

Tema:
Fatigue
s. 8





The gold standard in diagnosing Bile Acid Diarrhoea (BAD)¹

SeHCAT test remains the clinical gold standard in diagnosing BAD

- A review article published by Gastroenterologists at Sahlgrenska University Hospital (Sweden) concludes: *BAD is common, and likely under-diagnosed. BAD should be considered relatively early in the differential diagnosis of chronic diarrhoea.*¹
- A pathway from Coventry University Hospital (UK) shows SeHCAT testing featuring early in the investigatory pathway in younger patients with normal faecal calprotectin.²

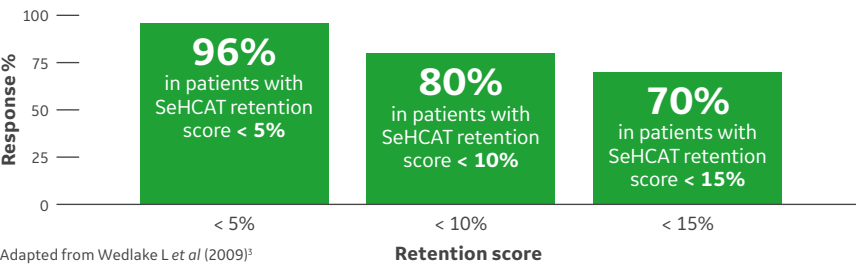
The types of bile acid diarrhoea¹

Diarrhoea caused by bile acids has historically been referred to as bile acid malabsorption; this description is, however, not entirely correct.

- **Type 1: bile acid malabsorption. In ileal disease,** there is true malabsorption of bile acids. This was the original mechanism to be identified, and was initially referred to as cholerheic enteropathy.
- **Type 2: idiopathic bile acid diarrhoea,** discovered in the 1970s and termed “**idiopathic bile acid catharsis**”. Now known to be associated with **defective feedback inhibition** instead of malabsorbtion. This type is also known to be highly represented in patients with diarrhoea predominant irritable bowel syndrome (IBS-D).
- **Type 3: bile acid-induced diarrhoea** in association with **other** gastro-intestinal pathology which may or may not contribute to its pathogenesis, most prominently postcholecystectomy and in combination with microscopic colitis.

Studies have shown there is a relationship between the severity of the SeHCAT retention and the response to therapy³

Response to therapy in relation to SeHCAT retention score



Contact Thomas for further information on SeHCAT and availability in your local area.
Thomas Edøy, Sales Manager, GE Healthcare AS
© 901 08 030 / thomas.edoy@ge.com

References:

1. Mottacki N, Simrén M, Bajor A *et al*. Alliment Pharmacol Ther 2016; 43 (8): 884-98.
2. Arasaradnam RP, Cullis J, Nwokolo C *et al*. Nuclear Medicine Communications 2012; 33: 449-51.
3. Wedlake L, A'hern R, Russell D *et al*. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30 (7): 707-17.

© 2016 General Electric Company.
GE, the GE Monogram and SeHCAT are trademarks of General Electric Company.
09-2016 JB40229NO/OS



SeHCAT™ kapsler (tauroselchol(⁷⁵Se)syre)

(Vennligst konsulter den fullstendige engelske preparatomtalen (SPC) før bruk). **SAMMENSETNING** Tauroselchol(⁷⁵Se)syre med aktivitet 370 kBq ved referansetidspunktet. Hver kapsel inneholder mindre enn 0,1 mg tauroselcholsyre. **INDIKASJONER** Brukes ved undersøkelse av malabsorpsjon av gallesyre og måling av tap fra gallesyre-pool. Kan også brukes ved vurdering av ileumfunksjon, ved undersøkelse av inflammatorisk tarmsykdom og kronisk diaré samt ved studier av enterohepatisk sirkulasjon. **DOSERING OG ADMINISTRASJONSMÅTE** Normal dose for voksne og eldre er oral administrasjon av en kapsel. Hvis preparatet skal administreres til barn, brukes samme dose som til voksne. Det finnes ingen oseringsform eller klinisk erfaring med bruk av produktet til barn. Risiko og fordeler må derfor vurderes nøye før produktet gis til barn, spesielt fordi bruk av en fast dose resulterer i en økt effektiv dose-ekvivalent hos barn.Ved nedsatt leverfunksjon må dosen vurderes nøye siden det er muligheter for en økt strålingseksponering hos disse pasientene. For å lette passasjen av kapselen over i magesekken, anbefales at pasienten drikker 15 ml vann før, under og etter inntak av kapselen. Pasienten skal sitte eller stå ved administreringen. **KONTRAINDIKASJONER** Hypersensitivitet mot virkestoffet eller noen av hjelpestoffene. **ADVARSLER OG FORSIKTIGHETS-** **REGLER** Ved overømfintlighet- eller anafylaktisk reaksjon skal administrasjonen av legemidlet stanses omgående. Intravenøs behandling igangsettes om nødvendig. Legemidler og utstyr til resuscitering (f.eks. endotrakealslange og respirator) skal være lett tilgjengelig. Forsiktighet må utvises ved administrering av SeHCAT til pasienter med alvorlig leverinsuffisiens eller obstruksjon av galleganger ettersom stråledosen til leveren økes signifikant i slike til tilfeller. Individuell nytte / risiko-vurdering: For hver pasient må eksponering for ioniserende stråling vurderes i forhold til forventet nytte for pasienten. Den administrerte radioaktiviteten må i hvert tilfelle være slik at stråledosen blir så lav som mulig vurdert opp mot behovet for å oppnå det ønskede diagnostiske resultat. Nedsatt leverfunksjon: En nøye vurdering av forholdet mellom nytte og risiko er påkrevd hos disse pasientene siden en økt eksponering for radioaktivitet er mulig. Pediatrisk populasjon: Ingen data er tilgjengelig. En nøye vurdering av indikasjon er nødvendig siden den effektive dose pr. MBq er høyere enn for voksne. Pasienten bør være godt hydrert før undersøkelsen og oppfordres til å late vannet så hyppig som mulig i løpet av de første timene etterpå for å redusere strålingen. Produkter inneholder 3,01 mmol (71,04 mg) natrium pr. kapsel. Dette må tas hensyn til for pasienter på kontrollert natriumdiett. **Generell advarsel** Radiofarmasøytiske legemidler skal mottas, brukes og administreres av autorisert personell i en egnet klinisk setting. Mottak, oppbevaring, bruk, overføring og kassering må skje i henhold til bestemmelser og/eller aktuelle lisenser fra kompetente offentlige organer. Radiofarmasøytiske legemidler må tilberedes slik at både sikkerhet mht. stråling og farmasøytisk kvalitet ivaretas. Egnede forholdsregler mht. aseptiske forhold må tas. Hvis produktets integritet på noe tidspunkt i tilberedningsprosessen er kompromittert, skal det ikke benyttes. Administrasjon skal utføres på en måte som både minimerer risikoen for kontaminering av produktet og strålingseksponering overfor operatøren. Tilstrekkelig skjerming er obligatorisk. Administrasjonen av radiofarmasøytiske legemidler medfører risiko for andre personer fra ekstern stråling eller forurensning fra urinsøl, oppkast osv. Forholdsregler mht. strålevern må tas i samsvar med nasjonalt regelverk. Ikke anvendt legemiddel, samt avfall, bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. **INTERAKSJONER** Ingen interaksjonsstudier er utført og ingen interaksjoner med andre legemidler er hittil rapportert. **GRAVIDITET OG AMMING** Fertile kvinner: Når administrasjon av radiofarmaka til en kvinne i fertil alder er planlagt, er det viktig å fastslå hvorvidt hun er gravid. Enhver kvinne som har hoppet over en menstruasjon skal antas å være gravid inntil annet er fastslått. Dersom det er tvil om hennes mulige graviditet (dersom kvinnen har hoppet over en menstruasjon, dersom menstruasjonen er uregelmessig osv.), skal alternative teknikker som ikke bruker ioniserende stråling (om tilgjengelig) tilbys pasienten. Det finnes ingen opplysninger om bruk av produktet under graviditet. Reproduksjonsstudier på dyr er ikke utført. Nukleærmedisinske undersøkelser av gravide kvinner medfører stråledoser til fosteret. Kun nødvendige undersøkelser må derfor utføres under svangerskapet, når den sannsynlige nytteverdien langt overstiger risikoen påført mor og foster. Før radioaktive legemidler gis til ammende mødre skal man vurdere å utsette administrasjon av radionuklider inntil mor har sluttet å amme, og hva som er det mest hensiktsmessige valg av radiofarmaka, med tanke på utskillelsen av aktivitet i morsmelk. Dersom administrasjonen anses nødvendig, må amming avbrytes og morsmelken kastes ca. 3-4 timer etter inntak av SeHCAT, før ammingen kan gjenopptas. **BILKJØRING OG BRUK AV MASKINER** Ingen studier av påvirkning av evnen til å kjøre bil er utført. **BIVIRKNINGER** Bivirkninger av tauroselchol(⁷⁵Se)syre er sjeldne. Enkelte tilfeller av mulige allergiske reaksjoner er rapportert etter bruk av produktet, men kausalitet er ikke endelig klarlagt. Eksponering for ioniserende stråling innebærer risiko for induksjon av kreft og mulighet for utvikling av arvelige defekter. Siden den effektive dosen er 0,26 mSv når den maksimale anbefalte aktiviteten på 370 kBq administreres, er sannsynligheten for at disse bivirkningene forekommer forventet å være lav. Hypersensitivitets reaksjoner er rapportert (ukjent frekvens). Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema. **DOSIMETRI** Effektiv dose (ED) for en frisk voksen person etter administrasjon av en 370kBq kapsel, vil vanligvis være 0.26mSv. **OVERDOSE-RING** Overdosering anses som lite sannsynlig siden produktet administreres oralt i form av en kapsel under kontrollerte kliniske betingelser. Hvis overdosering likevel skulle skje, kjennes ingen prosedyrer som kan øke eliminering av aktivitet fra kroppen. **PAKNING** 1 kapsel. **RESEPTGRUPPE C, INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN** GE Healthcare Limited, Little Chalfont, Bucks HP7 9NA, Storbritannia. **MTnr.:** 8321. **Dato for revisjon av tekst:** Juni 2016.

Leder
Birgitte Seip
Gastroenterologisk seksjon
Sykehuset i Vestfold, Tønsberg
seip@sv.no

Nestleder
Øyvind Holme
Gastroenterologisk seksjon
Sørlandet Sykehus HF, Kr.sand
Oyvind.holme@sshf.no

Kasserer
Kay-Martin Johnsen
Gastromedisinsk avdeling
Universitetssykehuset Nord-Norge
Kay-martin.johnsen@unn.no

Sekretær
Christine Slinning
Avdeling for mage- og tarmsykdommer
Helse Møre og Romsdal, Ålesund
christine.slinning@helse-mr.no

Styremedlemmer:
Margit Brottveit
Gastromedisinsk avdeling
Oslo Universitetssykehus, Ullevål
margit.brottveit@gmail.com

Kristine Wiencke,
Seksjon for Fordøyelsessykdommer
Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet
kristine.wiencke@ous-hf.no

Redaktør:
Georg Dimcevski
Haukeland Universitetssykehus
georg.dimcevski@helse-bergen.no

Redaksjonskomité:
Roald Flesland Havre
Haukeland Universitetssykehus
roald.flesland.havre@helse-bergen.no

Kim Nylund
Haukeland Universitetssykehus
kim.nylund@helse-bergen.no

Renée Fjellanger
Haukeland Universitetssykehus
renee.fjellanger@helse-bergen.no

NGFs hjemmeside:
www.norskgastro.no
Kontakt:
Margit Brottveit
Hans Wasmuth

NGF-nyttts hjemmeside:
www.gastroenterologen.no

Forsideillustrasjon:
Vegard Vavik

Layout, annonsesalg og produksjon:
Cox Oslo AS
www.cox.no

INNHold

5 Redaktørens hjørne
7 Lederen

Tema: Fatigue
8 Cøliaki og fatigue – en vanlig kombinasjon
12 Fatigue – en plagsom følgesvenn ved inflammatorisk tarmsykdom
14 Irritabel tarm og fatigue
18 Fatigue ved autoimmune leversykdommer

Nytt fra fagmiljøene
22 FALK symposium 2018
26 Behovsdrevet innovasjon for pasienter med IBS i Norge.
27 NGF-nytt på nytt
28 Frivillig kveldspoliklinikk - En kilde til Fatigue?
30 Lav FODMAP-diett for pasienter med stråleskadet tarm
33 «Marginalia»
36 Nye behandlingsalternativer i hepatologien
– Referat fra Nasjonalt levermøte 2018
39 Khat-tygging øker risikoen for å utvikle kronisk leversykdom
41 Screening mot tarmkreft skal innføres fra 2019. Fagmiljøene har et stort behov for informasjon om det kommende screeningprogrammet.
42 Gastronet: Nasjonalt medisinsk kvalitetsregister

Faste spalter
43 Blinksuddet: Morbus Osler
46 Pauls hjørne: Elefanten i rommet
52 Norge Rundt: Gastroseksjonen ved Drammen Sykehus
55 Bilde quiz
56 Snublefot: Verdens mest effektive slankeoperasjon
58 Møter og konferanser

62 **Stipender**

58 **Møter og konferanser**



s. 48: Kveldspoliklinikk omfang og avlønning



s. 41: Tarmscreening



s. 52: Norge Rundt: Drammen



OLYMPUS ESG-300

Real Power - Just got smart.

I utviklingen av ESG-300 har Olympus produsert et produkt som er dedikert til endoskopistenes behov, ved å overkomme kompleksiteten som forbindes med multifunksjonsgeneratorer fokuserer ESG-300 på å gi en enkel, sikker og smart kilde til energi.

Argon Plasma Probe

- Ny Argon Plasma enhet, APU-300
- SmartArgon modus måler avstand til vevet og justerer effekten automatisk
- Utvalg av prober: lateral, aksial og lateral

➔ www.olympus.eu/ESG300



Argon Plasma probe

KJÆRE LESERE

Velkommen til sommerutgaven av NGF-nytt.

Vegard Vavik, nok en lege (nesten cardiolog) som er begavet med gode tegneferdigheter, har bidratt til forsidebildet.

De fleste av oss ønsker seg drømmetemperaturer i sommer. Det er imidlertid en gruppe mennesker som ikke lar seg rive med i hektisk aktivitet gjennom den lyse årstiden, men fortsetter å føle seg sliten og trøtt akkurat som resten av året. Denne gruppen mennesker blir i dette nummeret brakt frem i lyset. Begrepet fatigue står for en spesiell gruppe lidelser som ofte blir bagatellisert – og til og med neglisjert.

Knut Lundin åpner for årets tema der han beskriver mekanismene for fatigue ved cøliaki og sammenhengen mellom tarmskade og kliniske tegn. Tore Grimstad belyser tretthet, energimangel og utmattelse ved inflammatorisk tarmsykdom. Trygve Hausken tar seg av irritabel tarm, en flyktig og vanskelig sykdom som kan gi en betydelig redusert livskvalitet. Til sist men ikke minst så beskriver Mette Vesterhus fatigue ved autoimmune leversykdommer.

Denne utgaven er fyldig og preget av mange innlegg fra de ulike fagmiljøene.

Camilla Bondevik rapporterer fra FALKS IBD symposium i Lisboa. Birgitte Berentsen informerer om IBS-skolen. Øyvind Holme lur på om «frivillig» kveldspoliklinikk bidrar til fatigue. I tillegg, informerer han oss om innføring av screening mot tarmkreft.

Trine Larsen undersøker om Lav-FODMAP ved stråleskadet tarm kan ha symptomlindrende effekt og dermed bedre livskvalitet.

Hvis noen lur på hva ordet zookori (gr. ζῴον $\times$ ωρῶν) betyr, så vil jeg anbefale at man leser Jørgen Valør sitt innlegg.

I spalten «Norge Rundt» besøker vi Drammen, et allsidig akuttssykehus med varierende navn i Vestre Viken helseforetak. Paul forteller om et eventyr, en fabel, om å lete etter sin identitet. Mer om dette kan du lese under Pauls hjørne.

Et fyldig referat er sendt inn av Interessegruppen for leversykdommer. Stian MS Orlien presenterer en plante (Catha edulis) som dyrkes i stor stil, både her og der. Den kan brukes både til hverdag og fest.

Gert Huppertz-Hauss gir oss innblikk i de publiserte koloskopieresultater i Gastronet for 2017, der over 25.000 polikliniske koloskopier har blitt registrert i Gastronet i 2017.

Legg også merke til annonsering av kurs, kongresser og nasjonale møter som for eksempel IBS-skolen, IBD Nordic konferanse, Kolorektal kurs i Kristiansand, FALK symposiet 2018, Nordic EUS i Bergen og Ullevål endoscopy workshop.

Jeg vil til slutt sende en stor takk til alle dem som har svart på våre ofte litt masete forespørsler, samt de som selv har tatt kontakt med oss slik at vi slipper å mase. Det er fantastisk at det er så mange som ønsker å bidra og på denne måten beriker oss andre med sin kunnskap.

Georg Dimcevski

Leverandør av utstyr til gastroenterologi

Neste generasjons fleksible endoskop fra Fujifilm

ELUXEO™
BLI-EQUIPPED

NEW LIGHT. MORE SIGHT.

NEW SCIENTIFIC PORTAL:
www.bli.eu

It is time for the next generation of endoscopy systems. Fujifilm's innovative 4-LED Multi Light™ technology supports advancing the standards of endoscopic imaging. Meeting clinical needs, the new BLI observation mode and the Multi Zoom function provide improved visualisation and enhanced characterisation. Discover the new **ELUXEO™** system with G7 grip, designed for optimised handling in daily practice.

FUJIFILM

Lykke, fritid og fritidspoliklinikk

«Hva er lykke? Gå på en gressgrodd setervei – i tynne, tynne sommerklær, – klø sine ferske myggstikk – med doven ettertenksomhet – og være ung og meget rik ...»

Resten av diktet til Inger Hagerup kan du lese i boken «Ren poesi». Og det passer så fint nå. For det er vår, sol, varmt og tid for lykke. Dugnadsånden sprer seg over det ganske land. Vi selger pølser på fotballcuper og steker vafler i håndballhallen. En del har sikkert slengt seg på plogge-bølgen. Litt slitsomt i en travel hverdag, men meningsfylt og sosialt.

Like sikkert som dugnadene, kommer forespørsler om «Fritidspoliklinikk». Sommertid er fristruddtid i det ganske land. Vi vet at det skal innføres screening i 2019. Selv om volumet ikke øker drastisk det første året (ca.10 %), så er det små lass på toppen som kan velte en allerede overbelastet drift.

I Helse Sør-Øst er det i Norsk pasientregister registrert store forskjeller i antall koloskopier per 1000 innbyggere. I 2017 ble det registrert i gjennomsnitt et forbruk på 14 koloskopier per 1000 innbyggere, med en variasjon fra 11.0 til 23.4 mellom fylkene. I fagutvalget for gastro-medisin og gastrokirurgi i Helse Sør-Øst diskuteres tallene, for hva er egentlig rett nivå? Diskusjonen om

tallene og tiltakene er det viktig at fagmiljøet mener noe om. Svarene man kommer frem til vil legge føringer for hvordan driften planlegges fremover.

Du synes sikkert også at det er meningsfylt å ta i et tak for pasientene våre og strekker deg langt i hverdagen. Som svarene i spørreundersøkelsen om «fritidspoliklinikk» viser, så er det mange som jobber mye i fritiden sin. Mange trives med det, men forebygging av fristrudd krever god struktur og planlegging på et overordnet nivå i god tid. Det er et systemansvar. «Fritidspoliklinikk» satt i system kan ikke være løsningen på dette. For å være gode leger for pasientene våre i mange år trenger vi tid til «å gå på gressgrodde seterveier, i tynne sommerklær og klø på våre myggstikk» eller gjøre andre ting som gir balanse i livet.

Ta gjerne kontakt hvis du har tanker eller idéer som du ønsker at vi i styret skal jobbe videre med. Men først og fremst på denne tiden: Nyt sommeren, ferietiden og de lange lyse dagene.

Hilsen Birgitte

NGF-leder (bseip@online.no)



CØLIAKI OG FATIGUE – EN VANLIG KOMBINASJON

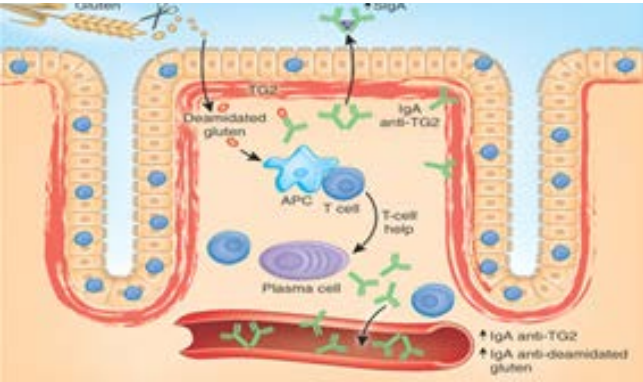
Knut E. A. Lundin, professor dr. med., overlege K.G. Jebsen Senter for Cøliakiforskning, Universitetet i Oslo og Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet
Lars-Petter Jelsness-Jørgensen, professor ph.d, seniorforsker Høgskolen i Østfold, Gastromedisinsk avdeling – Sykehuset Østfold
Tomm Bernklev, professor dr. philos., forskningssjef Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo og Sykehuset i Vestfold HF



Fatigue er et vanlig klinisk problem hos pasienter med ubehandlet cøliaki – men som ofte over-sees. Vi diskuterer her mekanismene for cøliaki og sammenhengen mellom tarmskade og kliniske tegn.

Mekanisme for cøliaki

Cøliaki er nok den immunsykdommen vi kjenner i størst detalj. Mye av den kunnskapen er kommet fra forskning i Oslo i forskningsgruppen under ledelse av professor Ludvig M. Sollid (1). Vi vet mye om hva som skjer i immunsystemet i tarmen hos de som har cøliaki, men vi vet ikke så mye om hvorfor dette begynner å skje.



Denne figuren er hentet fra 2009 (2). Den viser hvordan gluten brytes ned av enzymer, men her vet vi at tarmen ikke klarer å bryte ned gluten fullstendig. Dermed er det ganske lange «biter» (peptider – kjeder av aminosyrer) som kommer inn i tarm-veggen. Gluten er spesielt motstandsdyktig mot den naturlige nedbrytingen av maten, og det er nok grunnen til at gluten, og ingen andre proteiner, kan gi cøliaki (3). Gluten tas opp i tarmen og endres av et enzym i tarmen som heter «transglutaminase 2» (TG2). Disse endrede gluten-fragmentene stimulerer immun-systemet hos de som har cøliaki. Alt dette er funn som er gjort i Oslo. Man skal spesielt nevne Øyvind Molberg som i 1998 beskrev at TG2 endrer gluten på denne måten (4). Immunresponsen ved cøliaki styres av T celle-reseptor (TCR)

$\alpha/\beta+$, CD4+ T celler i lamina propria. De gjenkjenner gluten-fragmenter når disse presenteres av HLA-DQ2 eller HLA-DQ8 (1, 5, 6). Men det er mange andre celler som er involvert. I epitelet er det stor tetthet av intra-epitelliale lymfocytter, disse er delvis TCR $\alpha/\beta+$, CD8+, delvis TCR $\gamma/\delta+$, CD8- og NK celle lignende. Det er usikkert hva disse cellene gjenkjenner, det er svært tvilsomt om de gjenkjenner gluten. I lamina propria er det høy tetthet av immunglobulin-produserende plasmaceller. Svært mange av disse lager IgA mot TG2 (7), noen færre lager IgA mot deamidert gluten peptider (8). De CD4+, gluten spesifikke T cellene hjelper sannsynligvis plasmacellene (9), men vi vet nå at selve IgA-produksjonen som fanges opp i blodprøver neppe skjer i tarmen (10). Tarmens immunsystem er det største i kroppen. Vi kan se tegn til systemisk påvirkning ved cøliaki. Dette gjelder spesielt immun-globuliner mot TG2, som teoretisk kan ha effekt andre steder der enzymet er til stede. Det er også vist at pasienter med ubehandlet cøliaki har økte nivåer av cytokiner, disse ser ut til å samsvare med kliniske symptomer (11). Behandlede cøliakere har lave verdier for cytokiner, mens en akutt gluten-provokasjon gir kraftig økning av flere cytokiner – og dette samsvarer med kliniske tegn som oppkast.

Sammenheng tarmskade og symptomer

Diagnosen cøliaki starter med en klinisk mistanke, men tegnene på cøliaki kan være så mangt og er sjeldent helt typiske (12). Den klassiske presentasjonen med mangeltilstander, diaré og avmagring sees sjeldent i dag (12, 13). Blodprøver som IgA antistoffer mot TG2 og IgG antistoffer mot deamidert gliadin peptid styrker mistanken med utmerket spesifisitet og sensitivitet, men ofte med litt skuffende positiv prediktiv verdi når testene brukes i populasjoner med lav risiko for cøliaki (14). Det er først når det påvises typiske totteforandringer i duodenalbiopsier at man sikkert kan stille diagnosen, etter dagens retningslinjer (13). Slike totteforandringer bør klassifiseres i henhold til publiserte retnings-

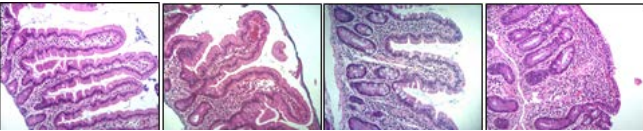


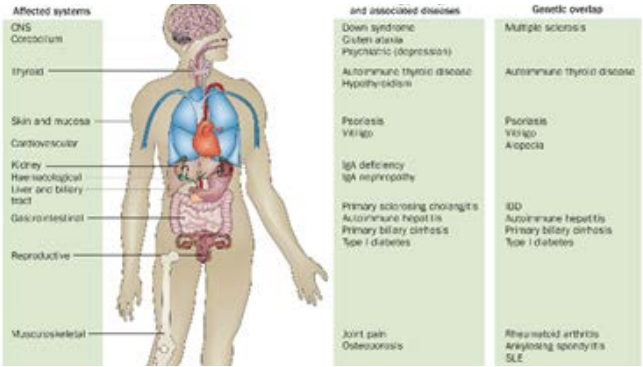
Figure 1. From left normal mucosa (Marsh 0), grey-zone (Marsh 1), partial villous atrophy (Marsh 3A) and total villous atrophy (Marsh 3C). Only the two variants to the right are diagnostic for untreated coeliac.

linjer (13, 15). Man bruker ofte begrepene partiell, subtotal og total totteatrofi.

Man kunne nok tenke seg at det skulle være en sammenheng mellom grad av totteforandringer og grad av kliniske symptomer, men det ser ikke ut til å være tilfellet (16-18). Det er ser heller ikke ut til at graden av symptomer samsvarer med lengdeutbredelsen av slimhinneforandringene (19). Det er til og med slik at ca 10 % av cøliakerne kun har totteforandringer i bulbus duodeni, men hos disse ser det ut til at de har mindre kliniske plager enn de med en mer utbredt lesjon (20). Totalt sett tyder dette på at de kliniske tegnene på cøliaki kan ha mange årsaker utover den rene slimhinnelesjonen. Løselige faktorer er opplagte kandidater.

Ekstraintestinale manifestasjoner av cøliaki

Cøliaki betraktes ofte som en systemsykdom som kan ramme mange av kroppens organer (21). Noe av dette skyldes konsekvenser av selve sykdommen som effekter av malabsorpsjon av jern og folsyre med anemi som følge. Noe skyldes delvis malabsorpsjon og delvis betennelse med løselige faktorer,



eksempelvis osteoporose som er meget vanlig ved ubehandlet cøliaki. Men andre sykdommer skyldes ganske klart et genetisk overlapp i den forstand at sykdomsgenene ved cøliaki og f eks Type 1 diabetes og autoimmune thyreoidea sykdommer til stor grad er overlappende (21). Men overlappende genetikk gjelder også mot revmatoid artritt – en sjelden sykdom hos cøliakere.

Fatigue som problem ved kroniske sykdommer

Et fellestrekk ved en rekke autoimmune sykdommer og kreft-sykdommer er pasientenes opplevelse av å være slitne, trette og uopplagte, noe vi med en felles betegnelse gjerne kaller fatigue. Et velkjent problem når man diskuterer fatigue, er manglende konsensus både definisjonsmessig og måleteknisk. Historisk sett har argumentene mot å bruke tid på dette i klinisk praksis vært at

pasienter som presenterer seg med fatigue-symptomer, nærmest kan lide av alle tilstander som er listet opp i Oxfords lærebok i medisin og psykiatri. Vi vet at forekomsten av fatigue varierer mye. Lerdal et al. viste eksempelvis at forekomsten av fatigue hos pasienter med multipl sklerose var så høy som 60 %, mens det blant kreftpasienter synes å være mer normalt enn unormalt å erfare fatigue i sykdomsforløpet (22, 23). Hos IBD pasienter med mild til moderat sykdom har man funnet at forekomsten av fatigue ved ulcerøs colitt var 22 %, mens den var noe høyere – tilnærmet 30 % hos pasienter med Crohn's sykdom (24). Ved aktiv sykdom har vi sett at forekomsten er betydelig høyere, opp mot 80-90 % (25). Det må allikevel tillegges at den studien som det i Czuber-Dochan's litteraturgjennomgang henvises til var svært liten, og at resultatene således må fortolkes med forsiktighet (26). Det finnes en rekke pasientrapporterte skjemaer (PROM) som måler fatigue. Noen er endimensjonale, men de fleste måler forskjellige dimensjoner ved fatigue, eksempelvis fysisk og mental fatigue, som kan summeres opp til en total score. For å skille fatigue fra forbigående tretthet og slitenhet måles gjerne fatigue i relasjon til intensitet og varighet, såkalt kronisk fatigue (definert som plager over en viss intensitet samt varighet over seks måneder). Et annet viktig moment er at fatigue-symptomer også forekommer i normalbefolkningen og det er således sentralt å benytte instrumenter som muliggjør sammenligning med referanseverdier i bakgrunnsbefolkningen (27).

