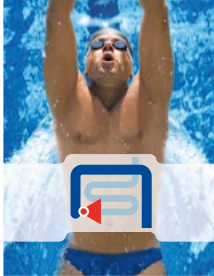


Anne-Kristin S. Persia
Therapeutic Area Manager
975 49 811
apersia@tillotts.com



TILLOTTS PHARMA

GI-health is our passion™



Norge av din hånd, konge

Tanker omkring et røntgenbilde

Tekst: Paul Linnestad.

Under sjøslaget på Svolder i år 999 eller 1000 sto Olav Trygvasson jamsides Einar Tambar-skjelve i kongs-båten Ormen Lange, da en fiendepil splittet den spente buen til Einar. Buen sprakk med et høyt smell og kongen spurte: “Hva brast så høyt?” Einar, som nok imøteså et nederlag for kongen, svarte: “Norge av din hånd, konge”. Kongen kastet da sin egen bue til Einar, som straks spente den ut forbi odden på pilen, kastet den og sa: “for veik, for veik er kongens bue”.

Vi er mange som lærte disse fyndige replikkene på skolen (1). Olav Trygvasson tapte slaget og døde på Svolder. Einar Tambar-skjelve overlevde, fikk grid av seierherrene, jarlene Eirik og Svein, og han giftet seg senere med deres søster.

Bilde av en hånd

På museet har vi et bilde av en hånd. Jeg er fristet til å dvel litt ved Svolder-fyndigheten og hevde at denne hånden, i likhet med kong Olav Trygvassons hånd, mistet Norge. Det er Oscar 2.s hånd vi snakker om, svensk-norsk konge fra 1872, i Norge til 1905, i Sverige til 1907. Jeg kommer tilbake til hvorfor hånd-grepet hans glapp. Først vil jeg kommentere bildet.

Det er ikke et vanlig bilde. Det er et røntgenbilde tatt i Kristiania i 1896. Den tyske fysikeren Wilhelm von Röntgen (1845-1923) hadde året før oppdaget de strålene som han selv kalte x-stråler (et begrep som er beholdt i engelsktalende land – x-rays), men som i en rekke andre land ble oppkalt etter oppdageren selv- røntgenstråler. For sin oppdagelse ble han tildelt den første nobelprisen i fysikk i 1901.

Det første røntgenbildet

Som dokumentasjon for at strålene ga et skyggebilde av skjelettet til levende mennesker, offentliggjorde Röntgen et bilde av hånden til sin professorkollega. Gjennom dette “reklamestun-tet” skapte han kanskje en moderne trend i fysikermiljøene rundt omkring i verden. Det er i alle fall et faktum at det første røntgenbildet som ble tatt i Norge, er et håndbilde, tatt i 1898 av hånden til Sophus Torup (1861-1937). Han var professor i fysiologi, UiO og var ernæringsrådgiver for både Nansens og Amundsens polarekspedisjoner. Alle unngikk skjørbuk, en god

attest til rådgiveren. Røntgenbildet av Torup er utstilt i Teknisk museum i Oslo.

Håndbildene av Torup og Oscar 2. er tatt av samme mann, Kristian Birkeland (1867-1917), professor i fysikk, UiO. Han kartla at nordlys oppstår når elektromagnetiske bølger fra sola trekkes inn mot jordas magnetiske poler. Birkeland utviklet også en metode for å fremstille salpeter av nitrogenet i lufta. Metoden ble grunnlaget for kunstgjødselproduksjonen i Norsk Hydro-Elektrisk Kvælstofaktieselskab (Norsk Hydro), igangsatt av Birkeland og industrimannen Sam Eyde (1866-1940) på Rjukan. Birkeland er honorert med bilde på vår 200- kroner-seddel.

Vi har på museet et notat om det kongelige røntgenbildet skrevet av Helmut Ormestad (1913- 1993), også professor i fysikk, UiO. Ormestad vil mange av leserne huske fra et populært TV-program, Fysikk på roterommet. Han skriver at Oscar 2. ofte var i Kristiania i årene før århundreskiftet, og at bildet ble tatt på universitetet på Karl Johan, enten i Domus media (midtbygningen) eller i Domus bibliotheca (mot Fredriks gate), der fysikerne hadde lab i kjelleren. Mitt beskjedne bidrag til historieskrivningen er å



Paul Linnestad

støtte Domus bibliotheca-alternativet, fordi det der var lettvinnt å finne Torup, hvis fysiologiske institutt holdt til i huset, og det var der Torups byste var utstilt da jeg startet studiene i 1960.

En omtalt og produktiv ”hånd”

Oscar 2.s røntgenfotograferte hånd var hele livet aktivt skrivende med historieforskning, dikt, reiseminner, taler, oversettelser, bl. a. av Goethe. Men det var ikke det hånden skrev, som førte til at Norge glapp fra majestetens hånd i 1905. Det var det den ikke skrev. Hånden unnlot nemlig å sanksjonere (godkjenne) det norske Stortings enstemmige vedtak om konsulatloven, som gjaldt egen utenrikstjeneste for Norge innenfor den norsk-svenske unionen.

27. mai 1905 ble det avholdt et høydramatisk norsk statsråd på Stockholms slott (2). Tilstede var kong Oscar og den norske reg-jeringsrepresentasjon i Stockholm, statsminister (Jørgen Løvland) og to statsråder (Harald Bothner og Edvard Hagerup Bull). (I unionstiden hadde Norge en egen statsminister pluss to statsråder i Stockholm i tillegg til statsministeren og regjeringen i Kristiania).

Løvland overrakte den norske regjerings avskjedssøknad, som ville gjelde dersom Kongen ikke sanksjonerte loven. Kong Oscar svarte at han ikke kunne akseptere avskjedssøknaden fordi det ikke fantes relle regjeringalternativer i Norge. Kongen nektet å sanksjonere, og Løvland nektet å kontrasignere sanksjonsnektelsen. Uten kontra-signatur var sanksjonsnektelsen ikke gyldig (2).