I tillegg til at det nok er reelle forskjeller i forekomsten av fatigue ved forskjellige kroniske sykdommer, samt forskjeller i forekomst basert på bruk av ulike måleinstrumenter, lider forskningsfeltet av en manglende felles definisjon av fatigue. Men, på tross av manglende konsensus er det nokså bred enighet om en multi-dimensjonal tilnærming: Fatigue kan således defineres som en overveldende følelse av tretthet, mangel på energi og følelse av utmattelse, som ikke bedres ved nok søvn og hvile (27, 28). Hvilke faktorer som er assosiert med fatigue er varierende fra populasjon til populasjon, men gjennomgående er symptomene assosiert med en betydelig negativ innvirkning på blant annet pasientenes helserelaterte livskvalitet (29). Det er videre en økende andel studier som ser på sammenhengen mellom inflammasjon og fatigue i ulike pasientpopulasjoner (30). Men selv om flere studier er underveis knyttet til kausalitet i denne sammenhengen, er mesteparten av det vi vet om rollen til proinflammatoriske cytokiner hentet fra tverrsnittstudier. Assosiasjoner mellom fatigue og inflammatoriske markører (primært IL-6, tumor nekrose faktor- α (TNF- α) og CRP), er dokumentert i forskjellige tilstander, inkludert kreft, autoimmunitet og nevrologiske sykdommer (31- 33). Videre har ulike medikamentstudier bidratt med ytterligere evidens for et potensielt kausalt forhold mellom immun-aktivering og fatigue, herunder studier av anti-TNF α behandling ved eksempelvis reumatoid arthritt og psoriasis (34, 35).

Fatigue hos cøliakere

De kliniske tegnene ved cøliaki kan være mangslungne og gir ikke umiddelbart assosiasjon til en tarmsykdom (12). Fatigue er en av presentasjonsformene som er vanlig, men som ofte ikke fanges opp (36-38). I en artikkel fra 1999 sies det slik: «Coeliac disease should be considered in patients who have anaemia or are tired all the

time, especially when there is a family history of the disease» (36). Cøliaki er omtalt som en viktig diagnose å vurdere hos pasienter som utredes for kronisk tretthetssyndrom (39). Hin og medarbeidere undersøkte 1000 fortløpende pasienter i allmennpraksis med en blodprøve (endomysiumtest) og fant 30 nye cøliakere (36). Hele 25 av disse 30 hadde ikke-gastrointestinale symptomer, hvorav fatigue var det vanligste symptomet. En prospektiv italiensk studie fra sykehus undersøkte ubehandlede cøliakere (n=71) og behandlede cøliakere (n=59) med laboratorie-tester og spørreskjema, og fant at kronisk fatigue var høysignifikant assosiert med ubehandlet cøliaki (37). Behandlede cøliakere hadde mindre plager. Det var ingen assosiasjon til gastrointestinale symptomer. I en retrospektiv kohort-studie fra Nederland publisert i 2016 undersøkte Spijkerman og medarbeidere 412 pasienter med cøliaki, der 35% rapporterte fatigue (40). Jericho et. al benyttet også et retrospektiv design i sin studie av 328 pasienter, av disse

157 barn (<18 år), ved Universitetet i Chicago's cøliakisenter og fant at fatigue var et av de hyppigste ekstraintestinale symptomene som pasientene rapporterte – barn som voksne (41). Videre fant de at behandling med glutenfri diett i større grad var assosiert med reduksjon av slike symptomer i barne- versus voksenpopulasjonen. Selv om det er observasjoner, både i litteraturen og fra vår kliniske erfaring, som tilsier at fatigue er et hyppig forekommende symptom også ved cøliaki, finnes det lite robust empiri både i en norsk og internasjonal kontekst.

Oppsummering

Symptomene på cøliaki kan være mangslungne og gir ofte ikke assosiasjon til tarmsykdom. En følelse av uttalt tretthet er et av de viktigste tegnene på cøliaki, men er selvsagt ikke diagnostisk. Klinikere må huske å vurdere cøliaki som en mulig årsak til fatigue.

Referanser

- Lundin KE, Qiao SW, Snir O, Sollid LM. Coeliac disease - from genetic and immunological studies to clinical applications. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2015;50(6):708-17.
- Sollid LM, Lundin KE. Diagnosis and treatment of celiac disease. *Mucosal immunology*. 2009;2(1):3-7.
- Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*. 2002;297(5590):2275-9.
- Molberg O, McAdam SN, Korner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nature medicine*. 1998;4(6):713-7.
- Lundin KE, Scott H, Hansen T, Paulsen G, Halstensen TS, Fausa O, et al. Gliadin-specific, HLA-DQ(alpha 1*0501,beta 1*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. *The Journal of experimental medicine*. 1993;178(1):187-96.
- Lundin KE, Scott H, Fausa O, Thorsby E, Sollid LM. T cells from the small intestinal mucosa of a DR4, DQ7/DR4, DQ8 celiac disease patient preferentially recognize gliadin when presented by DQ8. *Human immunology*. 1994;41(4):285-91.
- Di Niro R, Mesin L, Zheng NY, Stamaes J, Morrissey M, Lee JH, et al. High abundance of plasma cells secreting transglutaminase 2-specific IgA autoantibodies with limited somatic hypermutation in celiac disease intestinal lesions. *Nature medicine*. 2012;18(3):441-5.
- Steinsbo O, Henry Dunand CJ, Huang M, Mesin L, Salgado-Ferrer M, Lundin KE, et al. Restricted VH/VL usage and limited mutations in gluten-specific IgA of coeliac disease lesion plasma cells. *Nature communications*. 2014;5:4041.
- Sollid LM, Molberg O, McAdam S, Lundin KE. Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase—guilt by association? *Gut*. 1997;41(6):851-2.
- Iversen R, Snir O, Stensland M, Kroll JE, Steinsbo O, Korponay-Szabo IR, et al. Strong Clonal Relatedness between Serum and Gut IgA despite Different Plasma Cell Origins. *Cell Rep*. 2017;20(10):2357-67.
- Manavalan JS, Hernandez L, Shah JG, Koniklara J, Naiyer AJ, Lee AR, et al. Serum cytokine elevations in celiac disease: association with disease presentation. *Human immunology*. 2010;71(1):50-7.
- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52.
- Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63(8):1210-28.
- Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(12):2520-4.
- Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1999;11(10):1185-94.
- Malamut G, Matsiah-Budnik T, Grosdier E, Jais JP, Morales E, Damotte D, et al. Adult celiac disease with severe or partial villous atrophy: a comparative study. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008;32(3):236-42.
- Brar P, Kwon GY, Egbuna, II, Holleran S, Ramakrishnan R, Bhagat G, et al. Lack of correlation of degree of villous atrophy with severity of clinical presentation of coeliac disease. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2007;39(1):26-9; discussion 30-2.
- Singh P, Chaturvedi MK, Rangan P, Bhat AS. Patients of celiac disease with mild villous atrophy are clinically similar to those with moderate to severe atrophy. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*. 2013;32(6):413-4.
- Murray JA, Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Brogan DL, Knipschild MA, Lahr B, et al. Mucosal atrophy in celiac disease: extent of involvement, correlation with clinical presentation, and response to treatment. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2008;6(2):186-93; quiz 25.
- Mooney PD, Kurien M, Evans KE, Rosario E, Cross SS, Vergani P, et al. Clinical and Immunologic Features of Ultra-Short Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1125-34.
- Lundin KE, Wijmenga C. Coeliac disease and autoimmune disease-genetic overlap and screening. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2015;12(9):507-15.

- Lerdal A, Celius EG, Moum T. Fatigue and its association with sociodemographic variables among multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2003;9(5):509-14.
- Weis J. Cancer-related fatigue: prevalence, assessment and treatment strategies. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011;11(4):441-6.
- Jelsness-Jorgensen LP, Bernklev T, Henriksen M, Torp R, Moum BA. Chronic fatigue is more prevalent in patients with inflammatory bowel disease than in healthy controls. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(7):1564-72.
- Bager P, Befrits R, Wikman O, Lindgren S, Moum B, Hjortswang H, et al. Fatigue in out-patients with inflammatory bowel disease is common and multifactorial. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(1):133-41.
- Czuber-Dochan W, Ream E, Norton C. Review article: Description and management of fatigue in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;37(5):505-16.
- Loge JH, Ekeberg O, Kaasa S. Fatigue in the general Norwegian population: normative data and associations. *J Psychosom Res*. 1998;45(1):53-65.
- Riley WT, Rothrock N, Bruce B, Christodolou C, Cook K, Hahn EA, et al. Patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS) domain names and definitions revisions: further evaluation of content validity in IRT-derived item banks. *Qual Life Res*. 2010;19(9):1311-21.
- Jelsness-Jorgensen LP, Bernklev T, Henriksen M, Torp R, Moum BA. Chronic fatigue is associated with impaired health-related quality of life in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(1):106-14.
- Dantzer R, Heijnen CJ, Kavelaars A, Laye S, Capuron L. The neuroimmune basis of fatigue. *Trends Neurosci*. 2014;37(1):39-46.
- Miller AH, Ancoli-Israel S, Bower JE, Capuron L, Irwin MR. Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(6):971-82.
- Heesen C, Nawrath L, Reich C, Bauer N, Schulz KH, Gold SM. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(1):34-9.
- Bower JE, Lamkin DM. Inflammation and cancer-related fatigue: mechanisms, contributing factors, and treatment implications. *Brain Behav Immun*. 2013;30 Suppl:S48-57.
- Yount S, Sorensen MV, Cella D, Sengupta N, Grober J, Chartash EK. Adalimumab plus methotrexate or standard therapy is more effective than methotrexate or standard therapies alone in the treatment of fatigue in patients with active, inadequately treated rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(6):838-46.
- Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*. 2006;367(9504):29-35.
- Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Coeliac disease in primary care: case finding study. *Bmj*. 1999;318(7177):164-7.
- Siniscalchi M, Iovino P, Tortora R, Forestiero S, Somma A, Capuano L, et al. Fatigue in adult coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2005;22(5):489-94.
- Sanders DS, Evans KE, Hadjivassiliou M. Fatigue in primary care. *Test for coeliac disease first?* *Bmj*. 2010;341:c5161.
- Wyller VB, Remé SE, Mollnes TE. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalo-myalgia-syndrome-pathophysiology, diagnosis and treatment. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny rækket*. 2015;135(23-24):2172-5.
- Spijkerman M, Tan IL, Kolkman JJ, Withoff S, Wijmenga C, Visschedijk MC, et al. A large variety of clinical features and concomitant disorders in celiac disease - A cohort study in the Netherlands. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2016;48(5):499-505.
- Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;65(1):75-9.



AFTER 20 YEARS, A NEW APPROACH IN PBC^{1,2}

Introducing OCALIVA®

OCALIVA® offers a new option for patients with inadequately controlled PBC¹

Engage a new pathway

OCALIVA® is a selective and potent agonist for the farnesoid X receptor (FXR), which plays a pivotal role in bile acid homeostasis and pathways controlling inflammation and fibrosis^{1,3}

Proven response

Almost 5 times as many patients achieved reductions in ALP and stabilisation of bilirubin levels at 12 months compared with UDCA alone (48% vs. 10%)¹. The response to OCALIVA® was sustained over an additional 12 months of therapy in the open-label extension study⁴



Ocaliva «Intercept»

Gallesyrepreparat. ATC-nr.: A05A A04. Reseptgruppe C, reseptbelagt preparat.

TABLETTER, filmdrasjerte 5 mg og 10 mg: Hver tablett inneholder: Obetiksolsyre 5 mg, resp. 10 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172).

Indikasjoner: Behandling av primær biliær kolangitt (også kjent som primær biliær cirrhose); enten i kombinasjon med ursodeoksykolsyre (UDCA) hos voksne med en utilstrekkelig respons på UDCA, eller som monoterapi hos voksne som ikke tåler UDCA. **Dosering:** Startdose er 5 mg 1 gang daglig. Basert på en vurdering av toleranse etter 6 måneder skal dosen økes til 10 mg 1 gang daglig for å oppnå optimal respons. Dosejustering av samtidig administrert UDCA er ikke nødvendig. **Håndtering og dosejustering ved alvorlig pruritus:** Håndteringsstrategier inkluderer tillegg av gallesyrebindende resin eller antihistamin. Ved alvorlig intoleranse pga. pruritus skal ett av følgende vurderes: Redusere dosen med obetiksolsyre til 5 mg annenhver dag for pasienter som er intolerante overfor 5 mg 1 gang daglig, eller til 5 mg 1 gang daglig for pasienter som er intolerante overfor 10 mg 1 gang daglig, midlertidig seponere obetiksolsyre i opptil 2 uker etterfulgt av ny oppstart med redusert dose, fortsette å øke dosen til 10 mg 1 gang daglig, hvis det tolereres, for å oppnå optimal respons, vurdere å seponere obetiksolsyre for pasienter som fortsetter å oppleve vedvarende uutholdelig pruritus. **Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon:** Ingen dosejustering ved lett nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A). Begrensede data ved moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh B og C). Anbefalt startdose ved moderat/alvorlig nedsatt leverfunksjon er 5 mg 1 gang i uken. Hvis adekvat reduksjon i alkalisk fosfatase og/eller totalbilirubin ikke er oppnådd etter 3 måneder og pasienten tolererer legemidlet, økes dosen til 5 mg 2 ganger i uken (minst 3 dager mellom dosene) og deretter til 10 mg 2 ganger i uken (minst 3 dager mellom dosene), avhengig av respons og toleranse. **Nedsatt nyrefunksjon:** Begrensede data ved lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Ingen data ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Ingen dosejustering nødvendig. **Eldre ≥65 år:** Begrensede data. Ingen dosejustering nødvendig. **Administrering:** Tas med eller uten mat. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Fullstendig biliær obstruksjon. **Forsiktighetsregler: Leverrelaterte bivirkninger:** Økning i ALAT og ASAT samt kliniske tegn og symptomer på hepatisk dekompensering er sett, og har oppstått så tidlig som i løpet av 1. behandlingsmåned. Leverrelaterte bivirkninger er primært sett ved doser >10 mg daglig. Pasienten skal overvåkes for økning i biokjemiske levertester og for utvikling av leverrelaterte bivirkninger. **Alvorlig pruritus:** Er rapportert. For håndtering, se Dosering. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. **Warfarin:** INR reduseres ved samtidig bruk av warfarin. INR skal overvåkes og warfarindosen justeres om nødvendig. **CYP1A2-substrater med lav terapeutisk indeks:** Obetiksolsyre kan øke eksponeringen for samtidig administrerte CYP1A2-substrater. Terapeutisk overvåkning av CYP1A2-substrater med lav terapeutisk indeks anbefales. **Gallesyrebindende resiner:** Gallesyrebindende resiner som kolestyramin, kolestipol eller kolesevelam adsorberer og reduserer absorpsjon av gallesyre, og kan redusere effekten av obetiksolsyre. Ved samtidig bruk skal obetiksolsyre tas minst 4-6 timer før eller etter inntak av gallesyrebindende resin, eller med så stort intervall som mulig. **Graviditet, amming og fertilitet: Graviditet:** Ingen humane data. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter mhp. reproduksjon. Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk under graviditet. **Amming:** Det er ukjent om obetiksolsyre utskilles i morsmelk. Basert på dyrestudier og kjent farmakologi er det ikke forventet at obetiksolsyre forstyrrer amning eller vekst/utviklingen til et barn som ammes. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. **Fertilitet:** Ingen humane data. Studier på dyr indikerer ingen direkte eller indirekte effekter på fertilitet. **Bivirkninger:** Svært vanlige (≥1/10): Gastrointestinale: Abdominale smerter og ubehag. Hud: Pruritus. Øvrige: Fatigue. **Vanlige (≥1/100 til <1/10):** Endokrine: Unormal funksjon i skjoldkirtelen. Gastrointestinale: Forstoppelse. Hjerte/kar: Palpitasjoner. Hud: Eksem, utslett. Luftveier: Ørofaryngeal smerte. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi. Nevrologiske: Svimmelhet. Øvrige: Periferit ødem, pyreksi. **Overdosering/Forgiftning: Symptomer:** Pruritus og reversibel økning i levertransaminaser er sett ved administrering av 250 mg i 12 etterfølgende dager. Hos PBC-pasienter som fikk 25 mg eller 50 mg 1 gang daglig, ble det rapportert en doseavhengig økning i forekomsten av leverrelaterte bivirkninger (f.eks. ascites, oppblussing av primær biliær kolangitt, nytt utbrudd av gulsott) samt økning i transaminaser og bilirubin. **Behandling:** Nøye overvåkning. Støttende behandling gis etter behov. **Egenskaper: Virkningsmekanisme:** Obetiksolsyre er en selektiv og potent agonist for farnesoid X-reseptoren (FXR), en nukleær reseptor som uttrykkes ved høye nivåer i leveren og tarmen. FXR antas å være en viktig regulator av gallesyrebaner og inflammatoriske, fibrotiske og metabolske baner. FXR-aktivering reduserer de intracellulære hepatocyt-konsentrasjonene av gallesyre ved å undertrykke de novo-syntese fra kolesterol, samt ved å øke transporten av gallesyre ut av hepatocytene. Dette begrenser total mengde sirkulerende gallesyre samtidig som det fremmer kolese, slik at leverens eksponering for gallesyre reduseres. **Absorpsjon:** Tmaks ca. 2 timer. **Proteinbinding:** >99%. **Fordeling:** Vd 618 liter. **Metabolisme:** I lever og tarm. Obetiksolsyre konjugeres med glysin eller taurin i leveren og utskilles i galle, og reabsorberes deretter ved enterohepatisk sirkulasjon. Etter daglig administrering akkumuleres konjugatet med samme farmakologiske aktivitet som modersubstansen (in vitro). **Utskillelse:** >87% i feces, <3% i urin. **Pakninger og priser (per august 2017): 5 mg:** 30 stk. (boks) kr 30935,30. **10 mg:** 30 stk. (boks) kr 30935,30. **MAH:** Intercept Pharma Ltd., 2 Pancras Square, London, NIC 4AG, Storbritannia. Meld bivirkninger på www.legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/meld-bivirkninger

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

Abbreviations. ALP, alkaline fosfatase; FXR, farnesoid X receptor; PBC, primary biliary cholangitis; UDCA, ursodeoxycholic acid.

References. **1.** OCALIVA® (obeticholic acid). Summary of Product Characteristics, 2016; **2.** FDA Drug Approval Package: Urso (ursodiol) NDA# 020675. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/97/20675a.cfm [Last accessed 4 April 2016]; **3.** Ding L, et al. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases. *Acta Pharma Sin B* 2015;135:135–44; **4.** Nevens F, et al. A Placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:631–43.

Fatigue – en plagsom følgesvenn ved inflammatorisk tarmsykdom

Tore Grimstad, overlege, PhD, Stavanger Universitetssjukehus



Fatigue kan beskrives som en overveldende følelse av tretthet, energimangel og utmattelse (1). Det påvirker fysisk og mental yteevne og påvirker livskvaliteten hos mange pasienter. Fenomenet forekommer ved ulike tilstander som cancer, nevrodegenerative tilstander, kronisk inflammatoriske – og autoimmune sykdommer, inklusive inflammatorisk tarmsykdom (IBD). Fatigue har lenge vært en oversett og ignorert plage, men har fått økende oppmerksomhet de senere år.

Patogenese - sykdomsadferd

Patogenesen er kun delvis avdekket, og er sannsynligvis multifaktoriell. Det er en klart dokumentert sammenheng mellom fatigue og depresjon, smerte og redusert søvnkvalitet. En ledende hypotese er at fatigue er en del av ”sykdomsadferd” (eng. ”Sickness behaviour”)(2). Dette er en velbevart forsvarsmekanisme hos mennesker og dyr med til hensikt å bedre overlevelses-evnen. Den omfatter flere fenomener, som redusert fysisk aktivitet, fatigue, depresjon, sosial tilbaketrukkethet og tap av tørst og sulthfølelse. Denne responsen kan utløses av betennelsesdrivende cytokiner, særlig av interleukin 1β (3). Dette cytokinet produseres ved inflammasjon, og transporteres inn i hjernen hvor det bindes til spesifikke reseptorer og utløser sykdomsadferd. Også tumornekrosefaktor (TNF)-α kan ha betydning, siden behandling med TNF- α ved reumatoid artritt og inflammatorisk tarmsykdom ser ut til å redusere fatigue (3).

Forekomst ved IBD

Fatigue er i foreliggende studier rapportert hos 20-80% av IBD-pasienter, signifikant hyppigere enn hos friske kontrollpersoner (4). I vår egen studie hos nydiagnostiserte, ubehandlede pasienter hadde 62% av Crohns pasientene og 47% av ulcerøs kolitt pasientene signifikant fatigue, mot 10% av kontrollpersonene (4). Fatigue bør derfor oppfattes som et hyppig forekommende ekstraintestinalt fenomen ved IBD.

Diagnose – hvordan måle fatigue?

Fatigue er et betydelig problem hos en del

pasienter, og kan med fordel måles hos dem som oppgir mye plager. Fatigue er et selvrapportert og subjektivt fenomen som bør kartlegges med et egnet, validert verktøy – et skjema. Instrumentene for å måle fatigue kan kategoriseres som endimensjonale eller multidimensjonale, ved at de registrerer en eller flere ”dimensjoner” av fatigue, som fysisk, kognitiv og mental fatigue. Multi-dimensjonale verktøy er mer krevende i bruk, men gir en bredere kartlegging av symptomene. Det finnes en rekke ulike skjemaer, men ingen ”gullstandard” (5). ”Multidimensional Fatigue Inventory” MFI, har vært blant de mest anvendte i IBD-litteraturen (multidimensjonalt). Vi har selv anvendt unidimensjonale, generiske (kan brukes ved flere sykdomstilstander) instrumenter i form av Fatigue Severity Scale (FSS) og fatigue Visual Analogue Scale (fVAS). Førstnevnte består av 9 spørsmål, gradert fra 1 til 7 . Et gjennom-snitt på 4 eller mer indikerer signifikant fatigue (6). Ved fVAS markeres fatigue på en 100 mm lang kontinuerlig linje, med minst mulig fatigue ved venstre ende og maksimal fatigue på høyre ende. Mange anser en fVAS på over 50 som signifikant fatigue (4). Det er viktig å anvende et validert skjema, og å få erfaring med skjemaet/verktøyet man har valgt. Registreringen bør gjøres med erfarent, opplært personell (f. eks. IBD sykepleier) tilstede med pasienten, fordi spørsmålene må tolkes i rett sammenheng og kan misforstås.

Evaluering av assosierte symptomer

En rekke faktorer kan påvirke graden av fatigue. Det er hensiktsmessig å gjøre en relativt bred kartlegging for å behandle/ korrigere disse så godt som mulig. Nedenfor det er gjengitt endel relevante faktorer ved IBD.

- Sykdomsaktivitet.** Det synes å være gjennomgående mer fatigue ved aktiv versus inaktiv sykdom (5). På den annen side er det uklart om mye inflammasjon gir høyere fatigue enn lite inflammasjon, så lenge det finnes noen grad av aktivitet. Aktiv sykdom kan best kartlegges endoskopisk, men i klinisk praksis kan en symptomscore, for eksempel Partiell Mayo Score for ulcerøs kolitt og Harvey Bradshaw Index for Crohns sykdom, helst kombinert med CRP og/eller fekal calprotektin, være nyttig.
- Anemi/jernmangel.** Anemi har blitt assosiert med fatigue ved flere kroniske tilstander og er godt dokumentert (7). Isolert jernmangel er ikke klart knyttet til fatigue, selv om mange pasienter oppgir at de ”føler at de trenger jern”. De senere år har flere studier ikke kunnet påvise noen sammenheng mellom jernmangel og fatigue, så lenge det ikke samtidig er anemi.
- Ernæringsstatus.** Dehydrering og/eller manglende næringsinntak gir nedsatt energi og kan bidra til fatigue ved IBD (8).
- Smerte.** En slik assosiasjon virker sannsynlig, og de senere år har dette blitt bedre dokumentert (9). IBD pasienter kan ha smerter både grunnet aktiv sykdom, komplikasjoner og ved ekstraintestinale manifestasjoner, for eksempel leddsmerter. Kurative tiltak der dette er mulig (f. eks. tarmreseksjon ved Crohns striktur) og god

symptomatisk behandling er viktig for å minske smerteplagene og optimalisere livskvaliteten.

- Søvn.** IBD gir ofte søvnforstyrrelser. Dette kan skyldes både diaréplager og nattlige smerter, men også pasienter i remisjon kan ha søvnvansker. Flere studier har rapportert en sammenheng mellom redusert søvnkvalitet og fatigue (10).
- Psykiske faktorer.** Det er en dokumentert sammenheng mellom psykososiale faktorer som depressive symptomer, angst, stress, redusert livskvalitet og fatigue. Depresjon og fatigue er ikke det samme, selv om symptomene delvis overlapper. Ved betydelige psykiske plager bør pasienten henvises til behandling (5).
- Medikamentbivirkninger.** Selv om dette sannsynligvis er en uvanlig årsak, er det beskrevet fatigue både ved bruk av kortikosteroider og TNF-α hemmere (11).
- Komorbiditet.** Fatigue kan forekomme ved andre medisinske tilstander som infeksjoner, endokrine, hjerte/kar- og lungesykdommer. Andre kroniske inflammatoriske tilstander assosiert til IBD kan gi fatigue, som cøliaki, primær scleroserende kolangitt, og primær biliær kolangitt (8).

Behandling:

Det foreligger ingen etablert behandlingsstrategi ved fatigue, men følgende kan vurderes:

Utløsende faktorer og mangeltilstander. Faktorene nevnt i seksjonen ovenfor bør korrigeres/behandles så langt det er mulig.

IBD Remisjon. Sykdomsremisjon synes klart å være forbundet med mindre fatigue. Egne data fra Stavanger IBD studien viste at pasienter med ulcerøs kolitt fikk halvert forekomst av signifikant fatigue etter 3 måneders anti-inflammatorisk behandling (12). Sannsynligvis hadde denne bedringen sammenheng med oppnådd sykdomsremisjon. Optimalisert behandling for å dempe inflammasjonen, og helst oppnå mukosal tilheling, synes essensielt.

Biologisk behandling. Ved andre kronisk inflammatoriske tilstander, som reumatoid artritt, har biologisk behandling medført reduksjon av fatigue. Dette er også vist i begrensede studier på IBD (13). Det er uavklart om dette kan tilskrives redusert intestinal inflammasjon, eller om biologisk behandling har en direkte effekt på fatigue.

Klinisk erfaring tilsier at enkeltpasienter kan ha frapperende effekt på sin fatigue av biologisk behandling, men dette er ikke

tilstrekkelig vitenskapelig dokumentert.

Fysisk trening. Effekt på fatigue av kondisjonstrening er vist i små studier på IBD pasienter, men dokumentasjonen er mangelfull (14). Det er også vist at IBD pasienter har redusert muskelstyrke, og trening kan bedre fysisk styrke, muskel- og benmasse. Ulempen er at mange blir mer slitne en periode etter hver trening, slik at dette bør vurderes individuelt.

”Gradert” fysisk aktivitet har vært gunstig mot fatigue ved andre tilstander (kronisk fatigue syndrom).

Psykoedukativ behandling. Ulike former for stressmestring eller kognitiv adferds-terapi har vist effekt på kort sikt. En studie viste effekt på fatigue av ”løsnings-fokusert terapi”, men effekten forsvant etter avsluttet behandling (15).

Oppfølging

Det er foreløpig begrensede data omkring forløp av fatigue over tid. De samme assosierte faktorene ble påvist etter 20 års sykdomsvarighet; aktiv sykdom, søvnvansker, angst og depresjon (16). Imidlertid er den kliniske erfaringen at symptomene kan svinge noe, og at mye fatigue ved diagnosedispunktet ikke alltid predikerer samme plager over tid. Det synes rimelig å måle fatigue på ny etter at man har forsøkt korreksjoner eller behandlingsjusteringer, f eks etter 3-6 måneder. Det kan også være hensiktsmessig å registrere fatigue som ledd i rutinekontroll av IBD pasienter, f. eks. årlig.

Fremtidig behandling

Det er behov for mer kunnskap omkring patogenetiske mekanismer bak fatigue, for å kunne utvikle en mer målrettet behandling. Det er grunn til å tro at genetiske og epigenetiske faktorer spiller en rolle for utvikling av fatigue, og at terapien derfor må individualiseres for å ha optimal effekt.

Oppsummering

- Fatigue er et betydelig, ofte under-rapportert symptom ved IBD. Det er viktig å være klar over at fatigue kan påvirke livskvalitet og arbeidsevne, og at det kan måles, kanskje enklest med et fVAS skjema.
- Mange faktorer kan påvirke graden av fatigue. I klinisk praksis bør man kartlegge om det foreligger anemi, aktiv inflammasjon, eller andre bidragsgivende

- faktorer, og optimalisere behandlingen.
- Tross optimal behandling kan en del pasienter fortsatt oppleve betydelig fatigue. Det er derfor et klart behov for nye behandlingsalternativer i fremtiden. En optimal terapi vil være å dempe spesifikke fatigue-drivende mekanismer.