Skjebneord i tale og i skrift

Bothner kommenterte i majestetens nærvær at den nordmann som løftet pennen, “vilde fra samme Stund være uden Fædreland” (2). Denne replikk på Stockholms slott er jo fullt på høyde med Einar Tambar-skjelves på Ormen Lange.

Så kom dramatikkens klimaks, møtet i Stortinget 7. juni, da repre-sentantene enstemmig vedtok et forslag utarbeidet av statsminister Christian Michelsen og stortingspresident Carl Berner. Vedtaket utgjør bare én grammatikalsk periode, med bare ett punktum helt til slutt, men det er meget innholdsrikt:

“Da Statsraadets samtlige Medlemmer har nedlagt sine Embeder, da Hans Majestæt Kongen har erklæret sig ude af Stand til at skaf-fe en ny Regjering, og da den konstitutionelle Kongemagt saaledes er traadt ud af Virksomhed, bemyndiger Stortinget Medlemmerne af det idag aftraadte Statsraad indtil videre som den norske Regjer-ing, at udøve den Kongen tillagte Myndighed i Overensstemmelse med Norges Riges Grundlov og gjældende Love - med de Æn-dringer, som nødvendiggjøres derved at Foreningen med Sverige under én Konge er opløst som Følge af, at Kongen har ophørt at fungere som Konge” (3).



Hånden som glapp taket på Norge.

Vi ser at kongens avgang i 1905 krevde en mer nyansert forfat-ningsrettslig formulering enn den lapidariske sagastil i 999-1000, men begge erklæringer er malmfulle og skjebnesvangre.

En fredelig oppløsning

Vi må glede oss over at Oscar 2., om enn skuffet over sitt broder-folks avgjørelse, beholdt sin besinnelse og ikke spente sin bue. Ja, forresten, kanskje ble den spent, men det ble heldigvis ikke skutt med den. Sverige og Norge avvirket unionen uten krig. Det kan hevdes at den viktigste gevinst fra unionstiden var dens fredelige oppløsning.

Dere som vandrer i Oslo, vil vite hvor Carl Berners plass og Christian Michelsens gate er, men en del kjenner kanskje ikke Jørgen Løvlands gate, som går i en bue fra Christian Michelsens gate til Trondheimsveien. Byplanleggerne har ønsket å hedre 1905-mennene ved å navnsatte tilstøtende plass og gater. Tilfeldigvis rammer de geografisk inn Sophies Minde, tidligere ortopedisk sykehus, som ble opprettet bl.a. med økonomisk støtte fra kong Oscar 2. og dronning Sophie. Det er litt ironisk at de tre herrer som frontet Hans Majestet i sin samtid, i ettertid er satt til å verne om hans gemalinnens minne. Jeg tror ikke vi snakker om en bevisst byplanlegging, men snarere om et skjebnens lune innfall.

Referanser

1. Snorres kongesagaer. Olav Trygvassons saga, kapittel 108
2. Bomann-Larsen Tor. Folket, Haakon & Maud II. Oslo 2004, s. 292-294
3. Ibid. s. 310-311

“Liten, men farlig”

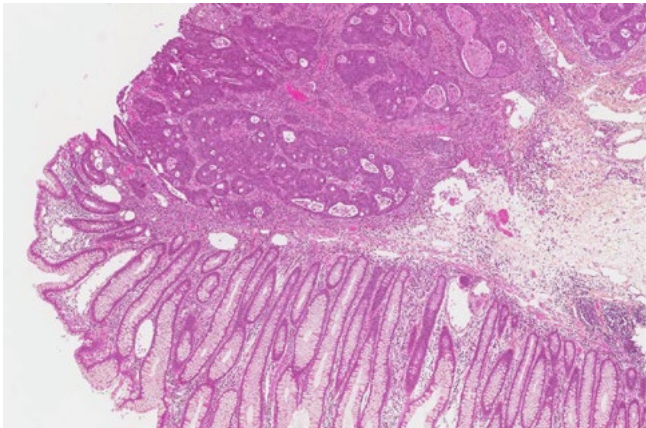
Tekst/foto: Christer Tønnesen, gastrolab OUS-RH og Marianne Lyngra, Patologisk avd, AHUS.



70 år gammel kvinne. Tidligere stort sett frisk. De siste 2 månedene hadde hun vært plaget av rektal-blødning og ubehag i underlivet. Hun hadde også tømmingsvansker og vekslende avføringsmønster. Hun ble henvist av fastlege til koloskopi som pakkeforløp.

Ved koloskopi ses en malignitets-suspekt sirkumferensiell tumor i rektosigmoidovergangen som biopseseres.

Man fortsetter undersøkelsen til cecum med henblikk på synkrone lesjoner. Man finner 5 benigne polypper som ble endoskopisk fjernet. I tillegg til disse skimter man en liten polyp bak en fold i proksimale sigmoideum som ikke lar seg visualisere i sin helhet. Det settes en submukosal injeksjon like oralt for lesjonen som løftes frem i synsfeltet uten tegn til ”non-lifting sign”. Lesjonen måler 10 mm. Man er usikker på om lesjonen kan være malign, men ettersom den er liten av størrelse og løfter fritt, fjernes den med slyngediatermi. Lokalisasjonen markeres så med 3 tatoveringer.



Bilde 1: Adenokarsinom.

Histologi viser adenokarsinom i tumor i rektosigmoidovergangen samt i den 10 mm store lesjonen i sigmoideum. Øvrige lesjoner er adenomer uten tegn til invasiv vekst.

Bilde 1 viser histologi av det 10 mm store adenokarsinomet som vokser ned til midtre submukosa og antas å være stadium T1 SM2. Det er frie reseksjonsrender, minste avstand til varmeskadet, dyp reseksjonskant er 1,0 mm.

Bilde 2 viser det endoskopiske bildet av lesjonen i sigmoideum slik det fremstår med NBI (narrow band imaging). Lesjonen er mørkere enn bakgrunnsepitelet. Overflaten er uten definert mønster. Det ses kar i lesjonen som er uorganiserte og avbrutte i områder. Disse funnene passer med NICE-klassifikasjon type 3-lesjon, hvilket er forenelig med adenokarsinom.