Litteratur

- Krupp LB, Pollina DA. Mechanisms and management of fatigue in progressive neurological disorders. *Current opinion in neurology.* 1996;9(6):456-60.
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature reviews Neuroscience.* 2008;9(1):46-56.
- Norheim KB, Jonsson G, Omdal R. Biological mechanisms of chronic fatigue. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(6):1009-18.
- Grimstad T, Norheim KB, Isaksen K, Leitaø K, Hetta AK, Carlsen A, et al. Fatigue in Newly Diagnosed Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2015.
- Grimstad T, Norheim KB. Fatigue in inflammatory bowel disease. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke.* 2016;136(20):1721-4.
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of neurology.* 1989;46(10):1121-3.
- Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut.* 2004;53(8):1190-7.
- Kreijne JE, Lie MR, Vogelaar L, van der Woude CJ. Practical Guideline for Fatigue Management in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(1):105-11.
- Jelsness-Jorgensen LP, Frigstad SO, Moum B, Grimstad T, Opheim R, Jahnsen J, et al. Pain may be an important factor to consider in inflammatory bowel disease patients troubled by fatigue. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(5):687-93.
- Graff LA, Vincent N, Walker JR, Clara I, Carr R, Ediger J, et al. A population-based study of fatigue and sleep difficulties in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(9):1882-9.
- Vogelaar L, van't Spijker A, van Tilburg AJ, Kuipers EJ, Timman R, van der Woude CJ. Determinants of fatigue in Crohn's disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(2):246-51.
- Grimstad T, Norheim KB, Kvaloy JT, Isaksen K, Leitaø K, Carlsen A, et al. Conventional treatment regimens for ulcerative colitis alleviate fatigue - an observational cohort study. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(10):1213-9.
- Loftus EV, Feagan BG, Colombel JF, Rubin DT, Wu EQ, Yu AP, et al. Effects of adalimumab maintenance therapy on health-related quality of life of patients with Crohn's disease: patient-reported outcomes of the CHARM trial. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(12):3132-41.
- Packer N, Hoffman-Goetz L, Ward G. Does physical activity affect quality of life, disease symptoms and immune measures in patients with inflammatory bowel disease? A systematic review. *J Sports Med Phys Fitness.* 2010;50(1):1-18.
- Vogelaar L, van't Spijker A, Timman R, van Tilburg AJ, Bac D, Vogelaar T, et al. Fatigue management in patients with IBD: a randomised controlled trial. *Gut.* 2014;63(6):911-8.
- Huppertz-Hauss G, Hoivik ML, Jelsness-Jorgensen LP, Opheim R, Henriksen M, Hoie O, et al. Fatigue in a population-based cohort of patients with inflammatory bowel disease 20 years after diagnosis: The IBSEN study. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(3):351-8.

Irritabel tarm og fatigue

Tekst: Trygve Hausken



Pasienter med irritabel tarm (IBS) deles inn i de som har fått sykdommen etter en tarminfeksjon (postinfeksiøs IBS) og de pasientene som ikke kan vise til at det startet med en tarminfeksjon (idiopatisk IBS).

I den første gruppen er dysbiose, det vil si en endret tarmflora en viktig mekanisme. En tarminfeksjon og bruk av antibiotika er faktorer som gir dysbiose. IBS er en heterogen gruppe av pasienter og det er dermed flere årsaker til tilstanden. Fatigue sees nok i begge gruppene. «Fatigue» kan defineres som en følelse av tretthet, utmattelse og manglende energi. Patogenesen bak tilstanden er kun delvis kjent. En ledende hypotese er at den er en del av en forsvarsrespons utløst av akutt infeksjon eller inflammasjon. Fatigue sees ved en rekke kronisk inflammatoriske sykdommer. Det påvirker livskvaliteten og reduserer i mange tilfeller arbeidsevnen, noe som fører til mange legebesøk og sykemeldinger. Alle kroniske sykdommer beskriver fatigue som en del av sykdomsbildet. Epstein-Barr infeksjon er en av de mest kjente infeksjoner som kan gi dette. Man mener i dag at de fleste infeksjoner, forårsaket av både virus, bakterier og parasitter, kan gi fatigue.

Giardia Lamblia

Høsten 2004 hadde Bergen et utbrudd av mageplager pga. smitte med parasitten Giardia Lamblia. Årsaken var en lekkasje i en av vannledningene til byens drikkevannskilde. Dette er et av de største utbruddene av vannbåren infeksjon i Norge. Mer enn 50000 ble smittet og vi regner med at >5000 ble syke. Giardia lamblia ble påvist hos 1252 personer. Og av disse

fikk 1250 diagnosen post-infeksiøs IBS. Pasientene ble inkludert i en prospektiv studie og fikk tilsendt validerte spørreskjema for fatigue og fatigue syndrom.

Giardia lamblia er en vannbåren infeksjon som er utbredt i de fleste land, men uvanlig i Norge. Når du blir smittet er symptomene forenlig med en gastroenteritt med akutt eller kronisk diaré. Diaréen er ikke blodig og gir magesmerter, kvalme og oppblåsthet. Behandlingen er metronidazol. En forbigående laktoseintoleranse er vanlig. Ca. 140 pasienter ble henvist til sykehus høsten 2004. I januar 2005 rapporterte en betydelig andel av pasientene kronisk utmattelse/fatigue. Pasientene ble invitert til å delta i en longitudinell studie og ble tilsendt spørreskjema etter 3, 5 og 10 år. De 1252 personene fikk påvist Giardia lamblia i avføringsprøve ble invitert og det ble sendt spørreskjema til en kontrollgruppe som bestod av 2504 personer fra Bergen, matchet for kjønn og alder. Utkommemål var irritabel tarm syndrom (IBS) (Roma III) og kronisk utmattelse (CF) (Fatigue Questionnaire). Etter 3, 5 og 10 år var prevalensen av IBS hhv 47, 40 og 43%, og prevalensen av fatigue hhv 47, 31 og 26%. I kontrollgruppen, var prevalensen av IBS etter 3, 5 og 10 år hhv 14, 12 og 14%, prevalensen av fatigue hhv 11, 11 og 11 %. Svarprosenten hos IBS-pasientene var hhv 70, 60 og 50% og hos kontrollene hhv 35, 34 og 30% (1).

Det spesielle ved Giardiautbruddet i Bergen var at dette var en nokså homogen gruppe pasienter. De fleste var helt friske før utbruddet og ble betydelig syke. Studien viser at postinfekssiøs IBS etter Giardia Lamblia kan vare minst 10 år. Immunologiske mekanismer er de mest undersøkte årsaksfaktorene til slik sykdomsatferd. I 2 andre studier fra Giardia-pasienter med fatigue ble det funnet økt antall CD40 celler (2) samt abnormaliteter i NK celler i plasma (3).

Utvikling og regulering av fatigue påvirkes også av genetiske og epigenetiske forhold. En rekke andre faktorer, slik som smerte, depresjon og sosiale forhold, kan modifisere eller forsterke opplevelsen av fatigue. Depresjon er den sterkeste prediktoren. Så langt er fatigue ved revmatiske sykdommer, kreft og ved kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati mest studert.

Fysisk fatigue eller tap av energi er et av kriteriene for alvorlig depressiv episode. Sammenhengen mellom fatigue og depressive symptomer kan derfor til dels skyldes overlappende symptomatologi.

Behandling

Man har ingen god behandling for tilstanden. Siden depresjon er en sterk prediktor for tilstanden er det foreslått en rekke antidepressiva og «lykkepiller» via serotonin reseptorer uten særlig hell.

«Fysisk fatigue eller tap av energi er et av kriteriene for alvorlig depressiv episode. Sammenhengen mellom fatigue og depressive symptomer kan derfor til dels skyldes overlappende symptomatologi.»

Man har forsøkt gradert fysisk aktivitet uten stor suksess. En forskergruppe i Nord-Norge har lovende resultater med fekal transplantasjon hos IBS pasienter med fatigue (ikke publiserte resultater) og gruppen har fått økonomisk støtte til å gå videre med denne forskningen.

I 2015 ble behandling med rituximab foreslått som behandling av ME etter at Fluge et al (4) publiserte en lovende studie. Oppfølgingsstudien ble gjennomført som en randomisert multisisenter studie (RITUXME) hvor resultatet ble skuffende da den viste seg å ikke ha effekt (ikke publisert). Likevel har gruppen rundt Fluge fremmet hypotesen om at nedsatt pyruvat

dehydrogenase-funksjon kan kobles til kronisk utmattelsessyndrom. Mekanismer som styrer aminosyrer og laktat kan være sentral (5, 6).

Det er ikke publisert systematiske studier som viser laktatøkning i plasma ved hvile ved kronisk utmattelsessyndrom. Mange pasienter beskriver dog følelse av hurtig melkesyreoppnopning (laktat) ved aktivitet. Laktatoppnopningen synes å inntreffe ved betydelig lavere muskelbelastning enn normalt. Alanin vil normalt øke i plasma ved muskelarbeid, parallelt med laktat.

Depresjon er den sterkeste prediktoren, men tilstanden forekommer også hos

pasienter uten andre tilleggssplager. Så langt er fatigue ved revmatiske sykdommer, kreft og ved kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati mest studert. I de senere år er det imidlertid publisert flere studier om fatigue ved inflammatorisk tarmsykdom. I et flertall av studiene fant man en sammenheng mellom fatigue og grad av sykdomsaktivitet, først og fremst i skillet mellom aktiv sykdom og remisjon. 40% av pasientene i remisjon rapporterte fatigue, noe som betyr at flere faktorer enn sykdomsaktivitet er av betydning. Samtidig irritabel tarm-syndrom foreligger hos om lag en tredel av pasientene med inflammatorisk tarmsykdom.

Prevalence of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Fatigue 10 Years after Giardia Infection. Litleškare S, Rortveit G, Eide GE, **Hanevik K**, Langeland N, Wensaas KA. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 Feb 28. pii: S1542-3565(18)30088-0. doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.022. [Epub ahead of print]

Giardia-specific cellular immune responses in post-giardiasis chronic fatigue syndrome. **Hanevik K**, Kristoffersen E, Mørch K, Rye KP, Sørnes S, Svård S, Bruserud Ø, Langeland N. BMC Immunol. 2017 Jan 28;18(1):5. doi: 10.1186/s12865-017-0190-3

Immunophenotyping in post-giardiasis functional gastrointestinal disease and chronic fatigue syndrome. **Hanevik K**, Kristoffersen EK, Sørnes S, Mørch K, Næss H, Rivenes AC, Bødtker JE, Hausken T, Langeland N. BMC Infect Dis. 2012 Oct 14;12:258. doi: 10.1186/1471-2334-12-258.

B-Lymphocyte Depletion in Myalgic Encephalopathy/ Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study with Rituximab Maintenance Treatment. Fluge Ø, Risa K, Lunde S, Alme K, Rekeland IG, Sapkota D, Kristoffersen EK, Sørland K, Bruland O, Dahl O, Mella O. PLoS One. 2015 Jul 1;10(7

Kronisk utmattelsessyndrom og pyruvat dehydrogenasefunksjon. Tronstad KJ, Fluge Ø, Mella O. Tidsskr Nor Laegeforen. 2018

Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. Fluge Ø, Mella O, Bruland O, Risa K, Dyrstad SE, Alme K, Rekeland IG, Sapkota D, Røslund GV, Fosså A, Ktoridou-Valen I, Lunde S, Sørland K, Lien K, Herder I, Thürmer H, Gotaas ME, Baranowska KA, Bohnen LM, Schäfer C, McCann A, Sommerfelt K, Helgeland L, Ueland PM, Dahl O, **Tronstad KJ**. JCI Insight. 2016 Dec 22;1(21)



Basalkurs i endoskopi

13 timer på nett pluss 5 timer simulatortrening på Rikshospitalet

Kurset anbefales for å oppfylle læringsmål om endoskopi i seks spesialiteter: Indremedisin, fordøyelsessykdommer, generell kirurgi, gastroenterologisk kirurgi, barnesykdommer og øre-nese-halssykdommer.

Start her: <https://nettkurs.legeforeningen.no/> eller ta kontakt: nettkurs@legeforeningen.no

XIFAXAN® 550

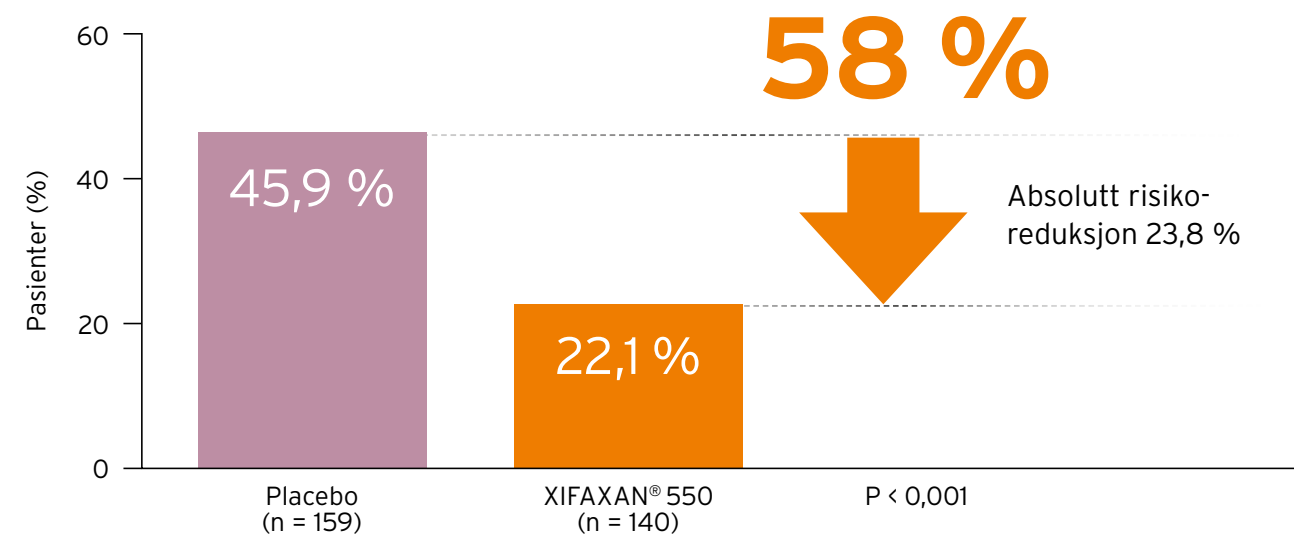
XIFAXAN® 550 mg tabletter, filmdrasjerte. **Virkestoffer:** Rifaksimin. **Indikasjoner:** Pasienter over 18 år: indisert for reduksjon av tilbakevendende episoder av manifest hepatisk encefalopati. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet overfor rifaksimin, rifamycin-derivater eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene. Tilfeller av tarmobstruksjon. **Advarsler og forsiktighetsregler:** En potensiell forbindelse mellom rifaksiminbehandling og Clostridium difficile-assosiert diaré (CDAD) og pseudomembranøs kolitt (PMC) kan ikke utelukkes. På grunn av manglende data og mulighet for at tarmfloraen forstyrres alvorlig, med ukjente konsekvenser, anbefales ikke samtidig administrasjon av rifaksimin og andre rifamyciner. Pasientene bør informeres om at rifaksimin, som alle rifamycin-derivater, kan forårsake rødfarging av urinen, til tross for den ubetydelige absorpsjonen av legemiddelet (under 1 %). Nedsatt nyrefunksjon: brukes med forsiktighet til pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) og hos pasienter med MELD-skår (Model for End-Stage Liver Disease) >25. Forsiktighet må utvises når samtidig bruk av rifaksimin og en P-glykoproteinhemmer, som ciklosporin, er nødvendig. **Bivirkninger:** Vanlige: Depresjon, svimmelhet, hodepine, dyspné, smerter i øvre del av magen, abdominal distensjon, diaré, kvalme, oppkast, ascites. Utslett, pruritus. Muskelspasmer, artralgi. Perifert ødem. Mindre vanlige: Clostridium-infeksjon, urinveisinfeksjon, candidiasis. Anemi. Anoreksi, hyperkalemi. Forvirring, angst, hypersomni, insomni. Balanselidelser, amnesi, konvulsjoner, oppmerksomhetsforstyrrelser, hypoestesi, hukommelses-svekkelser. Hetetokter. Pleural effusjon. Magesmerter, blødning fra øsofagusvaricer, tørr munn, mageubehag. Myalgi. Dysuri, pollakiuri. Ødem, pyrek-si. Fall. Sjeldne: Lungebetennelse, cellulitt, infeksjoner i øvre luftveier, rhinitt. Dehydrering. Hypertensjon, hypotensjon. Kronisk obstruktiv lungesykdom. Forstoppelse. Ryggsmerte. Proteinuri. Asteni. Kontusjon, smerter under prosedyre. Ikke kjent: Trombocytopeni. Anafylaktiske reaksjoner, angioødem, hypersensitivitet. Presynkope, synkope. Unormale leverfunksjons-tester. Dermatitt, eksem. Unormal INR (International Normalised Ratio). **Interaksjoner:** Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon kan det ikke utelukkes at rifaksimin kan redusere eksponeringen for samtidig administrerte CYP3A4-substrater (f.eks. warfarin, antiepileptika, antiarytmika, orale antikonsepsjonsmidler) på grunn av den høyere systemiske eksponeringen sammenlignet med hos friske frivillige. Både økning og senkning i internasjonalt normalisert ratio har blitt rapportert hos pasienter som fortsatte med warfarin og forskrevet rifaksimin. Dersom ko-administrering er nødvendig, bør INR monitoreres nøye både når rifaksimin er tillagt og ved eventuell seponering av rifaksimin. Det kan være nødvendig å justere dosen av orale antikoagulanter. En in vitro-studie antydte at rifaksimin er et moderat substrat av P-glykoprotein (P-gp) og metaboliseres av CYP3A4. Det er ikke kjent om samtidige legemidler som hemmer CYP3A4 kan øke den systemiske eksponeringen av rifaksimin. Potensialet for legemiddelinteraksjoner på nivå av transportsystemene er vurdert in vitro, og disse studiene antydte at en klinisk interaksjon mellom rifaksimin og andre forbindelser som gjennomgår effluks via P-gp og andre transportproteiner, er usannsynlig (MRP2, MRP4, BCRP og BSEP). **Graviditet/Amning/Fertilitet:** **Graviditet:** Som et forsiktighetsiltak er det anbefalt å unngå bruk av rifaksimin under graviditet. Amning: Ukjent om rifaksimin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk. En risiko for barn som ammes, kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med rifaksimin skal avsluttes/avstås fra. Fertilitet: Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på fertilitet hos menn og kvinner. **Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner:** Det er rapportert om svimmelhet i kontrollerte kliniske studier. Rifaksimin har imidlertid ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. **Dosering:** Anbefalt dose: 550 mg to ganger daglig. Ved behandling ut over 6 måneder må man ta hensyn til den individuelle balansen mellom nytte og risiko, inkludert nytte/risiko forbundet med progresjon av hepatisk dysfunksjon. **Administrasjon:** Kan administreres samtidig med eller utenom måltider. Se mer på www.legemiddelverket.no eller www.felleskatalogen.no **Pakninger og priser:** 56 stk. Pris kr. 3104,00 pr. 14.10.2016. **Utlevering og reseptgruppe:** Resept-pliktig. Reseptgruppe: C. Blå resept: ja. **Innehaver av markedsføringstillatelsen:** Norgine BV, Hogeihilweg 7, 1101 CA Amsterdam ZO, Holland. Basert på SmPC: 02.12.2015. NOR/XIF5/1216/0162

Indisert for reduksjon av tilbakevendende episoder av manifest hepatisk encefalopati (HE) hos personer over 18 år¹



Selv om de er hjemme, er de ikke utenfor faresonen¹

Andel pasienter som opplever en tilbakevendende HE-episode i løpet av 6 måneder.¹



Tilpasset etter Bass et al. 2010.¹

1. Bass, N.M. et al., Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. N Engl J Med, 2010. 362(12): p. 1071-81.

Filmdrasjert tablett 550 mg (rosa, oval, bikonveks, 10 mm x 19 mm, preget med "RX" på den ene siden). ATC-kode: A07AA11. Teksten er basert på preparatomtalen: 2016-11-24. For flere opplysninger: www.felleskatalogen.no

NORGINE and the sail logo are registered trademarks of the Norgine group of companies. Product under license from Alfasigma S.p.A. XIFAXAN is a registered trademark of the Alfasigma group of companies, licensed to the Norgine group of companies.

Fatigue ved autoimmune leversykdommer

Av Mette Vesterhus
Haraldsplass Diakonale Sykehus



Fatigue er vanlig og en viktig kilde til nedsatt livskvalitet hos mange pasienter med autoimmun leversykdom. Det kan være vanskelig å avgrense fatigue mot assosierte tilstander som søvnforstyrrelser og depresjon, og ofte er årsakene sammensatte. Nyere forskning indikerer dels generelle og dels sykdomsspesifikke mekanismer bak fatigue ved autoimmune leversykdommer, bl.a. knyttes symptomet til autonom dysfunksjon.

De autoimmune leversykdommene (AIL) omfatter primært autoimmun hepatitt (AIH), primær bilær cholangitt (PBC) og primær skleroserende cholangitt (PSC). Fatigue rammer pasienter i alle de tre sykdomskategoriene, men med ulik prevalens. Fatigue rapporteres av 85% av pasienter med AIH, drøyt halvparten ved PBC og rundt en tredjedel ved PSC. Mens fatigue ved PBC er best undersøkt, foreligger det lite data om fatigue ved AIH. Graden av fatigue korrelerer dårlig med aktivitet og stadium av leversykdommen og god symptomatisk behandling mangler. Utredning av fatigue bør starte med en grundig eksklusjon av andre bidragende faktorer som kan behandles, inkludert anemi, thyroideasykdom, binyrebarksvikt og depresjon. Validerte spørreskjema og pasient-rapporterte data kan være verdifulle verktøy for å avdekke tilstedeværelse og grad av fatigue (1, 2).

Fatigue ved PBC: Best undersøkt

Fatigue rammer over halvparten av pasientene med PBC (3-5). I en engelsk tverrsnittundersøkelse blant pasienter med PBC (UK-PBC-kohorten), graderte pasientene fatigue som den viktigste faktoren for nedsatt livskvalitet (6). Fatigue er assosiert med nedsatt konsentrasjon og

hukommelsesproblemer. Plagene fluktuierer uavhengig av alvorlighetsgrad og stadium av leversykdommen og responderer ikke på behandling med UDCA eller lever-transplantasjon. Fatigue har vært assosiert med økt mortalitet, men funnene er usikre og kan skyldes mer avansert sykdom hos pasientene med fatigue (7). Forekomsten av depresjon blant pasienter med PBC er debattert; antidepressiva har ikke vist effekt mot fatigue ved PBC. Det er gode holdpunkter for at det finnes organiske årsaker til fatigue ved PBC.

CNS-affeksjon og autonom dysfunksjon assosiert med fatigue

Årsakene til fatigue ved PBC er komplekse og både det perifere og det sentrale nervesystemet (CNS) synes involvert (8, 9). Ifølge én hypotese, gir kolestase akkumulering av toksiske substanser og degenerative endringer i CNS, som leder til autonom dysfunksjon og søvnforstyrrelser (manifestasjoner av fatigue) og lavgradig svekkelse av kognitiv funksjon (nedsatt hukommelse og konsentrasjon). Patologiske funn ved cerebrale MR-undersøkelser ser ut til å bekrefte en CNS-komponent ved fatigue ved PBC. I tillegg har fMRI og transkranieell magnetisk stimulering demonstrert funksjonelle CNS-forandringer (10). MR-

funn er påvist også i tidlig, ikke-cirrhotisk sykdomsfase (11). Funksjonelle tester har demonstrert autonom dysfunksjon i form av nedsatt vasomotorisk kontroll, manifestert ved redusert hjerteratevariabilitet og baroreflekssensitivitet (12).

Perifere komponenter av fatigue ved PBC

Ved PBC er det også beskrevet en perifer komponent, der fatigue er assosiert med skjelettmuskeldysfunksjon, økt tretthet og svekket biokjemisk recovery etter aerob trening (8). Påvisning av anti-mitokondrie antistoffer (AMA) står sentralt i diagnostikken av PBC, og disse antistoffene kan også ha en rolle i patogenesen. Pasientene har ofte høye titer av AMA, som retter seg mot bl.a. E2-antigenet i pyruvat dehydrogenase-komplekset (PDC) som er viktig for cellenes energiomsetning. Ifølge en hypotese, bidrar dette til mitokondriedysfunksjon og fører til økt anaerob metabolisme i muskelcellene. Den autonome dysfunksjonen forsterker effekten av dette ved å begrense musklernes kapasitet til å kompensere med økt efflux av laktat. Hypotesen støttes av funn ved MR spektroskopisk som har vist at pasienter med PBC og fatigue hadde markert muskelacidose, og dette var assosiert med anti-PDC-titer i serum.

Fatigue ved PSC: Få studier

Færre av pasientene med PSC rammes av fatigue enn ved andre autoimmune leversykdommer, men de som rammes kan være alvorlig plaget. I en studie fra England fra 2015 viste spørreskjema-besvarelser fra 40 ikke-transplanterte pasienter med PSC at drøyt 1/3 av pasientene var plaget med fatigue. Tallet samsvarer med funn fra Finland, der 35% av 341 pasienter med PSC rapporterte fatigue (13). Ved PSC har så mange som 80% av pasientene samtidig inflammatorisk tarmsykdom (IBD) og 20 % har en annen autoimmun sykdom. Både IBD i seg selv og anemi som følge av IBD kan bidra til fatigue ved PSC, og pasientene har også høy risiko for thyroideasykdom, depresjon og hepatobiliær og colorektal cancer. Grundig utredning er viktig for å identifisere årsaker som kan behandles før man konkluderer med PSC-relatert fatigue.

Fatigue ved PSC er mindre undersøkt enn ved PBC, men funn fra spørreskjemaundersøkelser og én studie med funksjonelle tester indikerer en assosiasjon til autonom dysfunksjon (13, 14). I en studie var pasientene signifikant mer plaget med fatigue enn en befolknings-basert kontrollgruppe, uavhengig av om de også hadde IBD eller brukte Ursolfalk (14). Imidlertid var fatigue mer uttalt ved kombinert PSC-IBD eller ved omfattende colorektal kirurgi. Pasientene med PSC hadde ikke økt dagtidssomnolens, ulikt

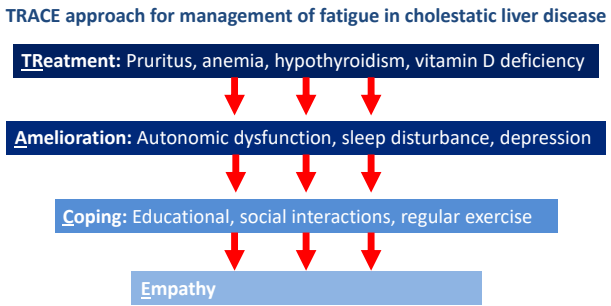
funn ved PBC. Fatigue ved PSC var assosiert med autonom dysfunksjon (hos 22.5% av pasientene), særlig ortostatisk intoleranse, og det var sterk korrelasjon mellom fatigue og graden av autonom dysfunksjon. Autonom testing med tilt-test hos et representativt utvalg (n=10) og matchede kontroller viste at 6 av 10 blant disse pasientene med PSC hadde autonom dysfunksjon med oppregulert sympatikusaktivitet. Forfatterne av studien konkluderte med at fatigue er et viktig problem hos en subgruppe av pasienter med PSC, og spekulerer i at anti-ortostatisk behandling kan ha effekt.

I forbindelse med en pågående prospektiv studie av norske pasienter med PSC, har vi samlet inn data relatert til bl.a. fatigue. Preliminære data indikerer at en subgruppe på rundt 20% av disse pasientene er betydelig plaget med fatigue i tråd med tidligere funn.

Behandling av fatigue

TRACE er en algoritme som er utviklet for å strukturere og bedre oppfølgingen av fatigue ved PBC (Figur 1). Pasientene bør få råd om søvnhygiene og lavintensitets aerob og vektbærende trening. En hypotese er at trening kan øke aktiviteten av monocarboxylasetransportere og dermed bidra til økt eksport av laktat fra muskelcellene. Modafinil (CNS-stimulantia) har vist lovende korttidsresultater i preliminære studier, langtids effektene er imidlertid uavklarte og bruk bør forbeholdes pasienter med påviste søvnforstyrrelser (4). Også ved PSC kan TRACE-algoritmen følges; man bør vurdere tiltak mot ortostatisme. Forskning pågår, men det finnes ingen etablerte medikamentelle behandlingsmuligheter for fatigue ved PSC. Fatigue alene er ikke indikasjon for levertransplantasjon, da bedring av fatigue ofte ikke oppnås (5).

Figur 1: TRACE for oppfølging av fatigue ved PBC (og PSC)



1. Prince MI, James OF, Holland NP, Jones DE. Validation of a fatigue impact score in primary biliary cirrhosis: towards a standard for clinical and trial use. *J Hepatol* 2000;32:368-373.