Dette tilfellet illustrerer at adenokarsinomer kan være små og vanskelig å få øye på og at NBI kan være et verdifullt hjelpemiddel for å skille mellom adenokarsinom og benigne adenomer.



Bilde 2: Lite adenokarsinom.

ERCP med papillotomi og steinekstraksjon hos en 6 uker gammel gutt

Tekst/foto : Vemund Paulsen og Lars Aabakken, Gastrolab, Ingegerd Aagenæs og Lise Heiberg, Radiologisk avdeling. Anniken Bjørnstad Østensen, Barnemedisinsk avd., OUS-RH.

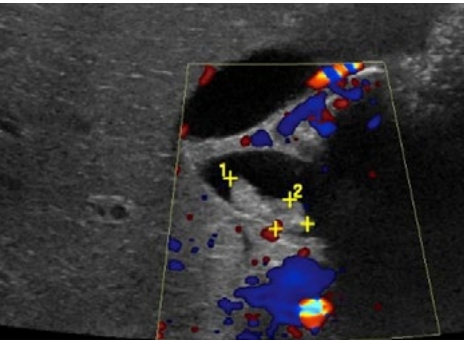
Pasienten er en 6 uker gammel gutt med ukomplisert svangerskapet og fødsel en uke før termin. Han hadde normal fødselsvekt og ingen kjent familiær sykdomsdisposisjon. Han var i fin form og spiste godt de første ukene. 5 uker gammel ble han innlagt på lokalsykehuset med ikterus og avfarget avføring. Ultralyd av lever og galleganger ved lokalsykehuset viste dilaterte galleganger og ga mistanke om steinsykdom. Han ble overflyttet Rikshospitalet for videre utredning og behandling.

Ved klinisk undersøkelse var det intet å bemerke utover lett ikterus, vekt 4178 g. Blodprøver viste total-bilirubin 76 µmol/L, konjugert bilirubin 68 µmol/L, galle syrer 64 µmol/L, GT 795 U/L, ALP 396 U/L, ASAT 48 U/L, ALAT 45 U/L, INR 1,0 og CRP 2,9 mg/L. Normale prøver for øvrig. Ultralyd (bilde 1) og MRCP (bilde 2) viste dilaterte intra- og ekstrahepatiske galleganger og ga mistanke om galledudge/-konkrementer i galleblæren og i choledochus. Det ble derfor utført ERCP. Undersøkelsen ble utført med et pediatrik duodenoskop fra Olympus og med minipapillotom. Papilleåpningen var som forventet diskret, men kanyleringen gikk greit, og guidewire gled lett opp i intrahepatiske ganger. Kolangiogrammet viste anatomisk normale, men generelt dilaterte ganger helt ned mot papillen og små fylningsdefekter distalt (bilde 3). Det ble utført papillotomi, og løse konkrementer kvitterte umiddelbart

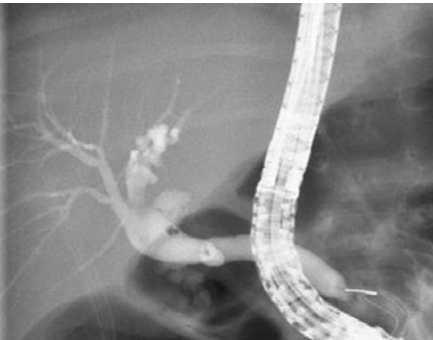
(bilde 4). Vi har ikke ekstraksjonsballong tilpasset endoskopet, men trakk en lett bøyd papillotom gjennom det ekstrahepatiske gangforløpet flere ganger hvorpå det tømte seg ytterligere konkrementer. Pasienten var subfebril etter prosedyren, CRP steg til 29 mg/L, og det ble gitt antibiotika i noen dager på mistanke om mild prosedyrerelatert kolangitt. Det tilkom ingen amylasestigning. Det videre forløpet var ukomplisert med rask og komplett normalisering av leverprøvene. Det ble ikke avdekket noen til grunnliggende årsak til gallegangskonkrementene.

ERCP hos spedbarn er en relativt etablert metode, men gjøres på et fåtall sentre. Indikasjonen er oftest diagnostisk avklaring av medfødte misdannelser som gallegangsatsresi og choledochuscyster, særlig der ikke-invasive undersøkelser er inkonklusive (1,2). Terapeutiske ERCP-prosedyrer gjøres sjelden hos oss på de aller minste, men vi ser av og til steinsykdom, som vist i denne kasuistikken.

Refereanser
1. Saito et al. Role of Pediatric Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in an Era Stressing Less-Invasive Imaging Modalities. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Aug;59(2):204-9
2. Aabakken et al. Utility of ERCP in neonatal and infant cholestasis, Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. June 2009, 19(3): 431-436



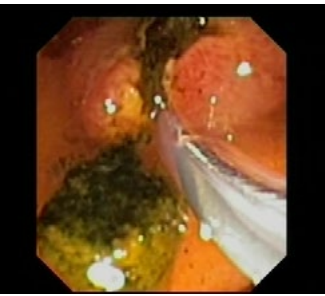
Bilde 1: Ultralyd med fremstilling av et 4 x 2 mm stort konkretment i Ductus hepaticus communis.



Bilde 3: ERCP. Kolangiogrammet viser vide ganger, men konkrementene fremkommer mindre tydelig enn på MRCP/ultralyd-bildene.



Bilde 2: MRCP viser dilaterte galleganger og fylningsdefekter (gul pil) i Ductus choledochus



Bilde 4: Endoskopisk bilde av papillotomisnittet og en gallestein ekstrahert til duodenum



Tekst: Vemund Paulsen.