2. Jacoby A, Rannard A, Buck D, Bhala N, Newton JL, James OF, Jones DE. Development, validation, and evaluation of the PBC-40, a disease specific health related quality of life measure for primary biliary cirrhosis. *Gut* 2005;54:1622-1629.

3. Goldblatt J, Taylor PJ, Lipman T, Prince MI, Baragiotta A, Bassendine MF, James OF, et al. The true impact of fatigue in primary biliary cirrhosis: a population study. *Gastroenterology* 2002;122:1235-1241.

4. Kuo A, Kuo A, Bowlus CL. Management of symptom complexes in primary biliary cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2016;32:204-209.

5. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145-172.

6. Mells GF, Pells G, Newton JL, Bathgate AJ, Burroughs AK, Heneghan MA, Neuberger JM, et al. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: the UK-PBC national study. *Hepatology* 2013;58:273-283.

7. Jones DE, Al-Rifai A, Frith J, Patanwala I, Newton JL. The independent effects of fatigue and UDCA therapy on mortality in primary biliary cirrhosis: results of a 9 year follow-up. *J Hepatol* 2010;53:911-917.

8. Griffiths L, Jones DE. Pathogenesis of primary biliary cirrhosis and its fatigue. *Dig Dis* 2014;32:615-625.

9. McDonald C, Newton J, Lai HM, Baker SN, Jones DE. Central nervous system dysfunction in primary biliary cirrhosis and its relationship to symptoms. *J Hepatol* 2010;53:1095-1100.

10. Mosher VAL, Swain MG, Pang JXQ, Kaplan GG, Sharkey KA, MacQueen GM, Goodyear BG. Primary Biliary Cholangitis Alters Functional Connections of the Brain's Deep Gray Matter. *Clin Transl Gastroenterol* 2017;8:e107.

11. Grover VP, Southern L, Dyson JK, Kim JU, Crossley MM, Wylezinska-Arridge M, Patel N, et al. Early primary biliary cholangitis is characterised by brain abnormalities on cerebral magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:936-945.

12. Newton JL, Allen J, Kerr S, Jones DE. Reduced heart rate variability and baroreflex sensitivity in primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2006;26:197-202.

13. Haapamaki J, Tenca A, Sintonen H, Barnert-Rasmussen N, Farkkila MA. Health-related quality of life among patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 2015;35:2194-2201.

14. Dyson JK, Elsharkawy AM, Lamb CA, Al-Rifai A, Newton JL, Jones DE, Hudson M. Fatigue in primary sclerosing cholangitis is associated with sympathetic over-activity and increased cardiac output. *Liver Int* 2015;35:1633-1641.

EPCLUSA® (sofosbuvir/velpatasvir)

The only pan-fibrotic, pan-genotypic STR^{1,a}



PROVEN

95–100% cure rates were achieved across Phase 3 pivotal studies in HCV GT1–6¹



SIMPLE FOR YOU

One duration^{1,b,c}
Few AEs^{1,b}
Few clinically relevant DDIs^{1,b}



SIMPLE FOR THEM

One pill, once a day^{1,b}



EXPAND WHAT'S POSSIBLE

“PEOPLE DO NOT DECIDE TO BECOME EXTRAORDINARY. THEY DECIDE TO ACCOMPLISH EXTRAORDINARY THINGS”

SIR EDMUND HILLARY
FIRST PERSON TO CLIMB MOUNT EVEREST

For your HCV patients with compensated liver disease¹

^a Single-tablet regimens is defines throughout this document as one tablet once daily.
^b EPCLUSA offers an RBV-free STR option for the majority of HCV patients, excluding those with decompensated cirrhosis. For further information on restrictions please refer to the SmPC. RBV is recommended for the treatment of patients with decompensated cirrhosis and may be considered for the treatment of HCV GT3 patients with compensated cirrhosis.¹
^c 24-week EPCLUSA with RBV may be considered for patients who have previously failed therapy with an NS5A-containing regimen.¹

EPC/NO/18-05/PM/1272 | Date of preparation: May 2018

Renal impairment
No dose adjustment of EPCLUSA is required for patients with mild or moderate renal impairment. The safety and efficacy of EPCLUSA has not been assessed in patients with severe renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] < 30 mL/min/1.73 m²) or end stage renal disease (ESRD) requiring haemodialysis.

HCV/HBV (hepatitis B virus) co-infection
Cases of hepatitis B virus (HBV) reactivation, some of them fatal, have been reported during or after treatment with direct-acting antiviral agents. HBV screening should be performed in all patients before initiation of treatment. HBV/HCV co-infected patients are at risk of HBV reactivation, and should therefore be monitored and managed according to current clinical guidelines.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig.

C Epclusa «Gilead»
Antiviralt middel. ATC-nr.: J05A X69
TABLETTER, filmdrasjerte 400 mg/100 mg: Hver tablett inneh.: Sofosbuvir 400 mg, velpatasvir 100 mg, hjelpestoffer. Fargestoff: Jernoksid (E 172), titandioksid (E 171).
Indikasjoner: Behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon hos voksne. **Dosering:** Behandling skal igangsettes og overvåkes av lege med erfaring i behandling av pasienter med HCV infeksjon.
Voksne: 1 tablett daglig. Bør brukes i kombinasjon med ribavirin hos visse pasientgrupper (se Felleskatalogteksten for ribavirin).
Anbefalt behandlingsvarighet og kombinasjon med ribavirin:

Pasientgruppe ¹	Behandling og varighet
Alle HCV-genotyper uten cirrhose eller med kompensert cirrhose	Epclusa i 12 uker Tillegg av ribavirin kan vurderes for pasienter med genotype 3 med kompensert cirrhose
Alle HCV-genotyper med dekomensert cirrhose	Epclusa + ribavirin i 12 uker

¹ Anbefalingene gjelder også ved hiv-koinfeksjon samt tilbakevendende HCV etter levertransplantasjon.
Dosering ribavirin: Gis oralt, sammen med mat. *Pasienter med Child Pugh B-cirrhose før transplantasjon eller genotype 3 og kompensert cirrhose (før eller etter transplantasjon):* Ribavirindosen skal være vektbasert (<75 kg = 1000 mg og ≥75 kg = 1200 mg) og fordeles på 2 doser. *Pasienter med Child-Pugh C-cirrhose før transplantasjon eller Child-Pugh B eller C etter transplantasjon:* Startdose på 600 mg daglig, fordeles på 2 doser, som kan opptitreres til maks. 1000/1200 mg daglig (<75 kg = 1000 mg og ≥75 kg = 1200 mg) hvis den tolereres godt. Ellers bør dosen reduseres som indisert basert på hemoglobinnivå. **Glemt dose:** Dersom <18 timer er gått siden glemt Epclusa-dose, skal dosen tas så snart som mulig og deretter tas neste dose til vanlig tid. Dersom >18 timer er gått skal neste dose tas til vanlig tid. Dobbel dose skal ikke tas. Ved oppkast <3 timer etter inntak skal en ny dose tas. **Spesielle pasientgrupper:** *Nedsatt leverfunksjon:* Ingen dosejustering nødvendig ved lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A, B eller C). Sikkerhet og effekt er vurdert ved Child-Pugh B-cirrhose, men ikke ved Child-Pugh C-cirrhose. *Nedsatt nyrefunksjon:* Ingen dosejustering nødvendig ved lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Sikkerhet og dosering er ikke vurdert 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 Cl_{CR} <50 ml/minutt. *Barn og ungdom <18 år:* Sikkerhets- og effektdata mangler. Eldre: Ingen dosejustering nødvendig. **Administrering:** Kan tas med eller uten mat. Bør svelges hele. Skal ikke tygges eller knuses pga. bitter smak.
Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene. Samtidig bruk av potente P-gp- eller CYP450 induktorer (rifampicin, rifabutin, johannesurt (prikkerperikum), karbamazepin, fenobarbital og fenytoin). Samtidig bruk vil redusere plasmakonsentrasjonene av sofosbuvir og velpatasvir signifikant og kan føre til tap av effekt.
Forsiktighetsregler: Skal ikke gis samtidig med andre legemidler som inneholder sofosbuvir. Alvorlig bradykardi og hjerteblokk (potensielt livstruende) har forekommet ved samtidig bruk med amiodaron, alene eller i kombinasjon med andre legemidler som reduserer hjertefrekvensen. Bør kun brukes sammen med amiodaron når annen alternativ behandling med antiarytmika ikke tolereres eller er kontraindisert. Hvis samtidig behandling vurderes som nødvendig skal pasienten overvåkes nøye ved Epclusa-oppstart. 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 ev. symptomer. *Ved tidligere behandlingssvikt med et regime som*

omfatter NS5A: På grunnlag av NS5A-resistensassosierte varianter (RAV-er) etter behandlingssvikt på regimer med andre NS5A hemmere, in vitro-farmakologien til velpatasvir og resultatet av behandling med sofosbuvir/velpatasvir hos NS5A naive pasienter med NS5A RAV er, kan behandling med Epclusa + ribavirin i 24 uker vurderes for pasienter med behandlingssvikt, som antas å ha høy risiko for klinisk sykdomsprogresjon og ikke har andre behandlingsalternativer. *Levertransplanterte:* Behandling skal vurderes ut fra individuell fordel/risiko, da sikkerhet og effekt ikke er undersøkt. *Bruk sammen med visse hiv antiretrovirale regimer:* Økt tenofovireksponering 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 Felleskatalogteksten for nevnte legemidler/kombinasjoner mht. nyreovervåkning. *HCV/HBV koinfeksjon:* Tilfeller av HBV-reakivering, noen fatale, er rapportert under/etter behandling med direktevirkende antivirale midler. HBV-screening bør utføres hos alle pasienter før behandlingsstart. HBV/HCV-koinfiserte pasienter bør overvåkes og håndteres etter gjeldende kliniske retningslinjer.
Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse.
Se Kontraindikasjoner. Samtidig bruk av følgende P-gp- og CYP-induktorer anbefales ikke pga. mulig redusert effekt av velpatasvir/sofosbuvir: Okskarbazepin, rifapentin, modafinil og efavirenz. Legemidler som øker gastrisk pH forventes å redusere velpatasvirkonsentrasjonen. Antacida bør tas 4 timer før/etter Epclusa. H2 reseptorantagonister kan tas samtidig/før/etter Epclusa ved doser tilsv. famotidin 40 mg 2 ganger daglig. Samtidig bruk av protonpumpehemmere (PPI) anbefales ikke, ev. skal Epclusa tas med mat 4 timer før PPI i en maks. dose tilsv. omeprazol 20 mg. Samtidig bruk med amiodaron kun hvis ingen andre behandlingsalternativer er tilgjengelige. Nøye overvåkning anbefales. Digoksinkonsentrasjon kan øke ved samtidig bruk, og forsiktighet og overvåkning av terapeutisk konsentrasjon anbefales. Ved samtidig bruk av dabigatran anbefales overvåkning for tegn på blødning og anemi, inkl. koagulasjonstest. Nøye INR-overvåkning anbefales ved bruk av vitamin K-antagonister, pga. forandringer i leverfunksjonen ved behandling med Epclusa. *Visse hiv antiretrovirale regimer:* Se Forsiktighetsregler. Rosuvastatin, maks. 10 mg, kan tas samtidig med Epclusa. Samtidig bruk kan øke konsentrasjonen av rosuvastatin, med økt risiko for myopati, inkl. rabdomyolyse. Ved samtidig bruk av andre statiner (unntatt pravastatin), skal tett overvåkning av statinbivirkninger iverksettes og redusert statindose vurderes ved behov.
Graviditet, amming og fertilitet: *Graviditet:* Bør ikke brukes under graviditet. Ved kombinasjonsterapi med ribavirin, 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.
Bivirkninger: *Svært vanlige (≥1/10):* Hodepine, tretthet og kvalme. Reduksjon av hemoglobin hos pasientene behandlet med Epclusa +ribavirin. Bivirkningene ved kombinasjonsterapi med ribavirin tilsvare bivirkningsprofilen til ribavirin. **Overdosering/Forgiftning:** Hemodialyse fjerner effektivt sofosbuvir, ekstraksjonsforhold 53 %, men sannsynligvis ikke velpatasvir som er sterkt bundet til plasmaproteiner. Se Giftnformasjonens anbefalinger for sofosbuvir J05A X15 side c og velpatasvir J05A X side c.
Pakninger og priser: 28 stk. (flaske) 491230. Pris (1 Okt 2017): NOK 190 164,20 (AUP inkl 25% MVA). Kostnadsfritt i henhold til blåreseptforskriften/smittevernloven.
Innehaver av markedsføringstillatelsen: Gilead Sciences International Ltd, Storbritannia. For informasjon kontakt Gilead Sciences Norway AS, +46 8 505 718 00. **Basert på SmPC godkjent av SLV:** 02/2018

For fullstendig preparatomtale (SmPC) se legemiddelverket.no

REFERENCES:
1. EPCLUSA Summary of Product Characteristics, February 2018.

FALK symposium 2018

Tekst: Camilla Bondevik



Wenn jemand eine Reise tut, so kann er was erzählen...

(Matthias Claudius-tysk dikter 1740-1815).

Lisboa er stedet for 2 store arrangementer denne våren; Falk IBD symposium for gastroenterologer og Eurovision Song Contest for resten. For 68. året ble Falk IBD symposium arrangert, og 10 heldige norske gastroenterologer tok turen til forstaden Estoril.

Der møtte vi kolleger fra andre nordiske land, totalt opp mot 40 deltakere fra Norden. Med casino like ved Estoril Centro de Congressos, var årets tema «Crossing new Borders in IBD: Thoughts and Demands – From Mechanisms to Treatment».

F. Magro fra Porto ønsket oss velkommen til vårlige Lisboa, og fordelt på 8 sesjoner var 2 dager proppet med foredrag. Under følger en kort oppsummering.

«OMICS»

Kunnskap om ulike «OMICS» blir mer og mer sentralt også i klinisk praksis. Dr. Sokol fra Saint-Antoine Hôpital i Paris åpnet med spørsmålet: vert-mikrobiom interaksjoner-realtitet eller myte? Det «mikrobiotiske samfunn» i tarmen er grunnleggende for vår helse. Faktorer som gener og miljø påvirker det «mikrobiotiske samfunn». Tapet av den skjøre balansen i tarmens komplekse økosystem er involvert i flere patologiske tilstander, også IBD. Endret tarmflora er ikke bare resultat av sykdom, men en viktig aktør i sykdomsutviklingen.

Kolittens mange ansikter

Dr. Miehleke (Hamburg) slo et slag for å få mikroskopisk kolitt (MC) ut av skyggen av sine 2 mer kjente «søsken»; ulcerøs kolitt og Mb. Crohn. Mikroskopisk kolitt gir betydelig reduksjon av livskvalitet for de som er rammet, og er prevalent hos eldre kvinner. Men, er det en «virkelig» sykdom eller «bare» bivirkning av medikamenter? Dr. Pardi fra Mayo Clinic presenterte «bevis» for begge sider; en nylig publisert case-control studie fra Storbritannia bekreftet funn fra 2005 der NSAIDs, PPI og SSRI blir utpekt som de største synderne. Til forskjell fra sine mer kjente «kolitt slektninger», finnes det pr i dag ingen etablert serum- eller fekaltest for å diagnostisere MC. Det finnes heller ingen allment akseptert gradering av sykdomsaktivitet.

Dr. Borralho (Lisboa) guidet oss gjennom kolitt sett fra patologens ståsted. Fra patologens perspektiv er ulcerøs kolitt og Mb Crohn eksklusjonsdiagnoser. Flere av de patologiske funnene i biopsiene



Fra venstre
Antonija Karoglan, Kristian Espeland, Siri Martinsen og Camilla Bondevik.



Det ærverdige rådhuset i Lisboa

kan være iatrogene, og vanlige tilstander som bakteriell infeksjon, iskemi og divertikulose kan gi «forvirrende» histologiske bilder. Både dr. Borralho og dr. Pardi kom innom kolitt som kan imitere IBD, utløst av Cell-Cept og immunbasert kreftterapi. Disse pasientene vil man nok møte oftere i klinisk praksis. Da er det verdt å repetere oppfordringen fra patologen om utfyllende biopsiremisser.

Kirurgi og ekstraintestinale manifestasjoner

Gastrokirurger fikk slippe til i behandling av intraabdominale abscesser, stenoser og fistler. Summa summarum er tverrfaglig tilnærming viktig. Fokus var det også på ekstraintestinale manifestasjoner av IBD, nyttig å bli minnet på dem. Dr. Vavricka fra Zürich viste oss flere eksempler på slik sykdom. Mange av disse tilstandene blir bedre etter som tarmsymptomene bedrer seg (perifer artritt, after i munnhulen, episcleritt og erythema nodosum). Andre opptrer uavhengig av aktiviteten til tarmsykdommen (uveitt og ankylosing spondylitt). Pyoderma gangrenosum og PSC har en mer uklar aktivitetsrelasjon til underliggende tarmsykdom. Prevalensen av ekstraintestinal sykdom ligger rundt 6-7 %, og 1 av 4 pasienter har debut av ekstraintestinal sykdom før selve tarmsykdommen. Pasienter med perianal Crohn har større risiko for å utvikle ekstraintestinal sykdom.

De kompliserte pasientene

IBD-pasienter med tidligere eller samtidig kreft sees ofte i klinisk praksis. Dr. Beaugerie fra Paris gav en oversiktlig presentasjon om behandlingsanbefalinger for pasienter med aktiv eller tidligere cancer. Kolektomi er det tryggeste valget, og ikke Entyvio til pasienter med premaligne tilstander eller tidligere GI cancer. Dr. van Assche (Leuven) var enig i det utsagnet. Hvorfor er CMV-infeksjon hos IBD-pasienter fortsatt en

utfordring for gastroenterologer? Dr. Siegmund (Berlin) skisserte 2 problemstillinger; enten at viruset replikerer uten påvirkning av sykdomsforløpet, eller forverrer sykdomsutviklingen. Til slutt i sitt foredrag presenterte hun en algoritme for utredning og behandling av CMV-kolitt.



I Lisboa kunne man blant historiske bygninger også finne jordens mest sexy toalett....



Flere
doseringsmuligheter

80mg

annenhver uke

ved vedlikeholds-
behandling¹

Nå

Gjør vi det mulig å halvere antall
injeksjoner hos pasienter som
trenger ukentlig dosering med
HUMIRA 40 mg*

HUMIRA
adalimumab

* Pasienter som opplever redusert respons på doseringen HUMIRA 40 mg annenhver uke, kan ha nytte av doseøkning til HUMIRA 40 mg hver uke eller 80 mg annenhver uke. Gjelder ved indikasjonene hidrosadenitt, Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, revmatoid artritt og plakkpsoriasis.

Viktig sikkerhetsinformasjon

Se HUMIRA SPC for mer informasjon

Interaksjoner ^{1(4.5)}	• Kombinasjonen av HUMIRA og anakinra er ikke anbefalt • Kombinasjonen av HUMIRA og abatacept er ikke anbefalt
Kontraindikasjoner ^{1(4.3)}	• Overfølsomhet for et eller flere av innholdsstoffene • Aktiv tuberkulose eller annen kraftig infeksjon som sepsis, samt opportunistiske infeksjoner • Moderat til alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III/IV)
Graviditet og amming ^{1(4.6)}	• Det anbefales ikke å gi adalimumab under graviditet • Unngå å amme i minst fem måneder etter siste HUMIRA-behandling
Vanligste bivirkninger (≥ 1/10) ^{1(4.8)}	• Infeksjoner (som nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon og sinusitt) • Reaksjoner på injeksjonssted (erytem, kløe, blødning, smerte eller hevelse) • Hodepine og smerter i skjelett og muskulatur • Magesmerter, kvalme og oppkast • Leukopeni og anemi • Lipidøkning, stigning i leverenzymmer og utslett

©2018 AbbVie AS • Postboks 1 • 1330 Fornebu Tlf: 67 81 80 00 • Juni 2018

HUMIRA® «AbbVie»

Immunsuppressivt middel.

ATC-nr.: L04A B04

konvensjonell terapi. **Psoriasisartritt:** Behandling aktiv og progredierende psoriasis artritt hos voksne når responsen på tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler ikke har vært tilfredstillende. Adalimumab har vist å redusere progresjonshastighet og perifer leddskade, målt ved røntgen, hos pasienter med polyartikulær, symmetrisk undergrupper av sykdommen, og å forbedre fysisk funksjon. **Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt):** Behandling av voksne med alvorlig aktiv Bekhterevs sykdom som har respondert utstrekkelig 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 utstrekkelig eller er intolerante overfor NSAID. **Crohns sykdom:** Behandling av moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom hos voksne som ikke har respondert på en fullstendig og adekvat behandling med et kortikosteroidog/eller et immunsuppressivt legemiddel, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandling. **Pediatrisk Crohns sykdom:** Behandling av moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom hos barn ≥ 6 år og ungdom, som har respondert utstrekkelig på konvensjonell terapi inkl. primær ernæringsterapi og et kortikosteroid og/eller et immunmodulerende legemiddel, eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger. **Ulcerøs kolitt:** Behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos voksne som har hatt utstrekkelig respons på konvensjonell behandling, inkl. kortikosteroider og 6-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA), eller som ikke tolererer eller har kontraindikasjoner mot slike behandlinger. **Psoriasis:** Behandling av moderat til alvorlig kronisk plakkipsooriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling. **Pediatrisk plakkipsooriasis:** Behandling av alvorlig kronisk plakkipsooriasis hos barn ≥ 4 år og ungdom, som har respondert utstrekkelig på eller som er uegnede kandidater for topikal behandling og lysbehandling. **Hidrosadenitt:** Behandling av aktiv moderat til alvorlig hidrosadenitt (svettekjertelbetennelse) hos voksne og ungdom ≥ 12 år, som har respondert utstrekkelig på konvensjonell systemisk behandling. **Uveitt:** Behandling av ikke-infeksiøs

Intermedier, posterior og anuvæitt hos voksne som har utilstrekkelig respons på kortikosteroider, med behov for kortikosteroid-sparende midler eller der behandling med kortikosteroid ikke er egnet. **Pediatrisk uveitt:** Behandling av kronisk ikke-infeksjos fremre uveitt hos pasienter ≥ 20 år, som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor konvensjonell behandling, eller der konvensjonell behandling ikke er hensiktsmessig.

Dosering: For å bedre sporbarheten av biologiske gjenstander, skal handelsnavn og batchnr. registreres tydelig. Annen samtidig terapi (f.eks. kortikosteroider/eller immunmodulerende midler) bør være optimalisert under behandlingen. Doseopphold kan være nødvendig, f.eks. for operasjon eller ved alvorlig infeksjon. Ved gjenopptak av behandling etter et opphold på ≥70 dager vil klinisk respons og sikkerhetsprofil være som for oppholdet. **Rheumatoid artritt:** Voksne: 40 mg hver 2. uke. Det bør fortsettes med metotreksat under behandling med adalimumab. Under monoterapi, kan noen pasienter som opplever redusert respons på preparatet ha nytte av en doseøkning til 40 mg hver uke eller 2. uke. Ved manglende respons innen uke 12 bør fortsatt behandling vurderes. **Psoriasis/artritt, Bekhterovs sykdom (ankyloserende spondylitt) og aksial spondylartritt uten radiografisk bekreftelse på ankyloserende spondylitt:** Voksne: 40 mg hver 2. uke. Ved manglende respons innen uke 12 bør fortsatt behandling vurderes.

Crohn's sykdom: Voksne: 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2. Ved behov for raskere behandlingsrespons: 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2. Risikoen for bivirkninger er høyere ved sistnevnte doseringsregime. Anbefalt dose etter induksjonsbehandling er 40 mg hver 2. uke. Under vedlikeholdsbehandling kan kortikosteroider seponeres gradvis iht. kliniske retningslinjer. Enkelte pasienter som opplever redusert respons kan ha nytte av en økning i dosering til 40 mg hver uke eller 80 mg hver 2. uke. **Pediatrisk Crohn's sykdom:** Barn ≥6 år og <40 kg: 40 mg ved uke 0 og 20 mg ved uke 2. Ved behov for raskere respons: 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2. Risikoen for bivirkninger kan øke ved bruk av høyere induksjonsdoser. Etter induksjonsbehandling er anbefalt dose 20 mg hver 2. uke. Noen pasienter som opplever utilstrekkelig respons kan ha nytte av økt dosering til 20 mg hver uke. Barn ≥6 år og >40 kg: 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 2. Ved behov for raskere respons: 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2. Risikoen for bivirkninger kan øke ved bruk av høyere induksjonsdoser. Etter induksjonsbehandling er anbefalt dose 40 mg hver 2. uke. Noen pasienter som opplever utilstrekkelig respons kan ha nytte av økt dosering til 40 mg hver uke eller 80 mg hver 2. uke. Ved manglende respons innen uke 12 bør fortsatt behandling vurderes uke. **Ulceros kolitt:** Voksne: 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2. Etter induksjon er anbefalt dose 40 mg hver 2. uke. Under vedlikeholdsbehandling kan kortikosteroider seponeres gradvis iht. kliniske retningslinjer. Enkelte pasienter som opplever redusert respons kan ha nytte av en økning i dosering til 40 mg hver uke eller 80 mg hver 2. uke. Data tyder på at klinisk respons vanligvis oppnås innen 2-8 ukers behandling. Behandling bør ikke fortsette ved manglende respons i løpet av denne tiden. **Psoriasis:** Voksne: 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 1, og deretter 40 mg hver 2. uke. Behandling >16 uker bør vurderes uke ved manglende respons innen denne perioden. Utover 16 uker, kan pasienter med utilstrekkelig respons ha nytte av en økning i dosering til 80 mg hver uke eller 80 mg hver 2. uke. Nytte/risiko ved fortsatt ukentlig behandling med 40 mg eller 80 mg hver 2. uke bør vurderes uke ved utilstrekkelig respons etter økning i dosering. Dersom tilstrekkelig respons oppnås med 40 mg hver uke eller 80 mg hver 2. uke, kan doseringen deretter reduseres til 40 mg hver 2. uke. **Hidrosadenitt:** Voksne: 160 mg ved uke 0 og 80 mg ved uke 2. Etter ytterligere 2 uker, fortsettes dette med 40 mg hver uke eller 80 mg hver 2. uke. **Ungdom:** ≥2 år og ≥30 kg: 80 mg ved uke 0, etterfulgt av 40 mg hver 2. uke fra uke 1. Ved utilstrekkelig respons kan en økning i dosering til 40 mg hver uke eller 80 mg hver 2. uke vurderes. **Generelt:** Antibiotikabehandling kan fortsette om nødvendig. Det anbefales å bruke antiseptisk vask daglig på berørte områder. Behandling >12 uker bør vurderes uke dersom det ikke sees forbedring i løpet av denne perioden. **Uveitt:** Voksne: 80 mg ved uke 0 og 40 mg etter 1 uke, og deretter 40 mg hver 2. uke. Begrenset erfaring med oppstart av behandling med Humira alone. Behandling kan startes i kombinasjon med kortikosteroider og/eller med andre ikke-biologiske immunmodulerende midler. 2 uker etter behandlingsoppstart kan samtidig kortikosteroidbehandling trepades ned iht. klinisk praksis. Det anbefales at nytte/risiko ved fortsatt langtidsbehandling vurderes årlig. **Pediatrisk uveitt:** Barn ≥2 år og <30 kg: 20 mg hver 2. uke i kombinasjon med metotreksat. Ved behandlingsstart kan induksjonsdose 40 mg gis 1 uke for oppstart av vedlikeholdsbehandling. Ingen kliniske data for bruk av induksjonsdose hos barn <6 år. Barn ≥2 år og ≥30 kg: 40 mg hver 2. uke i kombinasjon med metotreksat. Ved behandlingsstart kan induksjonsdose 80 mg gis 1 uke for oppstart av vedlikeholdsbehandling. Ingen kliniske data for bruk av induksjonsdose hos barn <6 år. **Pediatrisk plakkpsoriasis:** Barn ≥4 år og ungdom: Anbefalt dose er basert på kroppsvekt. 15-30 kg: Startdose 20 mg, etterfulgt av 20 mg hver 2. uke fra uke 1 etter startdosen. ≥30 kg: Startdose 40 mg, etterfulgt av 40 mg hver 2. uke fra uke 1 etter startdosen. Ved manglende respons innen 16 uker bør fortsatt behandling vurderes uke. **Polyartikulær juvenil idopatisk artritt:** Barn ≥2 år og ungdom: Anbefalt dose er basert på kroppsvekt. 10-30 kg: 20 mg hver 2. uke. ≥30 kg: 40 mg hver 2. uke. Klinisk respons oppnås vanligvis innen 12 uker. Ved manglende respons innen denne perioden bør fortsatt behandling vurderes uke. **Entesitrelatert artritt:** Barn ≥6 år og ungdom: Anbefalt dose er basert på kroppsvekt. 15-30 kg: 20 mg hver 2. uke. ≥30 kg: 40 mg hver 2. uke. **Spesielle pasientgrupper:** Nedslutt lever-/nyrefunksjon: Erfaring mangler. Eldre: Dosejustering er ikke nødvendig. **Tilberedning/Håndtering:** Se pakningsvedlegget. **Administrering:** S.c. injeksjon, se pakningsvedlegget.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene. Aktiv tuberkulose eller annen alvorlig infeksjon som sepsis, samt opportunistiske infeksjoner. Moderat til alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III/IV).

Forsiktsregler: Infeksjoner: Pasienter som tar TNF-antagonister er mer mottagelige for alvorlige infeksjoner. Nedsett lungefunksjon kan øke risikoen for infeksjoner. Derfor må pasienter overvåkes nøye med henblikk på mulige infeksjoner, deriblant tuberkulose, før, under og etter behandling med adalimumab. Da eliminering av adalimumab kan ta opptil 4 måneder, bør overvåking fortsette ut denne perioden. Behandling bør ikke innledes hos pasienter med aktive infeksjoner, inkl. kroniske eller lokaliserte infeksjoner, for infeksjonene er under kontroll. Hos pasienter som har vært utsatt for tuberkulose eller har reist i områder hvor det er høy risiko for tuberkulose eller endemiske mykoser, som histoplasmosis, koksidiomykose eller blastomycose, skal nytte- og risiko avveies før start av behandlingen. Pasienter som utvikler en ny infeksjon i løpet av behandlingen bør overvåkes nøye og gjennomgå en fullstendig diagnostisering. Dersom pasienten utvikler en ny alvorlig infeksjon eller sepsis bør adalimumab seponeres og passende behandling med antimikrobielle eller antimykotiske legemidler startes intill infeksjonen er under kontroll. Legen bør utvise varsomhet i forbindelse med bruk av adalimumab til pasienter som har hatt gjentatte infeksjoner eller som har underliggende lidelser som predisponerer for infeksjoner, inkl. samtidig bruk av immunsuppressive legemidler. Alvorlige infeksjoner, inkl. sepsis, pga. bakterielle, mykobakterielle, invasive sopp-, parasitt-, virus- og andre opportunistiske infeksjoner, som listeriose, legionellose og pneumocytose er rapportert. Andre alvorlige infeksjoner inkl. pneumoni, pyelonefritt, septisk artritt og septikemi er sett i kliniske studier. Sykehusinnleggelse eller fatale følger assosiert med infeksjoner er rapportert. Tilfeller av tuberkulose er rapportert, inkl. reaktivering og nypopstått tuberkulose. Tuberkulosestilfellene var pulmonale og ekstrapulmonale, dvs. disseminerte. Alle pasienter må vurderes med henblikk på både aktiv eller inaktiv (latent) tuberkulose infeksjon for 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 screeningstest (dvs. tuberkulin hudprøve og thoraxrontgen) bør gjennomføres. Forskrivende lege bør være oppmerksom på risikoen for falske negative resultater av tuberkulintest, spesielt hos pasienter som er alvorlig syke eller har immunsvekt. Behandling skal ikke innledes ved diagnostisert aktiv tuberkulose. Hvis latent tuberkulosemistanken, bør lege, ekspert på tuberkulose, konsulteres. Hvis latent tuberkulose diagnostiseres må passende tuberkulose profylaksebehandling startes, for behandling med adalimumab begynner og ltt. lokale retningsslinjer. Bruk av tuberkulose profylaksebehandling bør også vurderes for 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 tuberkulose 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 forsikninger av hensiktsmessig behandling, noen ganger med fatale følger. Hos pasienter som utvikler symptomer som feber, malaise, vektapp, hoste, dyspné og/eller lungeinfiltat eller andre alvorlige og systemiske sykdommer med eller uten samtidig sjokk, bør en invasiv soppinfeksjon mistenkes og behandling med adalimumab avbrytes omgående. **Reaktivert av hepatitt B:** Har forekomst 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 positive 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-reaktivert og effektive antiviraltreier med passende støttebehandling bør startes. **Neurologiske hendelser:** TNF-antagonister er i sjeldne tilfeller satt i sammenheng med oppblussing eller forverring av kliniske symptomer og/eller radiografisk indikasjon på demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet, inkl. multipel sklerose og optikusnevitt, og perifer demyeliniserende sykdom, inkl. Guillain-Barré syndrom. Forskrivende lege bør utvise varsomhet ved bruk til pasienter med tidligere eksisterende eller nylig oppståtte demyeliniserende sykdommer i det sentrale/perifer nervesystemet. Seneponering bør vurderes. Neurologisk undersøkelse bør gjennomføres hos pasienter med ikke-infeksjon intermedier uveitt for oppstart av behandling og regelmessig under behandlingen, for å sjekke for preeksisterende eller utviklende demyeliniserende sykdom i CNS. **Maligniteter og lymfoproliferative sykdommer:** Mulig risiko for utvikling av lymfomer, leukemi og andre maligniteter kan ikke utelukkes. Sjeldne tilfeller av hepatosplenisk T-cellymfom hos pasienter behandlet med adalimumab er

tilføjet. Denne sjældne typen af T-cellymfom har meget aggressiv sygdomsforløb og er vanligvis fatal. Den potentielle risikoen ved samtidig brug af azathioprin eller 6-merkaptopurin og adalimumab bør vurderes nøje. Alle patienter, særlig de med en tidligere omfattende immunsuppressivt terapi eller psoriasispatienter med en tidligere PUVA-behandling, bør undersøkes for nærvær af ikke-melanom hudkreft, for eller under behandling med adalimumab. Melanom og Merkelcellekarsinom er rapportert hos patienter behandlet med TNF-antagonister, inkl. adalimumab. TNF-antagonister skal bruges med forsigtighed til kols-patienter og størrelser med økt risiko for maligniteter, p.g.a. risiko for maligniteter. Alle patienter med ucerøs kolitt som har økt risiko for dysplasi eller kolonkarsinom (f.eks. patienter med langvarig ucerøs kolitt eller primær skleroserende kolangitt), eller som har en forhistorie med dysplasi eller kolonkarsinom, bør regelmæssigt screenes for dysplasi for terapi initieres og gennem hele sygdomsforløpet. Evalueringen skal omfatte koloskopi og biopsi efter lokale anbefalinger. **Hematologiske reaktioner.** Sjældne tilfælde af pancytopeni (inkl. aplastisk anemi) rapportert med TNF-antagonister. Alle patienter bør rådes til øyeblikkelig å søke medisinsk hjælp hvis de udvikler tegn og symptomer på blodsygdomsreaktioner, f.eks. vedvarende feber, blodtredelser, blødninger, blekhet) under behandling med adalimumab. Sponerose under behandling med adalimumab bør vurderes hos patienter med bekreftet signifikante hematologiske abnormiteter. **Vaksinasjoner:** Samtidig administrering av levende vaksiner anbefales ikke, da data mangler. Det anbefales, hvis mulig, at pediatriiske patienter vaskineres i tråd med gjeldende vaksinasjonsveiledninger før behandling startes. Patienter som behandles med adalimumab kan få kombinerte vaksinasjoner, med samtidig bruk av levende vaksiner. Se også Graviditet, arming og fertilitet. **Kongestiv hjertesvikt:** Ved samtidig bruk av en TNF-antagonist kan det vært observert forverret kongestiv hjertesvikt og økt mortalitet p.g.a. kongestiv hjertesvikt. Det bør utvises varsomhet ved bruk av adalimumab hos patienter med lett hjertesvikt (NYHA klasse I/II). Behandlingen skal seponeres hos patienter som utvikler nye eller forverrede symptomer på kongestiv hjertesvikt. **Autoimmun aktivitet:** Videre behandling med adalimumab skal stoppes dersom patienten utvikler symptomer på lupuslignende syndrom og er positiv for antistoffer mot dobbelkjetet DNA. **Samtidig bruk av biologisk DMARD eller TNF-antagonister:** Allvorlige infeksjoner er observert ved samtidig bruk av anakina og etanercept (TNF-antagonist), uten å gi tilleggsseffekt sammenlignet med etanercept alene. Lignende bivirkninger kan også forekomme ved kombinasjonen av anakina og andre TNF-antagonister. Kombinasjonen av adalimumab og anakina anbefales derfor ikke. Samtidig administrering av adalimumab med andre biologiske DMARD (f.eks. anakina og abatacept) eller andre TNF-antagonister anbefales ikke basert på mulig økt risiko for infeksjoner, inkl. allvorlige infeksjoner og andre potensielle farmakologiske interaksjoner. **Kirurgi:** Begrenset erfaring med kirurgiske inngrep hos patienter behandlet med adalimumab. Under operasjon skal patienten følges nøye opp mtt. infeksjoner, og nødvendige tiltak må iverksettes. **Tynntarmobstruksjon:** Manglende respons på behandling av Crohns sykdom kan indikere en vedvarende fibrotisk striktur som kan kreve kirurgisk behandling. **Eldre:** Allvorlige infeksjoner forekommer oftere hos patienter >65 år behandlet med adalimumab enn hos patienter <65 år. Noen av dem fatale. Man skal være særlig oppmerksom på risiko for infeksjoner ved behandling av eldre.

Graviditet, amming og tvillit: *Graviditet:* Begrenset kliniske data. Normal immunrespons hos den nyfødte kan påvirkes. Bruk under graviditet anbefales ikke. Kvinner i fertil alder anbefales sterkt å benytte sikker prevensjon under og i minst 5 måneder etter siste behandling. Adalimumab kan passere placenta og over i serumet hos spedbarn født av kvinner behandlet med adalimumab under graviditet. Som konsekvens kan slike spedbarn ha høyere risiko for infeksjon. Administrering av levende vaksiner til spedbarn eksponert for adalimumab intrauterint anbefales ikke for 5 måneder etter morens siste injeksjon med adalimumab under graviditeten. *Amming:* Overgang i morsmelk er ukjent. Amming skal unngås i minst 5 måneder etter siste behandling. *Fertilitet:* Ukjent. Ingen data tilgjengelig.

Bivirkinger: Svært vanlig ($\geq 1/10$): Blod/lymfe: Leukopeni (inkl. nøytropeni og agranulocytose), anemi. Gastrointestinale: Abdominal smerte, kvalme, oppkast. Hud: Utslett (inkl. eksfoliativ utslett), infeksjoner. Lufteveisinfeksjon (inkl. nedre og øvre lufteveisinfeksjon, pneumoni, sinusitt, faryngitt, nasofaryngitt og herpesvirus pneumoni). Lever/galle: Stigning i leverenzymser. Muskel-skjelettsystemet: Smerte i skjelett og muskulatur. Neurologiske: Hodepine. Stoffskifte/emæringer: Lipidøkning. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkl. erytem). Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Blod/lymfe: Trombocytopeni, leukocytose. Gastrointestinale: Gastrointestinal blødning, dyspepsi, refluksøsofagitt (GERD), Sjögrens syndrom. Hjerter/kar: Takykardi, hypertensjon, flushing, hematomer. Hud: Forverring eller nytt tilfelle av psoriasis (inkl. palmo/plantar pustuløs psoriasis), pruritus, urticaria, blåmerker (inkl. purpura), dermatitt (inkl. eksem), orkolyse, hyperhidrose, alopeci. Immunsystemet: Hypersensitivitet, allergier (inkl. sesongbetingt allergi), orkolyse. Systemiske infeksjoner (inkl. sepsis, candidiasis og influensa), intestinale infeksjoner (inkl. tyfus gastritenteritt), 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), urveisinfeksjoner (inkl. pyelonefritt), soppinfeksjoner, leddinfeksjoner. Lufteveier: Hoste, astma, dyspné. Muskel-skjelettsystemet: Muskelspasmer (inkl. forhöyet kreatinfosfokinase i blod), neurologiske: Parestesier (inkl. hypestesi), migréne, kompresjon av nerverot. Nyre/urineveier: Hematuri, nedsatt nyrefunksjon. Stoffskifte/emæringer: Hypokalemi, forhöyet urinsyre, unormale natriumverdier i blod, hypokalsemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering. Svulster/cyster: Godartet svulst, hudkreft, unntatt melanom (inkl. Basalcellekarsinom og plateepitelkarsinom). Undersøkelser: Koagulasjons- og blodningsforstyrrelser (inkl. forlenget aktivert partiell tromboplastintid), positiv test på autoantistoff (inkl. dobbeltkjedet DNA), forhöyet laktatdehydrogenase i blod). Øye: Svimmelhet. Øye: Synsforstyrrelser, konjunktivitt, blefaritt, hevelse i øye. Øvre/løvre: Byrdsmerter, ødem, nedsatt tilheling, pyreksi. Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$): Blod/lymfe: Idiopatisk trombocytopenisk purpura. Gastrointestinale: Pankreatitt, dysagi, anksittet. Hjerter/kar: Arytmi, kongestiv hjertesvikt, hjerteinfarkt, vaskulær arteriell okklusjon, tromboleitt, aortaaneurisme. Hud: Nattesvette, ardanelse. Immunsystemet: Sarkoidose, vaskulitt. Infeksjoner: Opportunistiske infeksjoner og tuberkulose (inkl. koksidioidomikose, histoplasmose og mycobacterium avium kompleks-infeksjon), neurologiske infeksjoner (inkl. viral meningitt), øyefeksjoner, bakterieinfeksjoner, divertikulitt. Kjønnsorganer/byrst: Erekttil dysfunksjon. Lever/galle: Kolestast og kolelithias, hepatisk steatose, forhöyet bilirubin i blod. Lufteveier: Kronisk obstruktiv lungesykdom, interstisiell lungesykdom, pneumonitt, lungebølt, hydrothorax. Muskel-skjelettsystemet: Rabbomydolyse, systemisk lupus erythematosus. Neurologiske: Tremor, cerebrovaskulær sykdom, nevropati. Nyre/urineveier: Nokturi. Psykiske: Humørforandringer (inkl. depresjon), angst, søvnloshet. Stoffskifte/emæringer: Dehydrering. Svulster/cyster: Lymfom, solid organeoplasme (inkl. brystkreft, svulst i lunge, svulst i skjoldkjerlet), melanom. Øre: Døvhst, øresus. Øye: Diplopi. Øvrige: Infammasjon. Sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$): Blod/lymfe: Pancytopeni. Gastrointestinale: Intestinal perforasjon. Hjerter/kar: Hjertestans. Hud: Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, angioedem, kutan vaskulitt. Immunsystemet: Anafylaksi. Lever/galle: Hepattit reaktivert av hepatitt B, autoimmune hepatitt, lufteveier: Lungefibrose. Neurologiske: Multippel sklerose, demyeliniseringsforstyrrelser (f.eks. optisk nevitt, Guillain-Barré syndrom).

Muskel-skelettsystemet: Ledsigende syndrom. *Stulver/cyster*: Leukemi. *Efter markedsføring*: Hud: Forverring af dermatomyositis symptomer. *Lever/galle*: Leversvikt samt mindre alvorlige leversykdommer som kan oppstå for leversvikt, f.eks. hepatitt inkl. autoimmune hepatitt. *Stulver/cyster*: Hepatosplenisk T-celleyfomi (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 skelett 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, lufselulære 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.

Egenskaper: *Klassifisering:* Tumorekrosefaktor alfa (TNF- α)-hemmer. Adalimumab er et rekombinant humant monoklonalt antistoff.

Virkningsmekanisme: Binder og spesifikt til TNF og nøytraliserer TNFs biologiske funksjon ved å blokkere interaksjonen med TNF-reseptorene p55 og p75 på celleoverflaten. Modulerer også biologiske responser som indueres eller reguleres av TNF, deriblant endringer i mengden av adhesjonsmolekyler som er ansvarlig for leukocytmigrasjonen (ELAM, VCAM-1 og ICAM-1). **Fordeling:** Vd: 5-6 liter. **Halveringstid:** Ca. 2 uker.

Oppbevaring og holdbarhet: Oppbevares i kjøleskap (2-8°C) og i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Skal ikke fryses. Ferdigfylt 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: Innholder ikke konserveringsmidler. Leveres både i ferdigfylte pennar og ferdigfylte sprøyter klare for bruk samt i hetteglass. 40 mg ferdigfylt penn og 40 mg ferdigfylte sprøyte er tilgjengelige for pasienter for administrering av 1 full 40 mg dose. 40 mg hetteglass til pediatrisk bruk er tilgjengelig for administrering av dose mindre enn 40 mg.

Pakninger og priser: **20 mg/0,2 ml i ferdigfylt sprøyte:** 2 x 0,2 ml (ferdigfylt sprøyte + injeksjonstørk i blister) kr 6755,60. **40 mg/0,8 ml i hetteglass:** 2 x 0,8 ml (hetteglass + 1 steril injeksjonsprøype, 1 nål, 1 hetteglassadapter og 2 injeksjonstørk) kr 10652,60. **40 mg/0,4 ml i ferdigfylt penn:** 2 x 0,4 ml (ferdigfylt penn + injeksjonstørk i blister) kr 10652,60. **40 mg/0,4 ml i ferdigfylt sprøyte:** 2 x 0,4 ml (ferdigfylt sprøyte + injeksjonstørk i blister) kr 10652,60. **80 mg/0,8 ml i ferdigfylt penn:** 0,8 ml (ferdigfylt penn + injeksjonstørk i blister) kr 14521,30. **80 mg/0,8 ml i ferdigfylt sprøyte:** 0,8 ml (ferdigfylt sprøyte + injeksjonstørk i blister) kr 14521,30.

Sist endret: 03.05.2018

Referanse: 1. HUMIRA SPC sist oppdatert 26.04.2018.

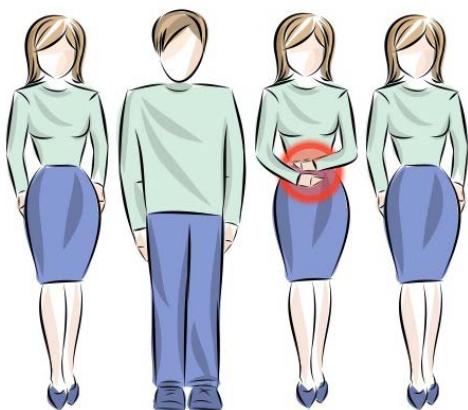
Behovsdrevet innovasjon for pasienter med IBS i Norge.

Tekst: Birgitte Berentsen



Siden Giardia-epidemien brøt ut i Bergen i 2004 har vi ved Haukeland Universitetssykehus registrert 12 000 pasienter med hoveddiagnose innenfor funksjonelle mage-tarm-sykdommer. En så stor pasientgruppe er utfordrende særlig da diagnosegruppen tilhører det nederste sjiktet i følge nasjonale prioriteringsveiledere. Vi har erfart at en IBS-skole har svært god effekt hos denne pasientgruppen.

Siden 2012 har vi tilbudt pasienter IBS-skole. Så langt har vi hatt 650 pasienter til gruppebasert pasientopplæring ved Lærings og mestringssenteret (LMS). Opplegget går over to dager og kurset ledes av gastrosykepleier. Foredragsholderne består av et svært erfarent og kompetent tverrfaglig team: gastroenterolog, manuell terapeut, psykosomatisk psykiater og klinisk ernæringsfysiolog. Deltagende pasienter og pårørende gir svært gode tilbakemeldinger. Vi har utført en kvalitetsevaluering hvor 58 pasienter har blitt fulgt over 6 måneder. Poengbasert IBS alvorlighetsskår viser at to-dagers IBS-skole resulterer i klinisk signifikant symptomlette 6 måneder etter deltakelse.



Statistikk

72 % rapporterer å bedre forstå aspektene ved IBS. 37.5 % håndterer symptomene sine bedre, 84 % føler seg mindre alene om mageplagene, 22 % kommuniserer bedre med fastlegen, 35 % kommuniserer bedre med familie og venner, 37.5 % lever bedre med irriterende tarm, 72 % opplever at IBS-skolen har hjulpet dem generelt og 94 % anbefaler IBS-skolen til andre med IBS.



Ønsker du å gi dette tilbudet til dine pasienter på ditt sykehus? Vi tilbyr oppstarthjelp, undervisningsmateriell, videoklipp og PowerPoint-slides, foredragsholdere og bøker. Både leger, sykepleiere og ernæringsfysiologer er velkommen til å hospitere hos oss.

«Mage-tarmskolen» på internett

En videreføring av IBS-skolen er vårt nye prosjekt «Mage-tarmskolen» på internett. Vi har laget et elektronisk behandlings-tilbud som veileder pasienter gjennom livsstilsendring over 2 måneder. Visjonen for dette prosjektet er å gå nasjonalt slik at



alle pasienter kan få tilgang til Mage-tarmskolen via www.helse-norge.no. Mage-tarmskolen er omfattende for pasientene, men er lite resurskrevende fra avdelingens side, ettersom én behandler (klinisk ernæringsfysiolog) kan følge opp mange hundre pasienter i året. Mage-tarmskolen er basert på videosnutter, bilder og tekst, samt tillater trygg elektronisk kommunikasjon mellom pasient og helsepersonell (sikkerhetsnivå 4 - for eksempel BANK-ID). Opplegget inneholder 5 moduler som er laget av gastroenterolog, manuell fysioterapeut, psykiater og klinisk ernæringsfysiolog.

Intervensjonen er basert på prinsippene ved kognitiv adferdsterapi, samt lavFODMAP-diettveiledning ved klinisk ernæringsfysiolog. Så langt har vi "innrullert" 130 pasienter. 3 måneder etter oppstart rapporterer pasientene at de opplever signifikante forbedringer vedrørende matunnngåelse, helsebekymringer, nedstemthet, aktivitetsnivå og sosial atferd. Etter 6 måneder vedvarer disse "godene", samt at pasientenes egenarbeid videre resulterer i bedret kroppsbilde. Pasientene rapporterer også meget reduserte symptomer og mindre smerte. Her er potensialet stort: Enkelte pasienter har rapportert å bli tilnærmet symptomfri! Vi jobber nå iherdig med å få på plass en nasjonal elektronisk plattform på helsenorge.no slik at alle pasienter i Norge kan få tilgang til dette helsetilbudet.

Vil du vite mer om innholdet i «Mage-tarmskolen» kan vi gi deg elektronisk tilgang.

Send meg en epost birgitte.berentsen1@helse-bergen.no. Data er preliminare og publiseres høsten 2018. Les mer om kompetansetjensten på www.helse-bergen.no/NKFM.



NGF-nytt på nytt

-et skrått tilbakeblikk på nær fortid

Symposiet som forsvant

Fra 18.-19. november 2005 ble det syvende symposiet om IBD og salicylater avholdt i Madrid. Siden har ingen hørt noe mer. Et kjøpt internettsøk avslører at dette møtet har opphørt å eksistere eller at det foregår i alle hemmelighet.

I et sjeldent bilde fra det 7. symposiet figurer flere skikkelser som er til dels gjenkjennbare. NGF nytt på nytt redaksjonen har lyktes å få tak i en av dem. Vedkommende ønsker forståelig nok å være anonym:

[Telefonen ringer]

-Hallo, det er [...]

-Ja, hei det er fra NGF nytt på nytt redaksjonen. Vet DU hva som skjedde med «Symposiet om IBD og salicylater?»

-Jo, jeg tror det skiftet navn og at det nå heter...

-Vent litt. Du forteller meg at et symposium med et vel innarbeidet navn plutselig skiftet navn sånn helt uten videre.

-Nei, det var nok fordi arrangøren følte at navnet «IBD og salicylater» ikke ...

-Arrangøren ble altså presset til å endre navn.

-Nei, det kan jeg ikke si, men ...

-Så du kan altså ikke si det. Du har også blitt presset til taushet, skjønner jeg. Vær trygg. Dette skal ut, men din identitet er trygg hos oss i NGF nytt på nytt redaksjonen.

[Klikk]

Der har vi det altså. Et komplott av episke proporsjoner har ført til at vi ikke lenger kan delta på «Symposiet om IBD og salicylater» og vår kunnskap om disse medikamentene svinner sakte hen. Vi kan jo bare spekulere i hvem som kan tjene på dette.



Bilde av blide deltagere ved det syvende og siste «Symposiet om IBD og salicylater.» Alle synes å se frem til det 8. symposiet, men slik skulle det altså ikke gå.

Frivillig kveldspoliklinikk – En kilde til Fatigue?

Av Øyvind Holme, Margit Brottveit, Christine Slinning, Kristine Wiencke, Kay-Martin Johnsen og Birgitte Seip



I januar 2018 sendte styret i NGF ut en spørreundersøkelse til medlemmene for å kartlegge bruk og avlønning av poliklinisk virksomhet utenfor ordinær arbeidstid.

Av de 123 som svarte, oppga 52% at de jobbet ekstra på fritiden og 29% følte seg presset til å jobbe ekstra. Timelønnen varierte med en faktor på 2.6; fra 690 kroner til 1800 kroner per time.

Screening for tarmkreft innføres fra 2019. Bekymringen er stor i det gastroenterologiske fagmiljøet for om det finnes tilstrekkelig koloskopikapasitet. Mange føler seg allerede presset med lange ventelister. Poliklinisk virksomhet utenfor ordinær arbeidstid; "kveldspoliklinikk" eller "fritidspoliklinikk", er vanlig. Hvor mange som jobber ekstra, og i hvor stort omfang, er imidlertid ukjent.

Avlønning av kveldspoliklinikk avtales lokalt, og variasjon i timepris er derfor forventet. Hvor stor variasjonen er, er også ukjent. Styret i NGF ønsket å kartlegge bruk og avlønning av fritidspoliklinikk og sendte ut en spørreundersøkelse i januar 2018. Resultatene presenteres her.

Et web-basert skjema ble sendt ut til 394 medlemmer, og 123 (31%) svarte. 30 (25%) av respondentene hadde lederansvar. Demografiske data er presentert i tabell 1:

Tabell 1:
Demografiske data på respondentene i spørreundersøkelsen

	Antall (%) n=123
Andel kvinner	31 (25)
Spesialitet	
Gastroenterolog	93 (76)
LIS i gastroenterologi	20 (16)
Kirurg	6 (5)
Annet	5 (4)
Helseregion	
Sør-Øst	69 (58)
Midt	21 (18)
Vest	21 (18)
Nord	9 (8)

Hele 64 (52%) av 123 respondenter oppga at de hadde kveldspoliklinikk. Antall timer per uke og avlønning varierte betydelig. Gjennomsnittlig antall timer kveldspoliklinikk per uke var 3.3 med spredning fra 1 til 15 timer per uke. Gjennomsnittlig timelønn var 1225 kroner, med spredning fra 690 til 1800 kroner.

Hele 77% oppga at "å hjelpe avdelingen" var årsaken til at de jobbet kveldspoliklinikk. 29% følte seg presset til å jobbe kveld "i noen grad" eller "i stor grad" (Tabell 2).

Tabell 2:
Motivasjon og press for å ha kveldspoliklinikk

	Antall (%) n=64
Hva er motivasjonen din for å ha kveldspoliklinikk?	
Personlig (lønn, interesse o.l.)	41 (66)
Hjelpe avdelingen	48 (77)
Annet	3 (5)
I hvor stor grad føler du deg presset til å jobbe kveldspoliklinikk?	
Ikke i det hele tatt	21 (33)
I liten grad	24 (38)
I noen eller i stor grad	19 (29)
Har du opplevd negative reaksjoner fra din leder hvis du har ytret ønske om ikke å jobbe kveldspoliklinikk?	
Nei	57 (89)
Ja	7 (11)

«Det synes mye at én av tre føler seg presset til å arbeide utover normal arbeidstid. Presset kan være uttalt fra leder, eller en følelse den enkelte har.»

Fortolkning
Om lag halvparten av respondentene i denne spørreundersøkelsen oppga at de jobbet ekstra på fritiden. To av tre gjorde dette for å hjelpe sin lokale gastroseksjon, og om lag én av tre følte seg presset til ekstra poliklinikk.

Dette er den første undersøkelsen som vi kjenner til om arbeidsforholdene til NGFs medlemmer. Svarprosenten var dessverre lav, men forholdet mellom menn og kvinner var den samme som i NGFs medlemsmasse forøvrig, og kan styrke antagelsen om at resultatene er generaliserbare.

Det synes mye at én av tre føler seg presset til å arbeide utover normal arbeidstid. Presset kan være uttalt fra leder, eller en følelse den enkelte har. Det er overraskende og skuffende at 10% har opplevd negative reaksjoner fra sin leder når de har ytret ønske om ikke å arbeide ekstra. At helseforetakene ikke har tilstrekkelig

kapasitet skal ikke belastes arbeidstakeren, verken seksjonsleder eller den enkelte lege.

Allerede før screening for tarmkreft innføres, er det marginalt med reservekapasitet på koloskopi. Dette er bekymringsfullt og må taes hensyn til når screeningprogrammet planlegges. Rekrutteringen til gastroenterologifaget er ikke god, og i 2017 var det 20 færre spesialister i gastroenterologi i Norge sammenlignet med året før.

Avlønning for kveldspoliklinikk avtales lokalt og varierte i denne undersøkelsen med en faktor på nesten tre. Med tallene fra denne undersøkelsen har NGFs medlemmer og tillitsvalgte som ligger under gjennomsnittet i timelønn i det minste et utgangspunkt for å forhandle om bedre betingelser. Styret i NGF ønsker å følge opp denne undersøkelsen med en ny web-basert spørreundersøkelse om ett år og oppfordrer medlemmene til å delta.

TIL VÅRE ANNONSØRER OG STØTTESPILLERE!

Takk for at dere annonserer i NGF-nytt. Deres bidrag er en forutsetning for at bladet kan gis ut i nåværende form.

NGF-nytt har med årene gjennomgått betydelige forbedringer, både layout- og innholdsmessig. Opplaget er nå på 1300 og vi sender 4 utgaver per år til alle norske gastroenterologer og -kirurger, endoskopienheter, gastroseksjoner og sykehusbiblioteker, og til legene som er i spesialisering i fordøyelsessykdommer og gastrokirurgi.

Redaksjonen får mange positive tilbakemeldinger fra våre lesere og registrerer også en stadig økende trafikk på nettutgaven (*gastroenterologen.no*). Bladet har også blitt oppfattet som interessant for de offentlige organer Norsk Gastroenterologisk Forening samarbeider med.