Svar på bildequiz fra nr. 1/2015

Bilde 1 er fra øvre rektum til en middelaldrende mann med aterosklerotisk karsykdom som ble lagt inn akutt med magesmerter, brystmerter og sirkulasjonssvikt, deretter rektalblødning. Bildet viser blålig misfarget, ødematøs slimhinne, nekroser og ulcerasjoner. Simen Vatn (AHUS), Isaac Esife (Dede Klinikk) og Pham Khanh Do-Cong (Haukeland) foreslo alle helt korrekt at det her dreier seg iskemisk kolitt.



Bilde 1.

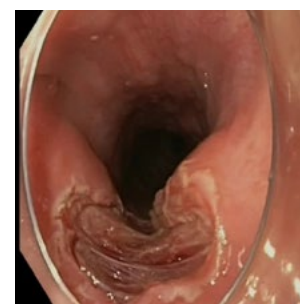
Dagens utfordring

Bilde 2 og 3 er fra øvre øsofagus til en eldre mann med langvarig dysfagi for mat og drikke. Bilde 2 før, og bilde 3 etter endoskopisk behandling med nålekniv. Tilstanden kan være lett å overse endoskopisk. Røntgen øsofagus kan være et nyttig supplement ved uforklart dysfagi og gir diagnosen. Redaksjonen ønsker seg også denne gang gode forslag til aktuell diagnose.

Send inn ditt forslag til: vemund.paulsen@ous-hf.no



Bilde 2.



Bilde 3.



Oversikt over nasjonale og internasjonale møter/kongresser 2015-2016

22st United European Gastroenterology Week (UEGW)
Wien, Østerrike
24.-28. oktober 2015
<https://www.ueg.eu/week/>

Euroson 2015
27th Congress of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB)
Aten, Hellas
6.-8. november 2015
<http://www.euroson2015.org/>

The Liver Meeting® 2015 (AASLD)
Hynes Convention Center, Boston, Massachusetts, USA
13.-17. november 2015
<http://www.aasld.org/livermeeting/Pages/default.aspx>

The annual SAGIM meeting 2015
"Scandinavian Association of Neurogastroenterology, Imaging and Motility"
November 2015
<http://www.sagim-gastro.dk/>

European Colorectal Congress Spotlight on the colon
1.-4. desember 2015
St.Gallen, Switzerland
www.colorectalsurgery.eu

Advances in IBD
Orlando, Florida, USA
10.-12. desember 2015

Norsk Selskap for Klinisk Ernæring (NSKE)
Norsk ernæringskonferanse og årsmøte: «Nytt om ernæring ved mage- og tarmsykdommer»
21. januar 2016
Oslo Kongressenter
<http://www.nske.no/>

SADE Kurs 2016
Stockholm
18.-22.januar 2016

Vintermøtet 2016
Radisson Hotel Lillehammer
4.-6.febr. 2016
<http://www.norskastro.no>

Canadian Digestive Disease Week (CDDW)
Montreal, (Canada)
26. februar – 29.februar 2016
<http://www.cag-acg.org/cddw>

Gut Microbiota for Health World Summit 2016
Miami, FL, USA
5.-6. mars 2016
<http://summit-registration.gutmicrobiotaforhealth.com/>

11th European Crohn's and Colitis Organisation Congress of Inflammatory Bowel Diseases 2016 (ECCO 2016)
Amsterdam
16.-19.mars, 2016
<https://www.ecco-ibd.eu/ecco16>



1-4 December 2015, St.Gallen, Switzerland

Spotlight on the Colon

www.colorectalsurgery.eu



Inflammatory Bowel Diseases

11th Congress og ECCO

March 16-19, 2016

www.ecco-ibd.eu/ecco16

Amsterdam

Gastro Update Europe 2016

3rd European Update Congress in Gastroenterology

Prague, 29–30 April 2016



Scientific Board

Peter Layer, Germany
Lars Lundell, Sweden
Jan Tack, Belgium
Guido Tytgat, Netherlands

www.gastro-update-europe.eu



Norsk Gastroenterologisk forening

Utllysning av midler fra
Norsk gastroenterologisk forenings forskningsfond

Utdelingen for 2015 vil fordeles mellom flere søkere.
Søker må være medlem av NGF.
Det kan søkes om støtte til drift, utstyr og lønnsmidler.

Søknadsfrist 1. januar 2016.

Tildeling offentliggjøres på NGFs vintermøte 2016

Det benyttes ikke skjema. Søknaden skal inneholde:

- 1) *Prosjektbeskrivelse (maks 2 sider)*
- 2) *CV for søker*
- 3) *Beskrivelse av forskningsgruppen (maks 1 side)*

Søkere uten doktorgrad må vedlegge anbefaling av veileder.

Søknaden m/vedlegg sendes elektronisk som 1 pdf-fil til fondets styreleder Arne Christian Mohn, Haugesund Sjukehus macmohn@hotmail.com. Søknader som er ufullstendige, overstiger angitt lengde, mangler angitte vedlegg eller blir innsendt etter fristen, behandles ikke.

Søknadsfrist 1. januar 2016



Humirastipendet

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.

Stipendkomitéens 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, finansierungsplan, fremdriftsplan og anbefaling fra prosjektansvarlig.

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

§5. Etter at prosjektet er gjennomført skal skriftlig redegjørelse sendes stipendkomiteen og 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 NGFs hjemmeside.