Vi håper på fortsatt godt samarbeid i tiden som kommer!
Mvh Redaksjonen



Lav FODMAP-diett for pasienter med stråleskadet tarm



Tekst: Trine Larsen, Trygve Hausken, Gülen Arslan Lied
Senter for ernæring, Klinisk institutt 1, Universitetet i Bergen
Seksjon for Gastroenterologi, Haukeland Universitetssykehus, Bergen

Lav FODMAP-dietten

Lav FODMAP-dietten (LFD) er utviklet av forskere i Australia og har vist god effekt hos pasienter med funksjonelle mage- og tarmlidelser som irritabel tarmsyndrom (IBS) (1, 2). FODMAP (fermenterbare oligosakkarider, disakkarider, monosakkarider og (and) polyoler) er små osmotisk aktive karbohydrater som ikke fordøyes/absorberes fullstendig i tynntarmen. De blir derfor hyppig fermentert av bakterier i tykktarmen. Dette gir en volumbelastning i tarmen i form av gass og væske, i tillegg til at tykktarmsbakteriene produserer korte fettsyrer. Dette påvirker motiliteten og transittiden i tarmen, og utvidelsen av tarmveggen fører til magesmerter. Strategien i LFD er å unngå alle gruppene av FODMAP fullstendig en periode for å minimere luminal utvidelse, abnormal motilitet og de relaterte symptomene (3, 4).

Stråleskadet tarm

Stråleskadet tarm er en vanlig senvirkning av ioniserende strålebehandling for kreft i mage-tarm kanalen eller i nærliggende organer (5). De akutte symptomene, dominert av inflammasjon, er selvbegrensende og finner kun sted mens behandlingen pågår (6). I denne studien har vi fokusert på pasienter som lider av kroniske stråleskader, som forekommer som en kronisk forlengelse av en akutt skade, eller skade som har progrediert gjennom måneder/år etter kreftbehandlingen (6). Kronisk stråleskadet tarm er dominert av progressive vaskulære svekkelser som resulterer i fibrose. Fibrosen gir både strukturelle og funksjonelle nedsettelse i tillegg til metabolske forandringer (7). De kroniske symptomene som følger varierer individuelt, men inkluderer postprandiale magesmerter, diaré, forstoppelse, kvalme, redusert appetitt, vekttap, oppblåsthet, fettdiaré, rektalblødning, fekal inkontinens og malabsorpsjon av spesifikke/uspesifikke næringsstoffer (8).

Prevalens, diagnostisering og behandling

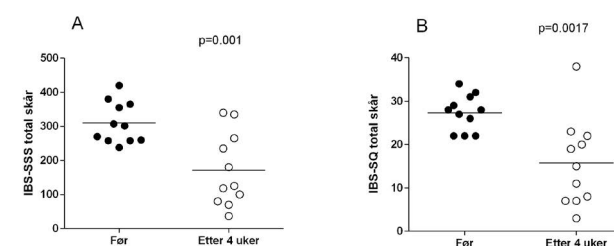
Pasienter med stråleskadet tarm er en underrapportert gruppe. Siden pasientene er friske av kreft, og ute av rutinemessig oppfølging, er det vanskelig å få oversikt over omfanget av pasientgruppen. Rapporter fra andre land sier at en stor andel av de som mottar strålebehandling mot bukholen vil, i noen grad, oppleve akutte og/eller kroniske symptomer (9). Tilstanden kan diagnostiseres ved hjelp av endoskopiske og histologiske undersøkelser, eller man kan basere seg kun på symptomene pasienten opplever. Det mangler en rutinemessig behandlingsstrategi for disse pasientene, men forebygging/behandling inkluderer strålingsmetode, bruk av ulike medikamenter og kostintervensjoner (6, 10). Siden stråleskadde pasienter har lignende symptomer som IBS-pasienter har lav-FODMAP-dietten blitt forsøkt av kliniske ernæringsfysiologer på noen pasienter. Resultatene har vært positive, men ingen kliniske studier på dette har hittil blitt publisert (5).

Forskning

Vi gjennomførte en åpen ikke-kontrollert pilot-studie ved Haukeland Universitetssykehus, med det formål å evaluere effekten av lavFODMAP-dietten på symptomer og helse relatert livskvalitet hos pasienter med kronisk stråleskadet tarm (11). Deltakerne ble rekruttert via annonsering gjennom Gynkreftforeningen (tilsluttet Den Norske Kreftforening), og andre instanser relatert til pelvisk stråleskade og mage- og tarmlidelser. Noen pasienter ble også rekruttert via ulike avdelinger på Haukeland Universitetssykehus. Pasientene fikk individuell instruksjon i hvordan følge LFD av en masterstudent i klinisk ernæring. Dietten skulle følges strengt i 4 uker. Effekten på symptomer og livskvalitet ble målt ved hjelp av fem ulike spørreskjemaer som pasientene fylte ut i forkant og i etterkant av intervansjonsperioden. I tillegg ble en tredagers kostregistrering av matinntak gjort i forkant av dietten

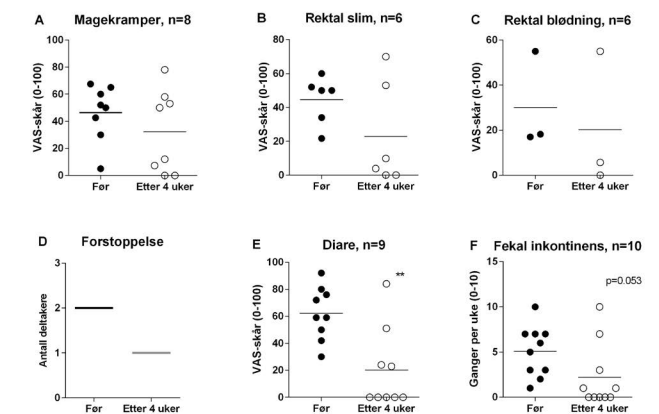
«I tillegg til reduksjon i mengde FODMAP inntatt, var hovedendringene i deltakernes kostinntak reduksjon i energi, karbohydrater og fiber.»

og i løpet av de siste dagene på LFD, for å beregne baseline FODMAP-inntak og for å avdekke eventuelle endringer i inntak av energi og makro-/mikronæringsstoffer. Pasienter fra hele Norge ble inkludert. Kostveiledning ble derfor gitt over telefon, og studieinformasjon, kostbrosjyre, matvarelist, spørreskjemaer, kostregistreinger og evaluering av etterlevelse ble utvekslet over e-post eller per post. Symptomene ble registrert ved bruk av det validerte spørreskjemaet IBS Severity Scoring System (IBS-SSS) og IBS Symptom Questionnaire (IBS-SQ) (12-14). I tillegg til IBS-symptomer, ble typiske symptomer ved stråleskadet tarm registrert ved bruk av et Ad Hoc spørreskjema utviklet basert på Radiation Therapy Oncology Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC) sein-effekt scorings skjema (15). Helse relatert livskvalitet ble registrert før og etter intervansjonen ved bruk av både Short Form Nepean Dyspepsia Index (SF-NDI) og det generiske Medical Outcome 12-item Short Form Health Survey (SF-12) (16, 17). 11 kvinner med gjennomsnittlig alder 46.6 år (40-53) ble rekruttert og gjennomførte intervansjonen. Majoriteten av deltakerne hadde tidligere hatt livmorhalskreft (n=9), hadde mottatt strålebehandling for ½ til 39 år siden og alle hadde IBS-symptomer basert på Roma III kriteriene. Signifikant nedgang i symptomer ble målt av både IBS-SSS og IBS-SQ skjemaet (Figur 1). Utviklerne av IBS-SSS skjemaet definerer det som suksessfull behandling dersom nedgangen i totalscore er over 50 poeng. Den gjennomsnittlige nedgangen var her 139, og kun tre av deltakerne regnes ut i fra dette som



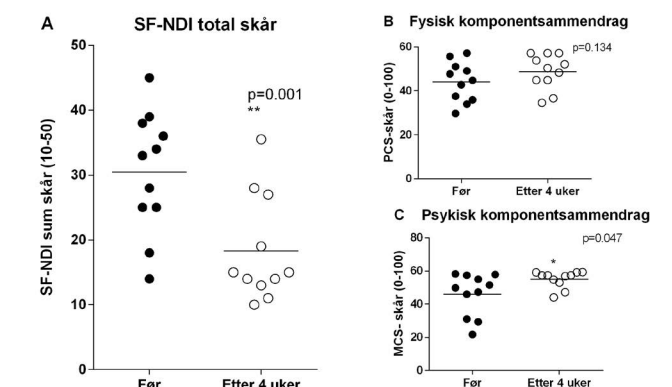
Figur 1: IBS-SSS totalscore (A)(0-500) og IBS-SQ totalscore (B) (0-60) av hovedspørsmål ved baseline og ved 4 uker. P-verdi fra paret t-test, *: p ≤ 0.05, **: p ≤ 0.01, ***: p ≤ 0.001

ikke-respondere. I tillegg til en markant nedgang i gjennomsnittlig totalscore, så man forbedring i samtlige av symptomene studert hver for seg. Basert på Ad Hoc spørreskjemaet ble typiske symptomer ved stråleskade også forbedret på dietten (Figur 2). Et annet viktig funn var at på tross av at pasientene



Figur 2: VAS symptom score fra Ad Hoc spørreskjema for stråleskade gradering. Viser endringen i magesmerte (A), slim i avføring (B), rektalblødning (C), forstoppelse (D), diaré (E) og fekal inkontinens (F) ved baseline og ved 4 uker. P-verdi fra paret t-test, *: p ≤ 0.05, **: p ≤ 0.01.

fant dietten krevende å følge, hadde pasientene en forbedret helse relatert livskvalitet mens de gikk på LFD sammenliknet med før intervansjon. Funnet er basert på signifikant redusert gjennomsnittlig totalscore og underkategoriscore av SF-NDI, samt forbedring i mental og fysisk komponentscore av SF-12 (Figur 3). I tillegg til reduksjon i mengde FODMAP inntatt, var hovedendringene i deltakernes kostinntak reduksjon i energi, karbo-



Figur 3: SF-NDI totalscore (A) og SF-12 fysisk (B) og mental (C) komponentscore ved baseline og ved 4 uker. P-verdi fra paret t-test, *: p ≤ 0.05, **: p ≤ 0.01, ***: p ≤ 0.001

hydrater og fiber. Nedgangen i energiinntak korresponderte med en selvrapportert vektreduksjon på gjennomsnittlig 1.6 kg gjennom de 4 ukene. Dette regnes som uønskede bieffekter av dietten, da man med kostveiledningen ønsker å sikre at pasientens kostsammensetning opprettholdes lik som ved baseline.

Denne åpne kvantitative, prospektive pilotstudien viser at LFD kan ha en symptomlindrende effekt og kan forbedre helse relatert livskvalitet for pasienter med stråleskadet tarm. I følge det som er oss kjent, er dette den første studien som studerer effekten av en FODMAP redusert diett for denne pasientgruppen. Til tross for et lavt antall deltakere, fant vi at både IBS symptomer og typiske stråleskadesymptomer inkludert komorbiditeter, ble signifikant bedre etter omlegging til LFD. Dietten ble oppfattet som krevende å følge, men overholdelsen under studien var likevel høy og livskvaliteten ble signifikant forbedret. Studien har en rekke svakheter som bør tas i betraktning når resultatene tolkes. Vi hadde ingen kontrollgruppe, og placeboeffekten (som regnes som stor ved LFD)

Referanser

1. Shepherd SJ, Gibson PR. Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: guidelines for effective dietary management. *Journal of the American Dietetic Association*. 2006;106(10):1631-9.
2. McKenzie YA, Bowyer RK, Leach H, Gulia P, Horobin J, O'Sullivan NA, et al. British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*. 2016;29(5):549-75.
3. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010;25(2):252-8.
4. Khan MA, Nusrat S, Khan MI, Nawras A, Bielefeldt K. Low-FODMAP Diet for Irritable Bowel Syndrome: Is It Ready for Prime Time? *Digestive diseases and sciences*. 2015;60(5):1169-77.
5. Stacey R, Green JT. Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2014;5(1):15-29.
6. Andreyev HJ, Davidson SE, Gillespie C, Allum WH, Swarbrick E, British Society of G, et al. Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. *Gut*. 2012;61(2):179-92.
7. Andreyev HJ. Gastrointestinal problems after pelvic radiotherapy: the past, the present and the future. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2007;19(10):790-9.
8. Theis VS, Sripadam R, Ramani V, Lal S. Chronic radiation enteritis. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2010;22(1):70-83.
9. Olopade FA, Norman A, Blake P, Dearnaley DP, Harrington KJ, Khoo V, et al. A modified Inflammatory Bowel Disease questionnaire and the Vaizey Incontinence questionnaire are simple ways to identify patients with significant gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. *British journal of cancer*. 2005;92(9):1663-70.

er derfor ikke tatt hensyn til. Studien var også åpen og hadde et lavt antall deltakere, derfor er det usikkert hvor representativ gruppen er i forhold til totalpopulasjonen. I tillegg har vi basert våre resultater utelukkende på spørreskjemaer utfylt av deltakerne selv, og ingen objektive tester/markører for effekt.

Veien videre

Dette var den første studien hvor LFD forbedrer symptomer hos pasienter med stråleskadet tarm. Imidlertid er det et behov for kontrollerte studier med et større antall pasienter for å bekrefte våre resultater og forhåpentligvis muliggjøre en implementering av LFD som en fremtidig behandlingsstrategi for kronisk stråleskadet tarm. Man har behov for mer forskning på denne pasientgruppen for å forstå patofysiologien bedre, og for å utarbeide en ideell diett. Det er ikke kjent hvilke av FODMAP-gruppene som er mest symptomskapende for denne gruppen. Mer kunnskap om dette kan forenkle dietten. På grunn av usikkerhet rundt virkningene av å følge LFD over tid, bør det gjennomføres langtidsstudier.

10. Andreyev HJ, Benton BE, Lalji A, Norton C, Mohammed K, Gage H, et al. Algorithm-based management of patients with gastrointestinal symptoms in patients after pelvic radiation treatment (ORBIT): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2013;382(9910):2084-92.
11. Larsen T, Hausken T, Otteraaen Ystad S, Hovdenak N, Mueller B, Lied GA. Does the low FODMAP diet improve symptoms of radiation-induced enteropathy? A pilot study. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2017;1-8.
12. Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1997;11(2):395-402.
13. Mathias JR, Clench MH, Reeves-Darby VG, Fox LM, Hsu PH, Roberts PH, et al. Effect of leuprolide acetate in patients with moderate to severe functional bowel disease. Double-blind, placebo-controlled study. *Digestive diseases and sciences*. 1994;39(6):1155-62.
14. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, Zholudev A, Boone J, Lyerly D, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(6):1309-14.
15. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1995;31(5):1341-6.
16. Talley NJ, Verlinden M, Jones M. Quality of life in functional dyspepsia: responsiveness of the Nepean Dyspepsia Index and development of a new 10-item short form. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2001;15(2):207-16.
17. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical care*. 1996;34(3):220-33.

«Marginalia»



Jørgen Valeur, Unger-Vetlesens Institutt, Lovisenberg Diakonale Sykehus, Oslo

Eksklusive ekskrementer

Frøspredning ved hjelp av dyr kalles zookori (gr. ζῷον = dyr + χωρέω = spredning), og kan foregå enten ved at dyret transporterer frøene utenpå kroppen (eksozookori) eller ved at frøene passerer gjennom dyrets fordøyelseskanal (endozookori). Endozookori er fordelaktig både for frøet og for dyret som spiser det: Frøet får hjelp til å spre seg og spire, og frøspiseren belønnes med næringsrikt fruktkjøtt. Slike frø er gjerne pakket inn i attraktive og velsmakende frukter, som gjør at de lettere blir spist (1).

På veien gjennom gastrointestinaltrakten kan frøet påvirke dyrets fordøyelsesfysiologi, ikke minst transitt-tiden. Samtidig kan passasjen gjennom dyrets mage-tarm-kanal – både via den mekaniske og den kjemiske prosesseringen, og via avsetningen sammen med næringsrik feces – øke frøets spireevne (2). En mer spektakulær følge av den gastrointestinale bearbeidingen er at frøets aromatiske egenskaper også endrer seg. Slik «foredling» har gitt opphav til et eksotisk luksusprodukt: Kopi Luwak.

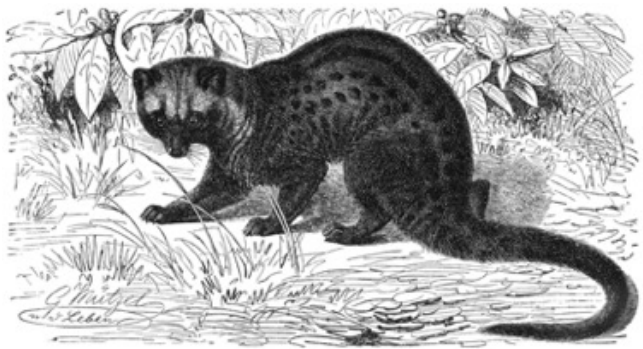
Kopi Luwak er kaffe laget av bønner som har blitt «prosessert» gjennom en asiatisk palmesivett – en nattaktiv og altetende art i snikekattfamilien (fig. 1). Sivetten spiser angivelig kun de beste kaffebærene og skiller ut bønnene i avføring. Disse blir så plukket ut og vasket, og deretter ristet på samme måte som vanlig kaffe. Denne spesielle produksjonsmetoden har uklart opphav, men kan være knyttet til den tidligere lovreguleringen av kaffeproduksjonen i Indonesia: Den nederlandske kolonimakten forbød nemlig de innfødte å høste bær fra kaffeplantene til eget bruk, men brydde seg lite om hva de eventuelt måtte plukke opp fra bakken (3).

Kaffebønner som har passert gastrointestinaltrakten til en asiatisk palmesivett har andre fysiokjemiske egenskaper enn ordinære kaffebønner (4). Aromaen er angivelig også annerledes, og beskrives som «jordlig, fuktig, sirupaktig, glatt og rik, med undertoner

Litteratur:

1. Paulsen TR. Do plants want to be eaten? Part one: no. Part two: yes. *Doktoravhandling*. Bergen: Universitetet i Bergen, 2013.
2. Traveset A, Robertson AW, Rodriguez-Perez J. A review on the role of endozoochory in seed germination. I: Dennis AJ et al. (red.). *Seed dispersal: theory and its application in a changing world*. Wallingford: CABI, 2007.

av jungel og sjokolade» (3). Kopi Luwak er uansett svært ettertraktet – og prisen er skyhøy. Medaljen har dessverre en bakside: Palmesivetter holdes i fangenskap for å produsere nok Kopi Luwak, og piratprodukter florerer. Konklusjonen må derfor bli som i reklamen: Det enkle er ofte det beste.



Figur 1. Asiatisk palmesivett (Paradoxurus hermaphroditus) – «kaffekatt». Tegning av Gustav Mützel (1927). Wikimedia commons



3. Marcone MF. In bad taste? The adventures and science behind food delicacies. Toronto: Key Porter Books Limited, 2007, s. 47.
4. Marcone MF. Composition and properties of Indonesian palm civet coffee (Kopi Luwak) and Ethiopian civet coffee. *Food Res Int* 2004; 37: 901-12.

Indikasjoner

Revestive er indisert til behandling av pasienter i alderen 1 år og eldre med kort tarm-syndrom. Pasienter bør være stabile etter en periode med intestinal adaptasjon etter kirurgi.

Kontraindikasjoner

Overfølsomhet for innholdsstoffene eller spor av tetracyklinrester. Aktiv eller mistenkt malignitet. Pasienter med malignitet i magetarmkanalen, inklusiv lever- og gallesystemet og pankreas i løpet av de siste fem årene.

Bivirkninger

Svært vanlige ($\geq 1/10$): Luftveisinfeksjon*, hodepine, abdominal smerte og distensjon, oppkast, kvalme, gastrointestinale stomikomplikasjoner, reaksjoner på injeksjonsstedet†.

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Influensaliknende sykdom, nedsatt appetitt, væskeoverbelastning, angst, søvnløshet, hjertesvikt med stuvning, dyspné, hoste, kolorektale polypper, kolonstenose, flatulens, tarmobstruksjon, pankreasgangstenose, pankreatitt‡, tynntarmsstenose, kolecystitt, akutt kolecystitt, perifert ødem.

*Inkluderer følgende foretrukne betegnelser: Nasofaryngitt, influensa, øvre luftveisinfeksjon og nedre luftveisinfeksjon.

†Inkluderer følgende foretrukne betegnelser: Hematom på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet og blødning på injeksjonsstedet.

‡Inkluderer følgende foretrukne betegnelser: Pankreatitt, akutt pankreatitt og kronisk pankreatitt.

Vennligst se Revestive SPC for forskrivning for fullstendig oversikt over bivirkninger, advarsler og forsiktighetsregler.

Revestive «Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd.»

C

Fordøyelses- og stoffskiftepreparat.

ATC-nr.: A16A X08

PULVER OG VÆSKER TIL INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning 5 mg: Hvert sett inneholdende: 1) Hetteglass: Teduglutid 5 mg, L-histidin, mannitol, natriumfosfatmonohydrat, dinatriumfosfatheptahydrat, natriumhydroksid, saltsyre. 2) Ferdigfylt penn med oppløsningsvæske: Vann til injeksjonsvæsker. Etter rekonstitusjon: 1 ml inneholder 10 mg teduglutid. 1

Indikasjoner: Behandling av pasienter ≥ 1 år med kort tarm-syndrom. Pasienten bør være stabil etter en periode med intestinal adaptasjon etter kirurgi. **Dosering:** Behandling skal initieres under veiledning av helsepersonell med erfaring i behandling av kort tarm-syndrom («short bowel-syndrom», SBS). Behandling av barn skal initieres under veiledning av helsepersonell med erfaring i behandling av pediatrik SBS. Behandling bør ikke startes før det er rimelig å anta at pasienten er stabil etter en periode med intestinal adaptasjon. Optimalisering og stabilisering av i.v. væske og ernæring bør være gjennomført før behandlingsstart. Klinisk vurdering bør ta hensyn til utgangspunktet og målet med behandlingen for hver enkelt pasient. Behandlingen skal avsluttes dersom en generell forbedring av pasientens tilstand ikke er oppnådd. Effekt og sikkerhet hos alle pasienter skal overvåkes kontinuerlig, iht. retningslinjene for klinisk behandling. **Voksne inkl. eldre >65 år:** 0,05 mg/kg kroppsvekt 1 gang daglig. Se tabell for injeksjonsvolum iht. kroppsvekt. Forsiktig nedtitrering av daglig dose kan vurderes hos enkelte for å optimere toleransen av behandlingen pga. uensartethet i SBS-populasjonen. Behandlingseffekten skal evalueres etter 6 måneder. Kontinuerlig behandling anbefales for pasienter som er avhengig av parenteral ernæring. **Barn og ungdom $\geq 1-17$ år:** 0,05 mg/kg kroppsvekt 1 gang daglig. Se tabell for injeksjonsvolum iht. kroppsvekt. Det anbefales en behandlingsperiode på 12 uker med påfølgende evaluering av behandlingseffekten. Det finnes ingen tilgjengelige data ved bruk etter 12 uker. Se også Forsiktighetsregler. **Injeksjonsvolum iht. kroppsvekt for voksne, inkl. eldre >65 år, barn og ungdom $\geq 1-17$ år:**

Kroppsvekt (kg)	Injeksjonsvolum (ml)				
10-11	0,05	34-37	0,18	62-65	0,32
12-13	0,06	38-41	0,2	66-69	0,34
14-17	0,08	42-45	0,22	70-73	0,36
18-21	0,1	46-49	0,24	74-77	0,38
22-25	0,12	50-53	0,26	78-81	0,4
26-29	0,14	54-57	0,28	82-85	0,42
30-33	0,16	58-61	0,3	90-93	0,46

Glemt dose: Den glemte dosen tas så snart som mulig samme dag. **Spesielle pasientgrupper:** **Nedsatt leverfunksjon:** Ingen dosejustering er nødvendig ved lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Ikke undersøkt ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. **Nedsatt nyrefunksjon:** Ingen dosejustering nødvendig ved lett nedsatt nyrefunksjon. Ved $Cl_{CR} < 50$ ml/minutt eller nyresykdom i sluttfasen, bør daglig dose reduseres med 50%. **Barn < 1 år:** Sikkerhet og effekt ikke fastslått. Ingen tilgjengelige data. **Tilberedning/Håndtering:** Kun til engangsbruk. Oppløsningen skal ikke brukes dersom den er uklær eller inneholder partikler. Skal rekonstitueres for administrering, se pakningsvedlegg. **Administrering:** Rekonstituert oppløsning gis som s.c. injeksjon i magen (vekslende mellom magens 1. og 4. kvadrant), ev. i låret hvis injeksjon i magen ikke er mulig pga. smerter, arrdannelse eller fortykket vev, se pakningsvedlegg. Skal ikke administreres i.v. eller i.m. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene eller spor av tetracyklinrester. Aktiv eller mistenkt malignitet. Malignitet i mage-tarmkanalen, inkl. lever- og gallesystemet samt pankreas i løpet av de siste 5 årene. **Forsiktighetsregler:** **Kolorektale polypper:** Koloskopi med fjerning av polypper bør gjennomføres ved behandlingsstart. En oppfølgingskoloskopi (eller annen bildediagnostikk) anbefales i løpet av de 2 første behandlingsårene, deretter minst hvert 5. år. Basert på pasientkarakteristika (f.eks. alder, underliggende sykdom) skal det foretas en individuell vurdering av hvorvidt økt frekvens av undersøkelser er nødvendig. Dersom en polyp oppdages anbefales oppfølging iht. gjeldende retningslinjer, ved malignitet skal behandling seponeres. **Gastrointestinal neoplas, inkl. lever- og gallegang:** Ved neoplas skal det fjernes, ved malignitet skal behandling seponeres. **Galleblære og gallegang, pankreassykdommer, tarmobstruksjon:** Ved symptomer relatert til galleblære eller galleganger, ved bivirkninger som omfatter pankreas og ved gjentagende tarmobstruksjon, skal behovet for fortsatt behandling revurderes. **Monitorering:** SBS-pasienter skal være under oppfølging iht. retningslinjer for klinisk behandling. Dette inkluderer overvåkning av tynntarmsfunksjon, galleblære, galleganger og pankreas for tegn og symptomer. Ytterligere laboratorieundersøkelser foretas og passende bildeteknikker benyttes, dersom indisert. **Væskeoverbelastning:** Er observert i kliniske studier. Bivirkninger relatert til væskeoverbelastning oppsto hyppigst de første 4 behandlingssukene og avtok over tid. Ved kardiovaskulær sykdom bør pasienten overvåkes mht. væskeoverbelastning, særlig ved behandlingsstart, pga. økt væskeabsorpsjon. Pasienten bør rådes til å kontakte lege ved plutselig vektoppgang, hevelser i ankler og/eller dyspné. Væskeoverbelastning kan forhindres ved vurdering av behov for parenteral ernæring til rett tid. Vurderingen bør gjøres hyppigere de første behandlingsmånedene. **Hjertesvikt med stuvning** er observert i kliniske studier. Ved signifikant forverring av kardiovaskulær sykdom skal behovet for fortsatt behandling revurderes. **Parenteral ernæring:** Parenteral ernæring bør reduseres forsiktig og ikke seponeres brått. Pasientens væskestatus bør evalueres etter reduksjon av parenteral ernæring, og nødvendig justering foretas. **Samtidig bruk av andre legemidler:** Ved samtidig bruk av orale legemidler som krever titrering eller har et smalt terapeutisk vindu, bør pasienten overvåkes nøye pga. mulig økt absorpsjon. **Seponering:** Ved seponering bør det utvises forsiktighet pga. risiko for dehydrering. **Spesielle kliniske tilstander:** Bruk ved alvorlige, klinisk ustabile samtidige sykdommer eller ved malignitet i løpet av de siste 5 årene er ikke undersøkt. Forsiktighet bør utvises. **Barn og ungdom:** Før behandlingsoppstart bør det tas prøver for okkult blod i avføringen (FOBT) hos alle barn, deretter årlige prøver. Før behandlingsoppstart bør barn ≥ 12 år gjennomgå koloskopi/sigmoidoskopi, hvis ikke dette er foretatt innenfor det siste året. Barn < 12 år bør også gjennomgå prosedyren ved blod i avføringen uten kjent årsak. Koloskopi anbefales hos alle barn etter 1 års behandling, og deretter minst hvert 5. år ved kontinuerlig behandling. **Hjelpestoffer:** Inneholder < 1 mmol natrium (23 mg) pr. dose, dvs. tilnærmet natriumfritt. **Bilkjøring/maskinbruk:** Tilfeller av synkope er rapportert, og slike hendelser kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Interaksjoner: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Ingen interaksjonsstudier er utført. Basert på teduglutids farmakodynamiske effekt, er det mulighet for økt absorpsjon av legemidler som tas samtidig. **Graviditet, amming og fertilitet:** **Graviditet:** Ingen data. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter mhp. reproduksjonstoksitet. Som et forsiktighetstiltak bør bruk unngås. **Amming:** Utskillelse i morsmelk er ukjent. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Som et forsiktighetstiltak bør bruk unngås. **Fertilitet:** Ingen data. **Bivirkninger:** **Svært vanlige** ($\geq 1/10$): Gastrointestinale: Abdominal smerte og distensjon, oppkast, kvalme, gastrointestinale stomikomplikasjoner. Infeksiøse: Luftveisinfeksjon. Nevrologiske: Hodepine. Øvrige: Reaksjoner på injeksjonsstedet. **Vanlige** ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Gastrointestinale: Kolorektale polypper, kolonstenose, flatulens, tarmobstruksjon, pankreasgangstenose, pankreatitt, tynntarmsstenose. Hjerte/kar: Hjertesvikt med stuvning. Infeksiøse: Influensaliknende sykdom. Lever/galle: Kolecystitt, akutt kolecystitt. Luftveier: Dyspné, hoste. Psykiske: Angst, søvnløshet. Stoffskifte/ernæring: Nedsatt appetitt, væskeoverbelastning. Øvrige: Perifert ødem. **Mindre vanlige** ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$): Gastrointestinale: Duodenalpolyp. Hjerte/kar: Synkope. **Ukjent frekvens:** Gastrointestinale: Gastropolyp. Immunsystemet: Overfølsomhet. Øvrige: Væskeretensjon. **Overdosering/Forgiftning:** Høyeste dose som er studert under klinisk utvikling var 86 mg/dag i 8 dager. Noen uventede systemiske bivirkninger ble ikke observert. Ved overdose skal pasienten overvåkes nøye av helsepersonell. **Egenskaper: Virkningsmekanisme:** Teduglutid er en analog til GLP-2, som er et peptid som utskilles av tarmens L-celler, og som øker intestinal og portal blodgjennomstrømning, hemmer utskillelse av magesyre og reduserer tarmens motilitet. Bevarer slimhinns integritet ved å fremme reparasjon og normal vekst av tarmen ved økt høyde av villus og dybde av krypter i tarmpitelet. **Absorpsjon:** Rask. T_{max} ca. 3-5 timer etter administrering ved alle doserivåer. Absolutt biotilgjengelighet 88%. **Fordeling:** Voksne: Tilsynelatende Vd 26 liter. **Halveringstid:** Terminal $t_{1/2}$ ca. 2 timer. Plasmaclearance ca. 127 ml/time/kg etter i.v. administrering, ekvivalent med GFR. Barn 1-17 år: Lavere AUC og kortere $t_{1/2}$ enn hos voksne. Clearance reduseres ved økende alder fra 1 år til voksen. **Metabolisme:** Ikke fullstendig kjent, sannsynlig følges hovedmekanismen for peptidmetabolisme. **Utskillelse:** Renalt. **Oppbevaring og holdbarhet:** Oppbevares ved høyst 25°C. Skal ikke fryses. **Etter rekonstitusjon:** Av mikrobiologiske årsaker bør rekonstituert oppløsning brukes umiddelbart. Kjemisk og fysisk stabilitet er vist i 3 timer ved 25°C. **Pakninger og priser:** 1 sett (28 hettegl. m/pulver + 28 ferdigfylte sprøyter m/oppløsningsvæske) kr 214445,50. Priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag.