Søknadsfrist 1. november 2015

BGP Products as
Postboks 1
N-1330 Fornebu
Norway

Visit: Martin Linges vei 25
N-1364 Fornebu
Norway
e-mail: rolf.kjolstad@mylan.com

tel.: +47 913 16 761
Bank acct. 8397.11.03399
Org. no.: NO 914 158 877 MVA

MYLAN`s reise- og forskningsstipend for 2015 Statutter for BGP Products as - Stipend innen eksokrin pankreatologi

- I. En sum settes årlig til disposisjon av BGP Products as. For år 2015 utgjør denne summen NOK 25.000,-. Det er Norsk gastroenterologisk forening (NGF) som foretar utlysning av stipendet.
- II. Stipendet er tiltenkt spesialister innen fordøyelsessykdommer eller gastroenterologisk kirurgi, leger som er under en slik utdanning, eller leger som hovedsakelig arbeider med klinisk gastroenterologi. Stipendet skal anvendes til finansiering av forskning primært innen eksokrin pankreatologi, klinisk eller basalt.
- III. Stipendet vil bli annonsert i NGF-Nytt og på hjemmesiden
- IV. Skriftlig søknad skal inneholde curriculum vitae, beskrivelse av prosjektet, finansierungsplan, 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 2016, ellers går beløpet tilbake til giveren.
- VII. En skriftlig redegjørelse skal sendes NGF og BGP Products as innen et år.
- VIII. Under årsmøtet til NGF skal det kunngjøres hvem som er tildelt stipendet.
- IX. Etter godkjenning fra BGP Products as kan vedtektene endres.

Søknadsfrist 1. november 2015

NOCRE150014



Ipsen NET-stipend 2016

VEDTEKTER

- §1. NET-stipendet stilles til disposisjon av IPSEN. Stipendiet skal brukes til utdanning inom NET.
- §2. NET-stipendet annonseres av Norsk gastroenterologisk forening (NGF) pr e-post og på NGFs hjemmeside. Norsk gastroenterologisk forenings styre foretar utlysning og tildeling av NETstipendet. NGF styrets beslutning skal protokollføres og beslutningen kan ikke påankes.
- §3. NETstipendet er for 2016 på tilsammen 35.000 NOK og er tiltenkt to spesialister i gastroenterologi eller leger under spesialisering innen gastroenterologi med interesse nevroendokrine svulster. Skriftlig søknad skal inneholde curriculum vitae, fremdriftsplan og anbefaling fra søkers overordnede.
- §4. NET-stipendet må være brukt til utdanning inom NET ellers går beløpet tilbake til giveren.
- §5. Etter at 2016 utgang skal skriftlig redegjørelse sendes NGFs styre og rapporten vil legges ut på NGFs hjemmeside eller i NGF-nytt.
- §6. Kunngjøring av hvem som er tildelt reisestipend kunngjøres via NGF, i NGF-nytt og på NGFs hjemmeside.
- §7. Disse vedtektene kan endres etter godkjenning fra IPSEN.

Søknaden sendes som en samlet PDF-fil pr mail til NGF v/stipendansvarlig Reidar Fossmark; reidar.fossmark@ntnu.no

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
KISTA SCIENCE TOWER, FÄRÖGATAN 33
SE-164 51 KISTA
TELEPHONE: +46 (0)8 451 60 00, FAX: +46 (0)8 451 60 01
www.ipsen.com
VAT:SE556701310601



Søknadsfrist 1.november 2015



Reisestipend

VEDTEKTER

- §1. Stipendet stilles til disposisjon av Olympus Norge A.S. For 2015 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 NGFs hjemmeside
- §7. Disse vedtektene kan endres etter godkjenning fra Olympus Norge.

Søknadsfrist 1.november 2015



- Eneste orale budesonid for aktiv ulcerøs kolitt – en tablett (9 mg) daglig i inntil 8 uker
- Lokal frisetting i hele kolon¹
- Kombinerer kortikosteroid effekt med lav systemisk påvirkning¹⁻³
- På blåresept – refusjonskoder K51 og D94



- 1) Sandborn WJ et al. CORE I study. Gastroenterology 2012;143(5):1218-1226
- 2) Godkjent SPC
- 3) Travis SP et al. CORE II study. GUT 2014;63:433-441

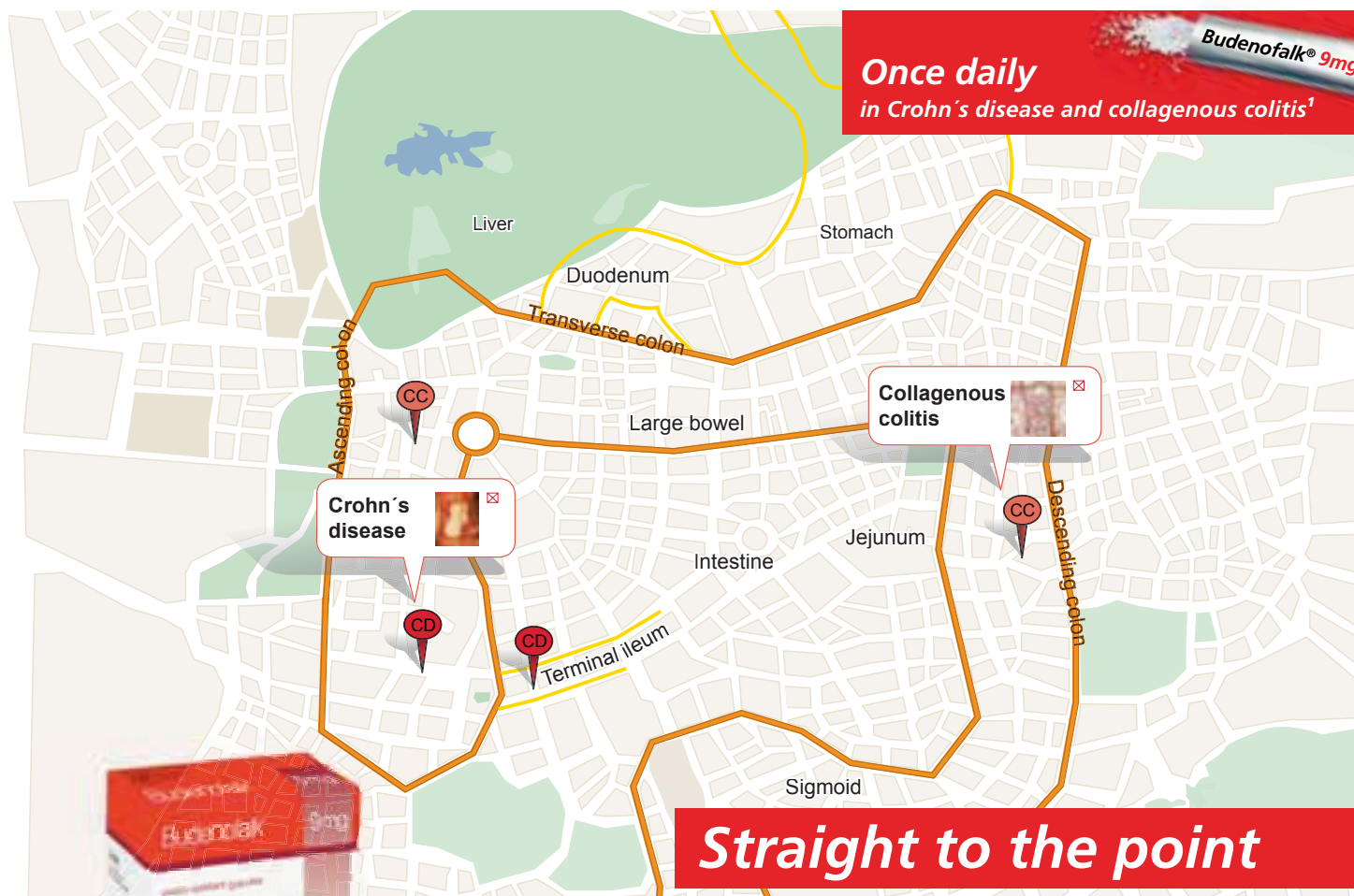
C Cortiment «Ferring Legemidler AS»
Kortikosteroid, lokaltvirkende.