Sist endret: 22.05.2017

Shire Pharmaceuticals, Ireland Limited, 5 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning.

Når tarmepitelet vokser kan enteralt kaloriinntak øke

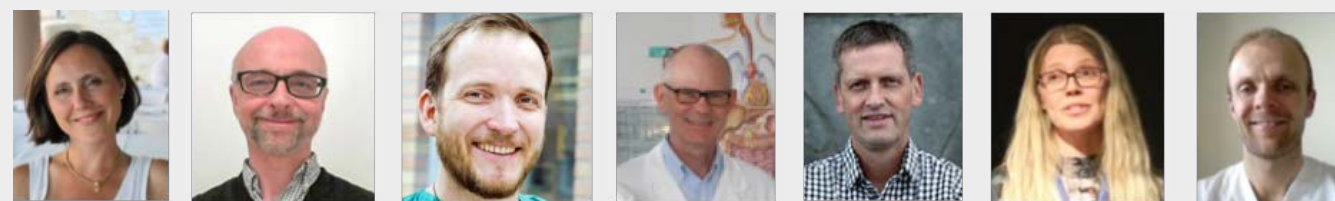
Barn med kort tarm-syndrom kan etter tre måneders behandling med Revestive få redusert behov for parenteral ernæring.¹

Revestive er indisert for behandling av pasienter ≥ 1 år med kort tarm-syndrom. Pasienten bør være stabil etter en periode med intestinal adaptasjon etter kirurgi.²

Referanser: **1.** Carter BA, Cohran VC, Cole CR, Corkins MR, Dimmitt RA, Duggan C, et al. Outcomes from a 12-Week Open-Label Multicenter Clinical Trial of Teduglutide in Pediatric Short Bowel Syndrome. J Pediatr 2017;181:102-11. **2.** Revestive Preparatomtale Mars 2017, pkt. 4.1.

Nye behandlingsalternativer i hepatologien – Referat fra Nasjonalt levermøte 2018

Av Interessegruppen for leversykdommer ved Mette Vesterhus, Hans Lannerstedt, Morten Hagness, Ragnar Eriksen, Lars N. Karlsen, Siri Martinsen og Øystein Rose



Det 23. Nasjonale levermøtet ble avholdt på Oslo Kongresssenter torsdag 15. mars. Engasjerte foredragsholdere formidlet oppdatert kunnskap om nye behandlingsmuligheter for cholestatiske leversykdommer, hepatocellulært carcinom (HCC) og hepatitt C. Årets internasjonale foredragsholder var Gideon Hirschfeld, en ledende forsker innen autoimmune leversykdommer. Møtet ble arrangert av NGF og Interessegruppen for leversykdommer, med støtte fra legemiddelindustrien.

Endoskopisk behandling ved PSC

Lars Aabakken (Rikshospitalet) ga en innføring i PSC fra endoskopørens ståsted. ESGE/EASL anbefaler MRC som diagnostisk undersøkelse fremfor ERC pga. færre komplikasjoner, mindre ubehag og bedre fremstilling av isolerte/okkluderte segmenter (1). Tolkningen er vanskelig; ascenderende cholangitt, ischemi og IgG4-relatert cholangitt kan likne PSC.

Cholangiocarcinomdiagnosen (CCA) kan være vanskelig å stille. Det finnes ingen billedmessige kriterier for å si at en striktur er malign, men ved forverret cholestase, B-symptomer og stigende CA19-9 bør CCA mistenkes. Børstecytologi/ endobiliær biopsi anbefales i initialvurderingen ved PSC med mistenkt CCA. Fluorescence in situ hybridisation (FISH) bør vurderes.

Målet for terapeutisk endoskopi (ballongdilatasjon, stent, papillotomi) er å utsette tid til transplantasjon. Både ballong og stent øker transplantasjonsfri overlevelse ved PSC; guidelines lar endoskoper velge fritt, men data viser flere komplikasjoner (pancreatitt/cholangitt) ved stenting (2). Ved stenting anbefales plaststent (7-10 Fr) i 1-2 uker. Pasienter med PSC har økt risiko for komplikasjoner og skal ha profylakse med NSAIDs og antibiotika (1).

Biomarkører for prognose og risikostratifisering ved PSC

PSC er en notorisk uforutsigbar sykdom med alvorlig, men

variabel prognose. Biomarkører som predikerer prognose hos den enkelte pasient er ikke etablert, men er viktig for pasientene, som opplever usikkerheten som belastende, og for oss som behandlere, fordi risikostratifisering vil muliggjøre tilpasset oppfølging og bedre ressursbruk.

Mette Vesterhus (Haraldsplass/NoPSC) viste at en rekke biomarkører som reflekterer ulike aspekter av patogenesen ved PSC er assosiert med prognose; inkludert autoimmunitet (IgG4, anti-GP2, autotaxin), inflammasjon (IL-8, calprotektin, VAP-1) og cholestase (ALP). Biomarkører for fibrose, som den patenterte, serumbaserte ELF test og ultralydbasert leverstivhetsmåling med transient elastografi (TE; Fibroscan®), er best validert (3-5). Begge metodene har vist sterk assosiasjon med prognose målt som transplantasjonsfri overlevelse med replikasjon i uavhengige studier. Vesterhus stilte spørsmålet om det er på tide å ta metodene i bruk i klinikken mens vi venter på de endelige resultatene av prospektiv validering.

Nye medikamenter i «pipeline» for cholestatisk leversykdom

Johannes Hov (Rikshospitalet/NoPSC) ga en oversikt over antatt patogenese ved cholestatisk leversykdom og nye medikamenter som retter seg mot aspekter av denne. PSC og PBC skyldes primært immundrevet skade på gallegangene, som medfører cholestase og akkumulering av gallesyre, etter hvert fibrose/cirrhose. Ved PBC er Ursodeoxycholsyre (UDCA) en veletablert behandling; men

inadekvat fall i ALP ses hos mange pasienter (non-respondere). Ved PSC mangler medikamentelle alternativer i klinisk praksis, men forskning pågår.

Obeticholsyre (OCA) anbefales nå som 2. linjebehandling ved PBC dersom ALP >1.67 øvre normalgrense ved 1-årskontroll tross UDCA, eller ved UCDA-intoleranse. OCA er en FXR-agonist som gir redusert syntese og økt utskillelse av gallesyrer, og redusert reopptak av gallesyre i ileum til det enterohepatiske kretsløpet. OCA kan medføre kløe, særlig initialt. Dosereduksjon kreves ved nedsatt leverfunksjon. Det pågår for tiden flere fase-2 studier for andre FXR reseptor-agonister ved PBC, muligens med andre egenskaper enn OCA.

PPAR-agonister reduserer inflammasjon og syntese av gallesyre. Sammenlignet med placebo gir PPAR-delta-agonisten Seladelpar signifikant fall i ALP etter 2-4 ukers behandling. Pan-PPAR-agonisten bezafibrat (Bezurzo) gir 2 års behandling god effekt mot cholestase, reduserer forhøyet ALP, ALAT og bilirubin, og reduserer kløe og leverstivhet målt ved Fibroscan hos UCDA-non-respondere. Budesonid kan kanskje ha en tilleggseffekt.

Ved PSC mangler dokumentert effekt for UDCA. Nor-URSO ser imidlertid lovende ut i fase 2-studier, fase 3-studier pågår. FXR-agonister ved PSC indikerer effekt, men er foreløpig uavklart, mens antifibrotika (Simtuzumab) noe skuffende ikke var bedre enn placebo i fase 2-studier. Et potensielt angrepspunkt i lever-tarm-aksen ved PSC er å motvirke skadelig lymfocytt-migrasjon til levervevet (VAP-1 reseptor); Vedolizumab (fase 3) og BTT1023 (fase 2) er aktuelle kandidater. Tarmfloraen har betydning ved PSC, studier ser derfor på metronidazol, vancomycin og fæcestransplantasjon.

Kasuistikker

Siri Martinsen (St. Olavs hospital) presenterte kasuistikker med interaktiv deltakelse fra salen. Én omhandlet en PBC-pasient med bedring i leverprøver etter ett år på Ursofalk, men fortsatt forhøyede verdier. Mentometer-avstemning synliggjorde ulik oppfatning av tilfredsstillende respons så vel som videre strategi for utredning/behandling blant møtedeltakerne, og dette ble en fin innledning til state-of-the-art-forelesningen om PBC.

State-of-the-art: PBC og nye guidelines

Gideon Hirschfeld (University of Birmingham) er en verdensledende forsker innen PBC og autoimmune leversykdommer med bred klinisk erfaring fra et av Europas største leversentre. Han ledet arbeidet med EASL Guidelines for PBC som ble publisert i fjor. Hirschfeld delte av sin kunnskap om PBC med fokus på utvalgte punkter i EASL Guidelines (6).

Man anslår at 1/1000 kvinner over 40 i den vestlige verden vil få PBC i løpet av

livet; prevalensen er stabil. Diagnosen stilles basert på forhøyede cholestaseprøver og AMA i titer >1:40 der det ikke finns andre forklaringer; biopsi anbefales ikke som rutine i diagnostikken. UDCA 13-15 mg/kg/dag er førstelinjebehandling, som regel livslang. Ekte overlapp med AIH er sjelden; ved ubehandlet PBC kan det foreligge betydelig interfaseaktivitet og transaminasestigning og man bør derfor avvente effekten av UDCA. Ved tvil skal man biopsere, med histologisk vurdering på tertiærserver. Tillegg av immunsuppresjon bør vurderes ved trekk av AIH, men må avveies mot bivirkningene; mange av pasientene er benskjøre.

Behandlingsrespons er en meget viktig prognostisk faktor. EASL anbefaler at non-respondere (se over) bør vurderes for annenlinjebehandling. Foreleseren anslo at 30-40% er UDCA-non-respondere. Pasienter som ikke har tilstrekkelig respons eller ikke tolererer UDCA skal tilbys tilleggsbehandling med OCA. Det mangler foreløpig tilstrekkelige data for å anbefale budesonid eller bezafibrat.

Cholestatisk kløe er utfordrende. Kløe kan være symptom på gallegangssvinn og aggressiv sykdom, men symptombyrden følger ofte ikke sykdommens alvorlighetsgrad. Kløe behandles først med cholestyramin. Dersom man ikke kommer til målet, bør pasienten tilbys Rifampicin 150-300 mg/dag. Et annet lovende preparat er ASBT-hemmere som hemmer reopptak av gallesyre i ileum (fase 2-studier).

PBC er en livslang sykdom, og alle pasienter skal ha langtidsoppfølging. Forløpet varierer imidlertid både hva angår alvorlighetsgrad, progresjon av leverskaden, og symptomer. Pasienter med økt bilirubin, lave plater, biokjemiske tegn til lever-skade, eller biokjemiske, radiologiske og elastografiske tegn til cirrhose og portal hypertensjon har verre prognose. Disse risikofaktorene bør identifiseres og dokumenteres. Andre grupper med økt risiko er menn og pasienter som innsyknar før 45 års alder. Man anbefaler at sentra som behandler disse pasienter har klare retningslinjer for stratifisering, monitorering, behandling og oppfølging for pasientene. Pasientene bør informeres om pasientforening/støttegrupper.

Leverelastografi

Leverstivhetsmålinger med ultralyd elastografi som uttrykk for leverfibrose er nå etablert i oppfølgingen av flere kroniske leversykdommer. Både bruksområder og varianter av metoden øker. Roald F. Havre (HUS/NSGU) ga oversikt over metodologiske aspekter og råd om klinisk bruk basert på guidelines fra EFSUMB (7).

Leverelastografi omfatter transient elastografi (TE; Fibroscan), point share-wave elastografi (pSWE) og 2D-SWE. TE er mest utbredt og best validert men gir ikke B-mode-bilde, mens pSWE og 2D-SWE er integrert i fullskala ultralydapparat og visualiserer måleområdet.

Det er viktig å være oppmerksom på at skala og cut-off-verdier varierer mellom ulike varianter av elastografi, og at faktorer som



Pauser er viktig, både for deltakere og utstillere. Her er noen av deltakerne ved årests Levermøte som ble arrangert på Oslo kongressenter.

matinntak, respirasjonsfase, høyresidig hjertesvikt, cholestase og leverinflammasjon kan gi for høyede leverstivhetsmålinger (falsk positive mtp. fibrose).

Møtedeltakerne fikk anledning til å prøve de tre metodene under «hands-on» veiledning på tre ulike UL-scannere med elastografi.

Nye medikamentelle muligheter ved HCC
Onkolog Svein Dueland gikk gjennom nye medikamentelle muligheter ved hepatocellulært karsinom (HCC). Sorefanib øker overlevelsen ved avansert HCC fra 7.9 til 10.7 måneder. Kombinasjon med TACE har ikke vist økt overlevelse. Flere studier med nye multikinasehemmere (caozantinib, lenvatinib, regorafenib) viser forlenget overlevelse ved metastatisk sykdom med noen måneder, men til prisen av en god del bivirkninger. Immunterapi (f.eks. Impilipumab) virker som et paradigmeskifte; man kan

Referanser:

1. Aabakken L, Karlsen TH, Albert J, Arvanitakis M, Chazouilleres O, Dumonceau JM, Farkkila M, et al. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. Endoscopy 2017;49:588-608.
2. Ponsioen C, Arnelo U, Bergquist A, Rauws E, Paulsen V, Cantu P, Parzanese I, et al. Multicenter randomized trial comparing short-term stenting versus balloon dilatation for dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. Journal of Hepatology;66:S1-S2.
3. Vesterhus M, Hov JR, Holm A, Schrumpf E, Nygard S, Godang K, Andersen IM, et al. Enhanced liver fibrosis score predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2015;62:188-197.
4. de Vries EMG, Farkkila M, Milkiewicz P, Hov JR, Eksteen B, Thorburn D, Chazouilleres O, et al. Enhanced liver fibrosis test predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis, a multi-centre study. Liver Int 2017;37:1554-1561.

oppnå kurasjon for utvalgte pasienter innen flere typer cancer, men Dueland understreket de ganske kraftige bivirkningene på disse preparatene. For avansert HCC ble det i Lancet nylig publisert en fase 1-2 studie på PD-1 checkpoint-inhibitoren nivolumab som viser vedvarende tumorreduksjon og responsrate på 15-20%.

Hepatitt C-behandling – er siste ordet sagt?
Professor Olav Dalgard har vært “fast” foredragsholder på Nasjonalt levermøte de siste årene, med hepatitt C som tema. Nytt nå er at direktevirkende antivirale midler er tilgjengelig for alle hepatitt C pasienter fra 1. februar 2018. Dette fordi prisene har falt betydelig pga. Legemiddelinnkjøpssamarbeidet (LIS) og at behandlende leger har vært lojale ift LIS- anbefalingene.

De aktuelle behandlingsregimene gir alle varig virusrespons > 95%. Det er svært lite bivirkninger. Det har nå også kommet effektive medikamenter for re-behandling av de få pasientene som får tilbakefall etter standardbehandling. Utfordringen fremover blir å eliminere hepatitt C. Ifølge Dalgard er sentrale myndigheter i Norge for defensive ift dette. Det må settes inn ressurser også på forebygging (statlig/kommunalt ansvar) og overvåking (Folkehelsa) av hepatitt C.

Behandlingen er nå så enkel og effektiv at den kan administreres utenfor sykehusene. Dette vil imidlertid kreve et tettere samarbeid mellom spesialist- og kommunehelsetjenesten. Målet er at hepatitt C skal være eliminert i Norge innen 2025.

5. Corpechot C, Gaouar F, El Naggat A, Kemgang A, Wendum D, Poupon R, Carrat F, et al. Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2014;146:970-979; quiz e915-976.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol 2017;67:145-172.
7. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, Cosgrove D, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). Ultraschall Med 2017;38:e16-e47.

Khat-tygging øker risikoen for å utvikle kronisk leversykdom

Tekst: Stian Magnus Staurung Orlie
Regional kompetansetjeneste for import- og tropesykdommer, OUS Ullevål;
Avdeling for patologi, OUS.



Siden 2005 har et økende antall kasuistikker over hele verden blitt publisert og beskrevet akutt og kronisk leversykdom forbundet med bruk av khat (Catha edulis). I tillegg har flere dyreforsøk vist at khat er hepatotoksisk. Allikevel har sammenhengen mellom khat og leversykdom hos mennesker til nå ikke blitt undersøkt med et adekvat studiedesign.



Khat fra naboen

Khat (*Catha edulis*) (Figur 1) er en plante som dyrkes i stor stil på Afrikas horn og den arabiske halvøy og brukes som et sentralstimulerende middel til både hverdag og fest. Khatbladene inneholder plantealkaloider som kjemisk og farmakologisk likner amfetamin og er oppført som et ulovlig rusmiddel i Norge. Amfetaminalkaloidene frisettes ved at ferske khatblader/skudd tygges og blir effektivt tatt opp gjennom munnslimhinnen.

Khat-tygging er vanlig (og lovlig) i Etiopia, Somalia, Djibouti, Kenya og Jemen, men grunnet krig og politisk uro i regionen har khatbruk også spredt seg med flyktningstrømmen over hele verden. I tillegg er det en økende interesse for "naturlige" plante-deriverte rusmidler blant unge i Europa og USA. På verdensbasis er det

anslått at opptil 20 millioner bruker khat daglig, men dette er høyst trolig en underdrivelse.

Ut fra Regional kompetansetjeneste for import og tropesykdommer ved Oslo universitetssykehus, Ullevål har vi nylig publisert en kasus-kontroll studie hvor vi undersøkte sammenhengen mellom khatbruk og kronisk leversykdom (1). Studien ble gjennomført på to offentlige sykehus i øst-Etiopia, hvor vi undersøkte 150 pasienter med nydiagnostisert kronisk leversykdom og sammenliknet disse med 300 kontrollpersoner uten leversykdom. Informasjon om risikofaktorer for leversykdom ble innhentet fra både kasus- og kontrollpasientene.

Bruk av khat ble kartlagt og kvantitert ved hjelp av en visuell analog skala slik at det kunne beregnes en livstidseksponering av khat uttrykt som khat-år, som en analog til pakke-år kjent fra røykeanamnesen. Vi fant at det var nærmere tre ganger høyere risiko for å utvikle kronisk leversykdom hos khat-tyggere sammenliknet med ikke-tyggere (crude OR 2.63, 95% KI 1.56-4.58). Da vi delte inn khat-tyggere etter grad av khateksponering og justerte for effekten av alder, alkohol og viral hepatitt, fant vi en økende risiko knyttet til økt bruk av khat –som er en sterk indikasjon på at det foreligger et dose-respons forhold (Tabell 1).

Imidlertid fant vi at risikovurderingen var forskjellig hos menn og kvinner. Da vi så på menn og kvinner hver for seg, hadde menn nærmere seks ganger høyere risiko for kronisk leversykdom (adjusted OR 5.67, 95% KI 1.85-17.37), mens kvinnene ikke hadde noen risikøkning i det hele tatt (adjusted OR 1.04, 95% KI 0.49-2.19). Og den oppadgående trenden i risikoen knyttet til økt bruk av khat, fant vi kun hos menn ikke hos kvinner.

Grunnen til denne kjønnsforskjellen har vi ikke noe godt svar på, slik at det blir kun spekulasjoner ut ifra de data som foreligger. Er det kjønnsforskjeller i khatbruk? Tygger menn en annen type khat enn kvinner? Er det kjønnsbundne genetiske forskjeller i metabolismen av virkestoffene khat? Videre studier må kartlegge disse aspektene for å gi bedre svar på denne kjønnsforskjellen.

Sammenholdt med dyreforsøk, viser resultatene fra denne studien en sterk og signifikant sammenheng mellom khat og utvikling av kronisk leversykdom og styrker hypotesen om at det foreligger

en årsakssammenheng mellom khat og leversykdom. Gitt den utbredte og økende bruken av khat over hele verden, kan disse funnene ha betydelige folkehelsemessige konsekvenser.

Artikkelen er basert på vår nylig publiserte originalartikkel (1), og ble skrevet på oppfordring fra redaksjonen i NGF-nytt. Studien ble finansiert av forskningsmidler fra Forskningsrådet og Helse Sør-Øst tildelt prosjektleder Asgeir Johannessen, overlege ved infeksjonsmedisinsk avdeling, Sykehuset i Vestfold.

Khat-år ² (kvartiler):	Menn ¹ (n=280)			Kvinner ¹ (n=170)		
	Kasus (n=108)	Kontroll (n=172)	OR (95% KI)	Kasus (n=42)	Kontroll (n=128)	OR (95% KI)
0	4	40	1	19	61	1
0.1-5.0	21	40	3.58 (1.05-12.21)	11	37	1.21 (0.48-3.06)
5.1-40.0	34	51	5.90 (1.79-19.44)	7	22	0.98 (0.32-3.00)
40.1-250.0	49	41	13.03 (3.61-47.02)	5	8	1.97 (0.46-8.45)
Test for trend:	p = 0.0007			p = 0.8006		

- 1 Justert for alder, alkohol og viral hepatitt.
- 2 Ett khat-år ble definert som daglig bruk av 200 gram fersk khat i ett år.
- Forkortelser: KI, konfidensintervall; OR, odds ratio.

Referanser:
1. Orlieen SMS, Sandven I, Berhe N, Ismael NY, Ahmed TA, Stene-Johansen K, Gundersen SG, Morgan MY, Johannessen A. Khat chewing increases the

risk of developing chronic liver disease: A hospital-based case-control study. Hepatology 2018. [Epub ahead of print] doi: 10.1002/hep.29809

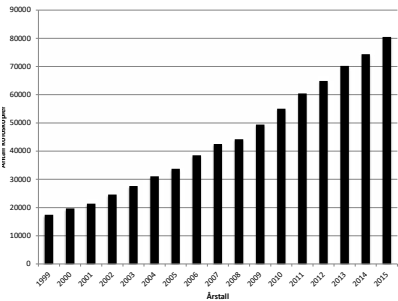
Screening mot tarmkreft skal innføres fra 2019. Fagmiljøene har et stort behov for informasjon om det kommende screeningprogrammet.

Av Øyvind Holme
Leder tarmscreeningseksjonen, Kreftregisteret



Norge ligger på verdenstoppen i forekomst av tarmkreft. Om lag 5% vil få diagnosen før 75-års alder. Tarmkreft er den kreftformen som har de høyeste totale behandlingskostnadene i Norge. De fleste vestlige land har allerede innført screening mot tarmkreft, og i Norge er planleggingen i full gang. Det er Helse Sør-Øst (HSØ) som har fått ansvaret for å lede planleggingen av screeningprogrammet, men det er ennå ikke opprettet noen interregional styringsgruppe.

I en rapport fra Helsedirektoratet til Helse- og Omsorgsdepartementet fra 20171 anbefales screening med immunologisk test for blod i avføringen (iFOBT) som standard screeningmetode. Alle innbyggere blir invitert det året de fyller 55 år, og avføringstesten gjentas annet hvert år til man er 63 år (inntil 5 ganger). Hvilken iFOBT som skal benyttes er ikke bestemt ennå. Koloskopi som screeningmetode kan ha større potensiale for å redusere forekomst og død av tarmkreft enn iFOBT, men dokumentasjon for dette i litteraturen mangler. Derfor anbefaler Helsedirektoratet i den samme rapporten at deltagerne i screeningprogrammet får tilbud om å delta i en prospektiv studie der koloskopi (én gang) sammenlignes med iFOBT (5 ganger). Kreftregisteret har ansvar for å gjennomføre studien som har fått navnet NORCCANS (Norwegian Colorectal Cancer Screening trial). I protokollen som er oversendt REK, er det planlagt å randomisere om lag 120 000 deltagere 1:1 til de to gruppene. De som ikke ønsker å delta i studien, vil få tilbud om standard screeningmetode (iFOBT) (Figur 1).



For fagmiljøet i gastroenterologi er koloskopikapasiteten den store jokeren og bekymringen. I følge data fra Norsk pasientregister (NPR) har antall koloskopier økt med om lag 10% hvert år siden årtusenskiftet (figur 2). På mange helseforetak sliter man med lange ventelister, og flere steder er det behov for ekstra poliklinikk på kveld og helg for å ta unna. Fordi koloskopi er en begrenset ressurs har Helsedirektoratet foreslått at utrullingen av det nasjonale screeningprogrammet skal gå over 5 år.

Det er de regionale helseforetakene som har ansvaret for å bygge opp tilstrekkelig med kapasitet for å kunne gjennomføre screeningprogrammet. I HSØ er man i gang med å lage en regional styringsgruppe som skal planlegge den praktiske gjennomføringen av screeningen i HSØ. Representanter fra gastromiljøene fra alle helseforetakene vil bli invitert inn i denne gruppen. Sannsynligvis vil lignende grupper bli dannet også i de andre helseregionene. Hvilke sykehus som skal delta i screeningprogrammet er ikke avgjort. Innføring av tarmscreening kan oppfattes som en belastning for gastrolabene. Men screeningen kan også oppfattes som en mulighet for å få rekruttert mange nye og flotte kollegaer og ikke minst heve kvaliteten på det vi gjør. Tallrike publikasjoner både fra Norge (Gastronet) og andre land viser at kvalitetsindikatorer varierer mellom skopører. Noen indikatorer, som adenom deteksjonsrate og cøkum intubasjonsrate, er direkte relatert til risiko for senere forekomst og død av tarmkreft (2-4). Screeningprogrammet vil gi mulighet for å kunne dokumentere god kvalitet på koloskopiene som utføres i Norge og kan være et insentiv til kvalitetsforbedringsarbeid både for seksjonsledere og den enkelte skopør. Det er mye som ikke er avklart i forbindelse med screeningprogrammet. Engasjement og involvering fra gastromiljøet er avgjørende for at programmet kan innføres på en god måte. Vi i tarmscreeningseksjonen ved Kreftregisteret vil gjennom NGF-nytt og andre kanaler holde fagmiljøet oppdatert på fremdriften i planleggingen.

Referanser:
1. Helsedirektoratet 2017. Nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft. Status og anbefalinger. at https://helsedirektoratet.no/Documents/Rapport_om_et_Nasjonalt_screeningprogram_mot_tarmkreft.pdf.
2. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. N Engl J Med 2010;362:1795-803.
3. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. N Engl J Med 2014;370:1298-306.
4. Baxter NN, Sutradhar R, Forbes SS, Paszat LF, Saskin R, Rabeneck L. Analysis of administrative data finds endoscopist quality measures associated with postcolonoscopy colorectal cancer. Gastroenterology 2011;140:65-72.

GASTRONET

Coloskopieresultater i Gastronet for 2017 har blitt publisert



Tekst: Gert Huppertz-Hauss



Gastronet har eksistert som kvalitetsregister siden 2003 med status som nasjonalt kvalitetsregister fra 2012. Det er også NGFs offisielle kvalitetssikringsplattform.