DEPOTTABLETTER 9 mg: Hver depottablett inneholder: Budesonid 9 mg, soyalecitin (E 322), laktosemonohydrat, hjelpestoffer. Fargestoff: Titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** Induksjon av remisjon hos voksne med mild til moderat aktiv ulcerøs kolitt hvor behandling med 5-ASA ikke er tilstrekkelig. **Dosering: Voksne:** Anbefalt daglig dose er 1 tablett om morgenen i opptil 8 uker. Ved seponering kan gradvis dosereduksjon være fordelaktig. **Spesielle pasientgrupper:** Nedsatt lever-/nyrefunksjon: Ikke undersøkt. Forsiktighet bør utvises, og pasienten bør monitoreres. **Administrering:** Tas oralt om morgenen. Tas med eller uten mat. Bør svelges med et glass vann. Skal ikke tygges. Skal ikke deles eller knuses. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene, soya- eller jordnøttolje (peanøttolje). **Forsiktighetsregler:** Skal brukes med forsiktighet ved infeksjoner, hypertensjon, diabetes mellitus, osteoporose, magesår, glaukom eller katarakt, ved familiær diabetes eller familiær glaukom i anamnesen samt ved andre tilstander hvor bruk av glukokortikoider kan gi uønsket effekt. Nedsatt leverfunksjon kan påvirke elimineringen og gi høyere systemisk eksponering med mulige systemiske bivirkninger, inkl. glaukom. Bytte fra annen konvensjonell steroidbehandling kan gi symptomer som skyldes lavere systemisk steroidnivå ved bruk av Cortiment. Se SPC for ytterligere informasjon om generelle kortikosteroideffekter. Pasienten kan føle seg dårlig på en uspesifikk måte under seponering, f.eks. muskel- og leddsmerter. Utilstrekkelig kortikosteroid effekt bør mistenkes ved tretthet, hodepine, kvalme og oppkast, og midlertidig doseøkning av systemiske kortikosteroider kan være nødvendig. Inneholder laktose og bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, lapp-laktase-mangel eller glukose-galaktosemal-absorpsjon. Svimmelhet og fatigue kan tidvis forekomme, og forsiktighet bør utvises ved bilkjøring og betjening av maskiner. **Interaksjoner:** Samtidig bruk av potente CYP3A4-hemmere bør unngås da det kan gi økt systemisk budesonideksponering. Ved koadministrering bør tiden mellom behandlingene være så lang som mulig og en reduksjon av budesoniddosen kan vurderes. Lite trolig at budesonid hemmer andre CYP3A4-substrater, ettersom budesonid har lav affinitet til enzymet. Samtidig bruk av CYP3A4-induktorer kan gi redusert budesonideksponering, hvilket kan kreve doseøkning. Interaksjoner mellom kortikosteroider og hjerteglykosider (økt effekt grunnet redusert kaliumnivå) og diuretika (økt eliminasjon av kalium) kan utgjøre en signifikant risiko hos enkelte. Samtidig bruk av kolestyramin eller antacida kan gi redusert budesonidopptak, og legemidlene bør derfor tas med minst 2 timers mellomrom. I anbefalte doser påvirker ikke omeprazol farmakokinetikken til oral budesonid, mens cimetidin gir en svak, ikke klinisk signifikant effekt. Kortikosteroider har kjent immunologisk effekt, og samtidig administrering av budesonid vil trolig redusere immunresponsen på vaksiner. **Graviditet, amming og fertilitet:** Graviditet: Bør kun brukes dersom potensiell fordel oppveier potensiell risiko for fosteret. En stor mengde data fra inhalert budesonid indikerer ingen bivirkninger. Data fra oral bruk mangler, men biotilgjengeligheten etter oral administrering er lav. Dyrestudier med høy eksponering viser at kortikosteroider er skadelige. **Amming:** Utskilles i morsmelk i små mengder. Pga. rask clearance fra blod, er det på teoretisk grunnlag antatt at eksponering for barn som ammes er lav. Det finnes imidlertid ingen data. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. **Fertilitet:** Ingen humane data. Effekter hos rotte er ikke sett. **Bivirkninger:** Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Kvalme, øvre abdominalsmerter. Infeksjoner: Influensa, virusinfeksjon i øvre luftveier. Nevrologiske: Hodepine. Psykiske: Insomni, endret humør. Undersøkelser: Lavt blodkorsolinivå. Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100): Blodlymfie: Anemi. Endokrine: Cushingoid syndrom. Gastrointestinale: Abdominal distensjon, abdominalsmerter, diaré, dyspepsi. Hud: Akne. Muskel-skjelettsystemet: Smerter i ekstremitetene. Nevrologiske: Somnolens. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Hud: Prikitus. Øvrige: Fatigue, perifer ødem. For klasseeffekter av steroider, se SPC. **Overdosering/Forgiftning:** Pga. lav systemisk biotilgjengelighet forventes ingen akutt klinisk krise selv ved akutt overdose med veldig høye doser. Se Giftinformasjonens anbefalinger for budesonid. **Egenskaper:** Virkningsmekanisme: Nøyaktig virkningsmekanisme ved ulcerøs kolitt er ikke fullstendig forstått. Generelt hemmer budesonid flere inflammatoriske prosesser, inkl. cytokinproduksjon, inflammatorisk celleaktivering og ekspresjon av adhesjonsmolekyler på endotel- og epitelceller. Legemiddel-formen sørger for frigjøring i kontrollert hastighet gjennom hele kolon for lokal effekt. **Absorpsjon:** Systemisk biotilgjengelighet er ca. 10%. C_{max}: Ca. 1,3-1,8 mg/ml. T_{max}: 13-14 timer. **Proteinbinding:** Ca. 85-90%. **Fordeling:** V_d: Ca. 3 liter/kg. **Metabolisme:** I lever til metabolitter med lav glukokortikoid aktivitet (<1% av aktiviteten til budesonid). **Utskillelse:** Elimineringshastigheten er begrenset av absorpsjonen. Høy systemisk clearance (ca. 1,2 liter/minutt). **Pakninger og priser pr. august 2015:** 30 stk. (blisten) kr 971,60. **Refusjon:** Refusjonsberettiget bruk: For induksjon av remisjon hos voksne med mild til moderat aktiv UC hvor behandling med 5-ASA ikke er tilstrekkelig. **Refusjonskode:** ICPC: D94 Kroniske enteritt/ulcerøs kolitt (-). ICD: K51 Ulcerøs kolitt (-). For fullstendig preparatomtale (SPC), se www.legemiddelverket.no

ATC-nr.: A07E A06



Ferring Legemidler AS
Postboks 4445 Nydalen, 0403 Oslo. Tlf. 22 02 08 80
www.lbd.as



Budesonide Budenofalk® 9mg Granules

Targeted steroid efficacy
with less side effects^{2,3}

Fruity lemon flavour

Budenofalk «Dr. Falk»
C Kortikosteroid.

T ENTEROGRANULAT 9 mg: Hver dosepose inneh.: Budesonid 9 mg, sukrose 828 mg, laktosemonohydrat 36 mg, sorbitol (E 420) 900 mg, hjelpestoffer. Sitronsmak. **Indikasjoner:** Induksjon av remisjon hos pasienter med mild til moderat aktiv Crohns sykdom i ileum og/eller colon ascendens. Induksjon av remisjon hos pasienter med aktiv kollagen kolitt. **Dosering: Voksne >18 år:** 1 dosepose 1 gang daglig. Behandlingsvarighet bør begrenses til 8 uker. Behandlingen bør ikke avbrytes brått. På slutten av behandlingen bør preparatet gis med forlengede doseringsintervaller, dvs. annenhver dag i opptil 2 uker. Etterpå kan behandlingen stoppes. **Spesielle pasientgrupper:** **Nedsatt leverfunksjon:** Ingen spesielle doseanbefalinger, pga. begrenset informasjon. **Nedsatt nyrefunksjon:** Ingen spesielle doseanbefalinger. **Barn og ungdom <18 år:** Bør ikke brukes pga. utilstrekkelig erfaring. **Administrering:** Innholdet i 1 dosepose inntas oralt om morgenen ca. 1/2 time før frokost. Granulene plasseres på tungen og svelges hele sammen med rikelig væske (et glass vann). Samtidig inntak av grapefruktjuice skal unngås. Granulene skal ikke tygges eller knuses da for tidlig oppløsning kan påvirke fordelingen i tarmen på en uforutsigbar måte. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Levercirrhose. **Forsiktighetsregler:** Lavere systemiske steroidnivåer enn ved konvensjonell oral steroidbehandling. Bytte fra annen steroidbehandling kan gi symptomer pga. endrede systemiske steroidnivåer. Forsiktighet skal utvises ved tuberkulose, hypertensjon, diabetes mellitus, osteoporose, magesår, glaukom, katarakt, familiehistorie med diabetes eller glaukom, eller andre tilstander som kan gi uønskede effekter. Positive effekter ved ekstraintestinale symptomer (i øyne, hud, ledd) kan ikke forventes pga. lokal virkningsmekanisme. Systemiske effekter som Cushings syndrom, adrenal suppresjon, vekstretardasjon, nedsatt benmineralitet, katarakt, glaukom og svært sjeldne tilfeller av psykiatriske/atferdsmessige forstyrrelser kan forekomme, særlig ved høye doser over lang tid. Suppresjon av inflammatorisk respons og immunfunksjoner gir økt følsomhet overfor infeksjoner og alvorlighetsgrad av disse. Risiko for svekkelse pga. bakterielle infeksjoner, virusinfeksjoner, sopp og amøbiske infeksjoner bør vurderes nøye. Klinisk bilde kan være atypisk, alvorlige infeksjoner som septikemi og tuberkulose kan maskeres og nå et avansert stadium før de oppdages. Vannkopper kan være dødelig hos immun-supprimerte. Uten tidligere påviste vannkopper, tilrådes pasienter å unngå nær kontakt med vannkopper eller herpes zoster. Ved ev. eksponering, bør de oppsøke medisinsk hjelp. Dersom pasienten er et barn, må foreldrene få rådene som er nevnt ovenfor. Passiv immunisering med varicella zoster immunoglobulin (VZIG) er nødvendig for eksponerte ikke-immuniserte pasienter som får systemiske kortikosteroider eller som har brukt dette i løpet av de 3 siste måneder. VZIG gis innen 10 dager etter eksponering for vannkopper. Dersom vannkopppdiagnosen bekreftes, kreves umiddelbar spesialistbehandling. Kortikosteroider skal ikke seponeres, dosen må kanskje økes. Pasienter med nedsatt immunitet som har vært i kontakt med meslinger skal, hvis mulig, få normale immunoglobuliner så snart som mulig etter eksponering. Levende vaksiner gis ikke ved kontinuerlig bruk av kortikosteroider. Antistoffrespons på andre vaksiner kan bli redusert. Økt systemisk tilgjengelighet av budesonid ved alvorlig nedsatt leverfunksjon er forventet. Kortikosteroider kan gi suppresjon av HPA-aksen og redusert respons på stress. Ved kirurgi eller andre stressituasjoner anbefales tilleggssbehandling med systemiske glukokortikoider. Forverring eller tilbakevendende ekstraintestinale manifestasjoner (særlig hud og ledd) kan forekomme ved bytte fra systemisk virkende glukokortikosteroider til lokalt virkende budesonid. Inneholder laktose, sukrose og sorbitol. Ved sjeldne, arvelige problemer knyttet til galak-

tose- eller fruktoseintoleranse, glukose-galaktosemalabsorpsjon, sukrase-isomaltasemangel, lapp-laktasemangel eller kongenital laktase-mangel bør bruk unngås. Kan gi positivt resultat i dopingtest. **Interaksjoner:** Effekten av hjerteglykosider kan potenseres av kaliummangel. Utskillelsen av kalium kan øke ved samtidig bruk av diuretika. Samtidig bruk av ketokonazol kan gi økt plasmakonsentrasjon av budesonid, og denne kombinasjonen bør unngås. Andre potente CYP 3A4-hemmere (f.eks. ritonavir, itraconazol, klaritromycin, grapefruktjuice) vil sannsynligvis gi økt plasmakonsentrasjon av budesonid, og samtidig inntak bør derfor unngås. Karbamazepin og rifampicin, som inducerer CYP 3A4, kan redusere systemisk og lokal eksponering av budesonid. Justering av budesoniddosen kan være nødvendig. Substanser som metaboliseres av CYP 3A4 kan gi økt plasmakonsentrasjon av budesonid dersom konkurrerende substans har sterkere affinitet til CYP 3A4. Hvis budesonid binder seg sterkest til CYP 3A4, kan konkurrerende substans øke i plasma. Dose-tilpasning/reduksjon av konkurrerende substans kan være nødvendig. Økte plasmakonsentrasjoner og forsterkede effekter av kortikosteroider kan forekomme ved inntak av østrogen/p-piller, men er ikke sett med kombinasjonspiller med lavdose østrogen. Potensielle interaksjoner med steroidbindende syntetiske resiner (f.eks. kolestyramin) og antacida kan ikke utelukkes. Slike preparater skal ikke gis samtidig, men med minst 2 timers mellomrom pga. mulig nedsatt effekt. **Graviditet, amming og fertilitet:** **Graviditet:** Bør unngås under graviditet med mindre det er strengt nødvendig. Få data vedrørende oral bruk. Bruk av inhalert budesonid indikerer ikke uønskede effekter, men maks. plasmakonsentrasjon forventes å være høyere ved bruk av enterogranulat. Unormal fosterutvikling er vist hos drektige dyr. **Amming:** Skilles ut i morsmelk. Kun liten effekt på barnet som ammes forventes ved terapeutiske doser. **Nytte/risiko for barn/mor** bør vurderes før beslutning tas om amming skal opphøre eller om behandling skal avsluttes/avstås fra. **Fertilitet:** Ingen humane data. Fertilitet ikke påvirket i dyrestudier. **Bivirkninger:** Typiske bivirkninger for systemiske glukokortikosteroider kan oppstå. Slike bivirkninger er avhengige av dosering, behandlingsperiode, samtidig eller tidligere behandling med andre glukokortikosteroider og individuell følsomhet. **Vanlige (≥1/100 til <1/10):** Hud: Allergisk eksantem, petekier, ekkytose, steroidakne, forsinket sårtilheling, kontaktdermatitt. Immunsystemet: Økt infeksjonsrisiko. Muskel-skjelettsystemet: Muskel- og leddsmerte, muskelsvakhet, osteoporose. Nevrologiske: Hodpine. Psykiske: Depresjon, irritasjon, eufori. Stoffskifte/emnering: Cushings syndrom: Måneansikt, overvekt i torso, nedsatt glukosetoleranse, diabetes mellitus, hypertensjon, saltretensjon med ødemdannelse, økt utskillelse av kalium, inaktive eller atrofierte binyrer, røde striper, steroidakne, forstyrrelser av utskillelse av kjønnsormoner (f.eks. amenoré, hirsutisme, impotens). **Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent:** Gastrointestinale: Ubehag i magen, mage-/duodenalsår, pankreatitt, forstoppelse. Hjerte/kar: Økt tromboseisiko, vaskulitt (abstinenssymptomer etter langtidsbehandling). Muskel-skjelettsystemet: Aseptisk bennekrose (lårben og hode på overarmsben). Nevrologiske: Pseudotumor cerebri, inkl. papillødem hos ungdom. Psykiske: Ulike psykiiske/atferdsmessige forstyrrelser. Stoffskifte/emnering: Vekstretardasjon hos barn. Øye: Glaukom, katarakt. Øvrige: Tretthet, sykdomsfølelse. **Overdosering/For-gifting:** Ingen kjente tilfeller. Se Giftinformasjonens anbefalinger for glukokortikoider H02A B. **Pakninger og priser:** 30 stk. (doseposer) 727,50. **Refusjonsberettiget bruk:** Induksjon av remisjon hos pasienter med mild til moderat aktiv Crohns sykdom i ileum og/eller colon ascendens. Refusjonskoder: JCP, kode D94, Kronisk enteritt/ulcerøs kolitt. ICD, kode K50 Crohns sykdom.

Sist endret: 19.12.2014