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

Over 25.000 polikliniske coloskopier har blitt registrert i Gastronet i 2017.

Dermed ligger dekningsgraden noe over 40% av alle polikliniske coloskopier som ble utført i Norge. Det er fortsatt for lavt. Vi håper og tror dog at denne dekningsgraden kommer til å øke fordi store coloskopisentre har begynt å registrere sine undersøkelser fra 01.01.18. Blant disse er Ullevål sykehus, Haukeland sykehus, Kanalspesialistene i Bergen og Sykehuset i Bodø. Dette er en meget gledelig utvikling.

Utover det har vi i disse dager sendt ut nye lege- og pasientsvarskjemaer som skal tas i bruk fortrest mulig. Spesielt legeskjemaet inneholder et betydelig redusert antall spørsmål og svarmuligheter. Det gjør at tiden for å fylle ut skjemaet er redusert til et minimum. I en travel hverdag hvor «hvert sekund» teller bør det være en forenkling. Vi håper at dette kan bidra til å øke motivasjonen for å registrere alle coloskopiundersøkelsene i Gastronet.

Kvalitetsindikatorer for coloskopi i 2017

Blant de viktigste kvalitetsindikatorene for coloskopi er cøkumintubasjonsraten, polypdeteksjonsraten og pasientrapporterte smerter.



Hos de fleste coloskopisentre ligger cøkumintubasjonsraten over 90%. Dette er gledelig. Målet må være at raten øker til 95%. Ved fullstendig registrering av alle coloskopiene bør det være mulig å oppnå.

Polypdeteksjonsraten (polyper >5mm) varierer fortsatt betydelig mellom 10 og 38% med et gjennomsnitt på ca. 26% for kliniske sentra. Dette er et resultat som viser forbedringspotensial. Polypper i den størrelsen er et surrogatmål for adenomer

og det har blitt vist at en adenomdeteksjonsrate over 20% er vesentlig for å redusere sannsynligheten for en intervallcancer (Kaminski et al., N Engl J Med 2010;362:1795-803).

Pasientrapporterte sterke smerter under en coloskopi er et viktig mål i en tid der innføring av coloskopiscreening planlegges. Dersom pasienter i for stor grad opplever en coloskopi som smertefull vil det ha effekt på oppmøte til screeningcoloskopier. Dette vil igjen ha innflytelse på screeningeffekten. Det tilstrebes at så få som mulig, men ikke mer enn 10% av coloskopiene oppleves å være forbundet med sterke smerter. I 2017 varierer denne andelen mellom 4 og 26%.

Disse tallene dokumenterer at kvalitetsarbeid er viktig, også i forbindelse med coloskopi.

Se på flere resultater på: <https://www.kreftregisteret.no/Forskning/Prosjekter/Gastronet/Offentliggjoring-av-resultater/>

Morbus Osler



Tekst/foto: Peter Coll

Pasienten er 49 år gammel kvinne fra en familie der mor har stoffskiftesykdom. Bortsett fra det aktuelle er hun er frisk.

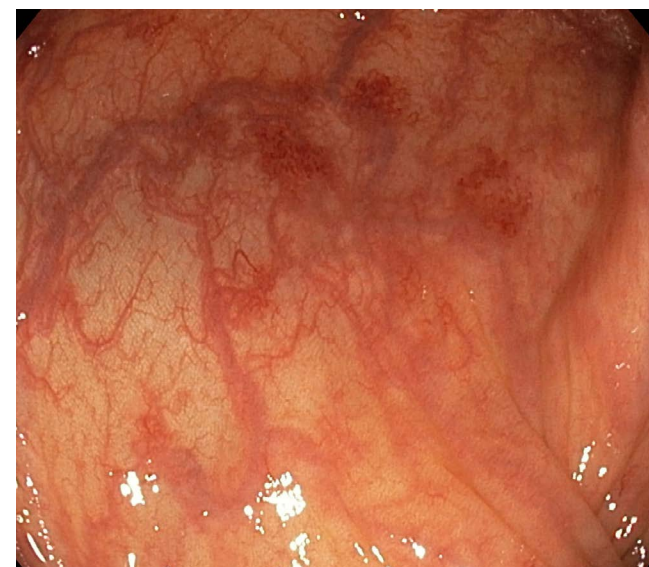
Hun kommer til utredning etter noen måneders sykehistorie med periodevis magesmerter som kommer og går, oppblåsthet og flatulens. Av og til ser hun blod på papiret. Vekten er stabil og avføringen normal. Hun røyker, og vet hun bør slutte.

Gastroskopi: Grei instrumentering, men hun brekker seg under store deler av undersøkelsen. Normale slimhinner i øsofagus, ventrikel og duodenum.

Ileokolonoskopi: Grei innføring til 15 cm opp i terminale ileum, som er normal. I hele kolon er flere hundre angiodysplasier på 1-10 mm ellers normal slimhinne. I analkanalen har hun hemorroider. Ikke sett polypper, divertikler, inflammasjon eller infiltrerende prosesser.

Etter undersøkelsen viser hun frem flere teleangiektasier på hendene, i neglesengene og i ansiktet.

Sykdommen har vært oppkalt etter legene Sir William Osler, Henri J. L. M. Rendu og Fredrick P. Weber, som sto bak de første beskrivelsene rundt 1900.



24 cm fra tannrekken.

I 1909 fikk tilstanden den internasjonale betegnelsen Hereditary Haemorrhagic Teleangiectasia (HHT), men fortsatt benyttes de eldre betegnelsene ganske ofte. Legene beskrev, hver på sin kant, de ulike symptomene; neseblødning, arvelighet, prikker på huden (teleangiektasier) og blødninger i mage/tarm. I 1994 ble det identifisert en genfeil som gir HHT, og siden har det blitt oppdaget flere ulike genfeil som forårsaker denne tilstanden. I 2006 ble det vedtatt internasjonale kriterier for diagnostisering av sykdommen – de såkalte **Curaçao-kriteriene**.

Peter Coll,
Daglig leder, Kanalspesialistene AS

Diagnostiske kriterier (CURAÇAO-kriteriene)

HHT kan diagnostiseres ut fra 4 typiske kjennetegn:

1. Far, mor eller søsken har HHT
2. Hyppige neseblødninger (minimum 4 ganger per måned)
3. Blodkarnøster (teleangiektasier) på hud og/eller slimhinner
4. Teleangiektasier og/eller AV-malformasjoner i indre organer

For å stille en sikker diagnose skal 3 av disse kriteriene være oppfylt, og mulig eller mistenkt HHT krever at 2 av kriteriene er oppfylt.

Ullevål endoscopy workshop – Oslo university hospital Monday September 24 – Tuesday September 25, 2018

- ERCP
- GI stenting
- EMR, polypectomy, clips
- Electrosurgery, practical demonstrations
- Endoscopic complication management

The workshop concept is hands-on training on the Tübingen phantoms combined with a theoretical update. Main focus for the practical training will be ERCP, GI stenting, EMR, polypectomy, clips. Endoscopic complication management will be focused by case demonstrations. You will work in 3 groups in rotation throughout both days.

Team training (nurse and doctor from the same hospital) is an important part. Both beginners and experts will benefit from the workshop.

Due to hands-on training the number of participants is limited to 15

Location: Gastromedisinsk poliklinikk, 3. etg midtblokka, Ullevål.

Time: Monday September 24, 10.00 – 16.00. Tuesday September 25, 9.00 – 16.00

Sign up: Truls Hauge, Gastromedisinsk poliklinikk, OUS, Ullevål.

truls.hauge@ous-hf.no

Course fee: NOK 1000/day including lunch. Faktura sendes ut etter bekreftet plass

Entocort Tillotts Pharma Kortikosteroid.

ATC-nr.: A07E A06

DEPOTKAPSLER 3 mg: Hver depotkapsel inneholder 3 mg, sakkarose, hjelpestoffer. Fargestoff: Jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **Indikasjoner:** **Crohns sykdom:** Voksne: Crohns sykdom lokalisert i ileum og/eller colon ascendens. Barn ≥ 8 år med vekt >25 kg: Korttidsbehandling av mild til moderat aktiv Crohns sykdom lokalisert til ileum og/eller colon ascendens når induksjon av remisjon ikke har lyktes med enteral ernæring. **Mikroskopisk kolitt:** Voksne: Induksjon av remisjon hos pasienter med aktiv mikroskopisk kolitt. **Dosering:** **Crohns sykdom, voksne:** Anbefalt dosering for å oppnå remisjon er 9 mg daglig, gitt som en enkelt dose i inntil 8 uker. **Vedlikeholdsdose av remisjon:** Initialt 1 enkelt dose på 6 mg. Dosen bør holdes på et lavest mulig nivå som er nødvendig for å opprettholde kontroll av symptomer. Ved langvarig behandling kan dosejustering være nødvendig pga. sykdomsaktiviteten. For å erstatte prednison hos steroidavhengige anbefales en daglig dose på 6 mg. Ved oppstart av budesonidbehandling skal prednison dosen trappes ned. Behandlingen bør trappes gradvis ned før seponering, f.eks. nedtrapping med 3 mg hver 2. uke. **Crohns sykdom, barn ≥ 8 år med vekt >25 kg:** En pediater med kompetanse og erfaring i å behandle barn med Crohns sykdom bør være ansvarlig for behandlingen. **Anbefalt dose ved mild til moderat aktiv Crohns sykdom:** 9 mg daglig, gitt som en enkelt dose i inntil 8 uker. Full effekt oppnås vanligvis i løpet av 2-4 uker. Så snart symptomkontroll er oppnådd, bør doseringen trappes gradvis ned til laveste effektive dose. Budesonid kan maskere tegn på mukosal inflammasjon og nedtrapping til laveste effektive dose må derfor ikke bare relateres til åpenbare kliniske symptomer, men også til de mest sensitive markørene på inflammasjon (fekalt kalprotektin eller mukosal biopsi). Ingen erfaring fra behandling >12 uker. **Aktiv mikroskopisk kolitt, voksne:** Anbefalt dose er 9 mg daglig, gitt som en enkelt dose i inntil 8 uker. Nedtrapping i de siste 2 ukene anbefales. **Administrering:** Dosen skal tas om morgenen før frokost. Regelmessig inntak av grapefrukt/grapefruktjuice under behandling bør unngås. Skal svelges hele sammen med vann. Kan åpnes, men innholdet skal ikke tygges. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: Bivirkninger som er typiske for systemiske kortikosteroider kan oppstå, f.eks. glaukom. Forsiktighet utvises ved infeksjoner (systemisk eller lokal bakteriell infeksjon, sopp- eller virusinfeksjon), hypertensjon, diabetes mellitus, osteoporose, magesår, glaukom eller katarakt, familiær diabetes eller familiær glaukom, eller ved andre tilstander der glukokortikoider kan forårsake bivirkninger. Uvelhet på en uspesifikk måte kan oppstå ved seponering, f.eks. smerter i muskler og ledd. En generell utlirekkelig kortikosteroid effekt bør mistenkes ved symptomer som tretthet, hodeverk, kvalme og oppkast. Overgang fra kortikosteroider med sterk systemisk effekt til budesonid vil noen ganger få frem latente allergier tidligere kontrollert av legemidlet, f.eks. rhinitt og eksem. Binyrebarksuppresjon kan også oppstå ved en slik overgang. Ved nedsatt leverfunksjon påvirkes budesonids farmakokinetikk, med nedsatt eliminasjonshastighet og økt oral systemisk tilgjengelighet som resultat. Vær oppmerksom på mulige systemiske bivirkninger. Samtidig bruk av CYP3A-hemmere, inkl. ketokonazol eller preparater som inneholder kobicistat, bør unngås med mindre fordel oppveier økt risiko for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes for systemiske kortikosteroid effekter. Dersom pasienten utsettes for stress-situasjoner, f.eks. kirurgi, anbefales å gi et systemisk glukokortikoid som tilleggshandling. Ved kronisk behandling i usedvanlige høye doser kan systemiske kortikosteroid effekter som hyperkortisisme og binyresuppresjon oppstå. Synsforstyrrelser kan oppstå ved bruk av systemiske og topiske kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøs koriorietinopati (CSCR), som er rapportert etter bruk av systemiske og topiske kortikosteroider. **Barn og ungdom:** Må følges nøye mtp. mulige steroidbivirkninger som f.eks. adrenal suppresjon og vekstretardasjon. Det er

anbefalt at høyden på barn som får forlenget behandling med kortikosteroider blir kontrollert regelmessig. Ved vekstreduksjon bør behandlingen revurderes. Nytt av behandling og risiko for vekstsuppresjon må nøye vurderes. Langtidsstudier er ikke gjennomført hos barn. **ACTH-stimuleringstest:** Fordi binyrebarkfunksjonen kan undertrykkes, kan en ACTH-stimuleringstest for diagnostisering av hypofyseinsuffisiens vise falske resultater (for lave verdier).

Interaksjoner: For utfyllende informasjon fra Legemiddelverket om relevante interaksjoner, se A07E A06. Ketokonazol og grapefruktjuice kan gi en flerfoldig økning av systemisk tilgjengelighet av budesonid. Samtidig bruk av ketokonazol eller andre potente CYP3A4-hemmere bør unngås. Dersom dette ikke er mulig bør intervallet mellom administreringene være så langt som mulig, og en reduksjon av budesoniddosen kan også vurderes. Samtidig behandling med CYP3A4-induktorer kan redusere budesonideksponering, noe som kan gjøre en doseøkning nødvendig. **Graviditet, amming og fertilitet:** **Graviditet:** Klinisk erfaring fra gravide er begrenset. Bruk under graviditet forutsetter at nytten for pasienten veies mot mulige skadevirkninger på fosteret. **Amming:** Går over i morsmelk. Basert på data fra inhalert budesonid, og at budesonid viser lineær farmakokinetikk innenfor terapeutisk doseintervall etter inhalert, oral og rektal administrering, er eksponering hos barn som ammes antatt å være lav ved terapeutiske doser. Dette indikerer at budesonid kan brukes under amming. **Bivirkninger:** **Vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$):** Endokrine: Hemming av egenutsondring av ACTH og kortisol. Cushinglignende symptomkompleks. Gastrointestinale: Dyspepsi. Hjerter/kar: Palpitasjoner. Hud: Eksantem, eksem, urticaria, pruritus. Immunsystemet: Hemming av immunsystemet. Kjønnsgener/bryst: Menstruasjonsforstyrrelser. Muskel-skjelettsystemet: Muskelkrampor. Psykiske: Atferdsendringer som nervøsitet, insomni, humørsvingninger og depresjon. Stoffskifte/ernæring: Hypokalemi. **Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$):** Nevrologiske: Tremor, psykomotorisk hyperaktivitet. Psykiske: Angst. **Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $<1/1000$):** Hud: Ekymose. Psykiske: Aggresjon. Øye: Glaukom, katarakt inkl. subkapsulær katarakt, tåkesyn. **Svært sjeldne ($<1/10\ 000$):** Endokrine: Veksthemming. Immunsystemet: Anafylaktisk reaksjon. **Overdosering/Forgiftning:** **Symptomer:** Ved kronisk bruk av store doser: Hyperkortisisme, nedsatt binyrefunksjon. **Behandling:** Gradvis seponering. **Se Giftinformasjonens anbefalinger:** For glukokortikoider **H02A.B. Egenskaper:** **Virkningsmekanisme:** Uttalt lokal antiinflammatorisk effekt i ileum og colon ascendens. **Absorpsjon:** Raskt og tilsynelatende fullstendig. T_{max} etter 3-5 timer. Biotilgjengelighet ca. 20% etter en enkeltdose hos pasienter med aktiv sykdom. Etter 8 ukers gjentatt dosering er biotilgjengeligheten tilnærmet som hos friske individer ca. 10%. Budesonid 9 mg i 7 dager ga høyere AUC (17%) og C_{min} (60%) hos barn (9-14 år) sammenlignet med voksne. **Proteinbinding:** Ca. 85-90%. **Metabolisme:** Over 90% av absorbert dose metaboliseres i leveren (først pass). Hovedmetabolittenes glukokortikoide effekt er $<1\%$ av effekten av budesonid.

Pakninger og priser: 100 stk.1 (boks) kr 805,10. **Refusjon:** **‘A07E A06.2 Budesonid – Depotkapsel** Refusjonsberettiget bruk: Crohns sykdom lokalisert til ileum og/eller colon ascendens. Barn fra 8 år med kroppsvekt over 25 kg: korttidsbehandling av mild til moderat aktiv Crohns sykdom lokalisert i ileum og/eller colon ascendens når induksjon av remisjon ikke har lyktes med enteral næring. **Refusjonskode:**

ICPC	Vilkår nr ICD	Vilkår nr
D94	Kronisk enteritt/	—
	K50	Crohns sykdom
	—	—

Vilkår: Ingen spesifisert.

Sist endret: 17.10.2017

Entocort®

budesonid

Nyhet! Første Budesonid godkjent for behandling av både lymfocytær og kollagenøs kolitt¹

Hjelper mot diaré for opptil 90 % av pasienter med mikroskopisk kolitt (MC)¹

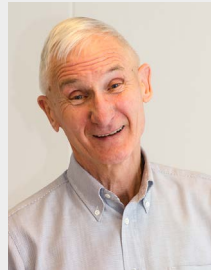


Budesonid: Den eneste godkjente og anbefalte førstelinjebehandlingen for mikroskopisk kolitt¹⁻³

Kontraindikasjoner	Overfølsomhet for innholdsstoffene.
Forsiktighetsregler	Forsiktighet utvises ved infeksjoner. Ved nedsatt leverfunksjon påvirkes budesonids farmakokinetikk. Samtidig bruk av CYP3A-hemmere, bør unngås med mindre fordel oppveier økt risiko for systemiske bivirkninger av kortikosteroider.
Vanligste bivirkninger	Bivirkninger som er typiske for systemiske kortikosteroider kan oppstå.

Referanser: **1.** Produktresumé Entocort 2017-09-28. **2.** EMCG Guidelines: Münch et al. Journal of Crohn's and Colitis 2012; 6:932–945. **3.** AGA Guidelines: Nguyen et al. Gastroenterology 2016; 150: 242–246.

Elefanten i rommet.



Tekst: Paul Linnestad

I dag skal jeg fortelle et lite eventyr. Det er et eventyr om en elefant, men vi skal hverken til eksotiske land eller til fjerne tider, bare til egne trakter i meget nær fortid, så nær at alle mine lesere har opplevd den som sin egen samtid.

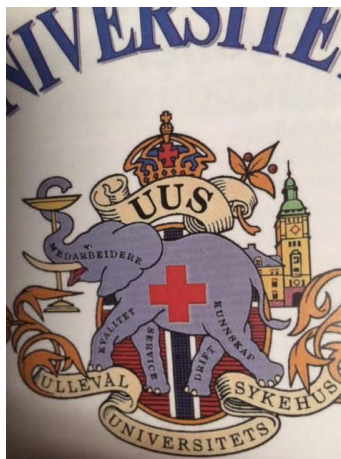
Eventyret

Det var en gang en sykehusdirektør som ville styrke sykehusets identitet og selvbevissthet og samle dem som jobbet der til forsterket innsats. Til et slikt stortenkert prosjekt ville han lage et symbol som skulle formidle virksomhetens kropp og sjel.

Direktøren var ikke tilfreds med det symbolet han hadde arvet - et enkelt tårnbygg.

Han ville at elefanten skulle være vårt symbol, fordi sykehuset var den største og tyngste aktøren i landet - selveste elefanten som bærer pasienten på ryggen.

Han satte seg et meget ærgjerrig mål, for han ville lage et symbol som skulle kombinere det fornøyelige og muntre med det seriøse.



Derfor tegnet han en elefant (Fig 1). På kroppen har den et rødt kors. I snabelen bærer den en ikke lett definerbar gjenstand, muligens et glass med høy stett (champagneglass? giftbeger?). Elefanten er omgitt av spredte planteranker (medisinske vekster?), og dyret er bokstavelig talt kronet med en konge- eller fyrstekrone, der det er innlagt et rødt Sankt Georgs-kors. Bak elefantens kropp, og i stor

grad skjult av denne, ses - montert i en oval - en høyst uoffisiell variant av et norsk flagg, der det røde feltet er svart tverrstripet. Tårnbygget er tatt med som en attributt, plassert slik at elefanten viser rompa til tårnbygget, som om den tar avskjed med - og neppe gir tributt til - fortiden.

Med innskrifter på kroppsdelene bærer elefanten bud om sykehusets presumptive kvaliteter; på snabelen leser vi medarbeidere og på de fire beina henholdvis kvalitet, service, drift og kunnskap.

Eventyret ble materialisert da direktøren delte ut nåler til alle ansatte. Nålene skulle festes på jakke, skjorte eller genser i likhet



med de knapphulsålene våre politikere bruker for å markere tilhørighet. Nålene fantes i to utgaver; den ene med elefanten, den andre med elefantens krone (Fig 2). Elefanten hadde faktisk tårnbygget bak seg, så fortiden var altså ikke helt glemt. Hensikten med nålene var edel og trolig inspirert av speiderbevegelsen - å samle oss i ett velfungerende, solidarisk fellesskap, i elefantpatruljen.

Eventyret ble ytterligere fysisk synliggjort, og det på en spektakulær måte. Direktøren tenkte stort og innovativt. Han ville ha en fysisk elefant! Ikke et virkelig dyr riktig nok, men en modell. Den dukket opp, betalt av en bank.



Bildet ligger under «The World's Best Photos of an elephant and Oslo» og bildet er tatt av Ingunn Eriksen. Ingen dato, men statuen er fortsatt på plassen.

Slik hendte det i de dager at en sykehusdirektør og en bankdirektør gikk svangre med en elefant, og at de nedkom med et søtt, lite dyr støpt i bronse (Fig 3). Dette svangerskapets lengde

er ukjent, men nok betydelig kortere enn elefantens biologiske drektighetsperiode som er 620 - 680 dager.

Elefanten ble et skikkelig jippo og et sterkt vitnesbyrd om en direktør med produktiv fantasi.

Elefanten ble stilt ut i sykehusparken, der den fikk mange venner. Ikke minst barn som kjælte med den og klatret på den. Klatreøvelsene ble kanskje skjebnessvangre for den søte maskotten. En dag ble den funnet veltet framover med brukket snabel og brukket støttann. Det har aldri vært mistanke om forsettlig vold mot den forsvarsløse lille.

I en periode var den stuet bort på en opplagsstomt på sykehuset. Der virket den trist over sin isolasjon og sin funksjonssvikt; den var i sannhet ekte molefonken (av latin male functus = dårlig fungerende).

Den ble visstnok tilsett av elefantrinolog og -odontolog, og den ble stilt opp igjen i parken, men fortsatt med defekt snabel og støttann (Fig 4). Så falt den igjen fordi fundamentet sviktet. Den er nå lagret på sykehuset; jeg foretrekker å si at den er innlagt på et rehabiliteringshjem. Desto mer som bestyreren på dette hjemmet antyder at elefanten en gang i fremtiden kanskje vil bli utskrevet rehabilitert. Klar til et nytt liv i parken. I alle fall kan alle elefantvenner glede seg over at den ikke ble kremert og omsatt på metallbørsen.

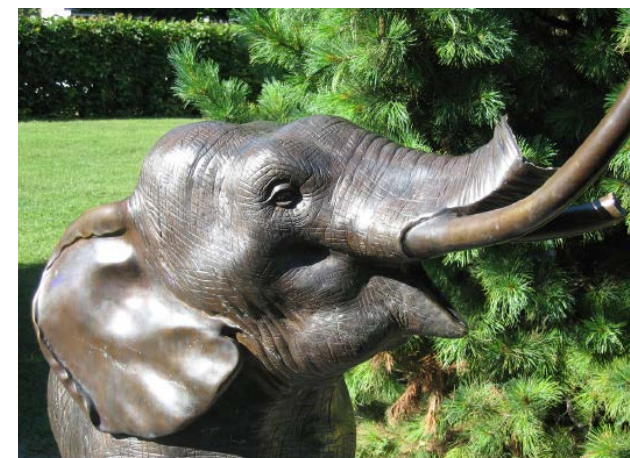


Fig 4. Skadet med brukket snabel og brukket støttann

Hvorfor en elefant?

En umiddelbar begrunnelse for valg av elefanten som symbol må være styrke og størrelse. Elefanten har få fiender og lever lenge. Vi må tro at direktøren ønsket å identifisere seg med disse elefantkvalitetene. At dyret hører godt, husker godt og lukter godt (ja, dere forstår hva jeg mener) kan også komme vel med, men det svake gangsynet er kanskje ikke en verdi en direktør ønsker å flagge.

Fra oldtiden har elefanten representert dydene klokskap, renhet og kyskhed (1). Vi har nylig erfart under den landsomfattende, heftige #metoo - bevegelsen at disse dydene har vært under-

representert på sykehuset; en helt fersk undersøkelse viser at en av fire leger på sykehuset har opplevd seksuell trakassering (2), så det kan argumenteres meget godt for at vi har behov for elefantens symbolverdi i vårt daglige virke (Dette forholdet var ikke kjent for direktøren, antar jeg... Men det viser at han kan ha vært forutseende i sitt valg av symbol).

Dansk inspirasjon

Direktøren, som er norsk, kom til våre trakter etter et København-opphold på Rigshospitalet, og jeg tenker han har fått styrket sin elefantinspirasjon av den danske kjærligheten til dette majestetiske dyret.

Som en middels godt danskororientert nordbo vil jeg peke på to relevante forhold som jeg anser har inspirert vår direktør - elefantordenen og parken på Frederiksberg sygehus i København.

Elefantordenen er Danmarks mest fornemme utmerkelse. Jeg tenker at en slik institusjon, som har eksistert helt fra Kristian den førstes tid på 1400-tallet, i generasjon etter generasjon må ha preget det danske folks bilde av elefanten som et høyverdig prestisjesymbol.

Elefantordenens insignier inkluderer et kjede som består av to elementer - tårn og elefant - som alternerende repeteres i hele kjedets lengde. Til kjedet er det festet et anheng - en elefant som bærer et tårn på ryggen og en gutt på nakken (Fig 5). Det





er iøynefallende likheter mellom denne elefanten og den på sykehusets logo. Logodyret bærer riktignok hverken tårn eller gutt, men vi oppfatter at det tårnet ordenselefanten bærer, i vår logo er fjernet fra dens rygg og plassert i logoens ytterkant.

Vår elefant er utstyrt med en krone, som gir logoen en kongelig aura. Eventyret som jeg forteller, opplevde vi på den tid da sykehuset vårt

gikk over fra kommunal til statlig tilhørighet. Det er godt mulig at direktøren med elefantkronen ønsket å markere overgangen på en kraftfull måte; i så fall burde han kanskje ha tilføyet et kgl. (kongelig) til sykehusets navn.

Under hyggelige vandringer i København, som det er blitt noen av gjennom årene, har jeg funnet spennende elefanter på et for meg uventet sted; - en mamma og to babyer i parken på Frederiksberg sygehus i form av planteskulpturer bygd over et stålskjelett (Fig 6). Jeg regner med at disse elefantene hører med til direktørens danske sykehuserfaring, og at han har funnet dem velplasserte og velfungerende i sykehusparken.

Asiatisk inspirasjon

Direktøren har selvsagt også vært påvirket av allmenne kulturoppfatninger. Allerede i første avdeling på studiet ble vi konfrontert med elefanten som et symbol for mangesidighet belyst ved den indiske fabelen om de seks blinde menn som undersøker en elefant, og som har forskjellige opfatninger om hva en elefant egentlig er, etter å ha undersøkt "sin" del av elefantkroppen.

Jeg husker fortsatt første strofe av diktet amerikaneren John Godfrey Saxe (1816 - 1887) skrev om disse blinde mennene:

*It was six men of Indostan
To learning much inclined
Who went to see the elephant
(Though all of them were blind)
That each by observation
Might satisfy his mind*

Så følger seks strofer som omtaler oppfatningen til dem som undersøkte hver sin kroppsdel:

han som undersøkte kroppen, sa: elefanten er en vegg
" støttannen, sa: elefanten er et *spyd*
" snabelen, sa: elefanten er en *slange*
" kneet, sa: elefanten er et *tre*

han som undersøkte kroppen, sa: øret, sa: elefanten er en *vifte*
" halen, sa: elefanten er et *tau*

*And so these men of Indostan
Disputed loud and long
Each in his own opinion
Exceeding stiff and strong
Though each was partly in the right
And all were in the wrong*

Parabelen sier at vi skal søke den hele sannhet og være åpen for å lære mer. Elefanten skal altså inspirere oss til intellektuell åpenhet og fleksibilitet. Høyt verdsatte egenskaper i en åpen debatt, men kanskje ikke egenskaper som utløser et lidenskapelig kamprop for en felles sak i krisetider.

Jeg antar at direktøren har hatt de seks menn fra Hindustan for øye, og at han har tenkt på historien da han utstyrte elefant-snabelen og bena med en tekst.

Direktøren satte seg et meget ærgjerrig mål. Han ville lage et symbol som skulle kombinere det fornøvelige og muntre, med det seriøse og pedagogiske. Et slikt forsett fortoner seg som en spagat, og en spagat er ikke hver manns øvelse.

Elefanten i rommet

Jeg vil dvele litt ved begrepet elefanten i rommet, fordi det har etablert seg som en metafor i språket. Det skriver seg fra russisk litteratur, fra forfatteren Ivan Krylov som skrev fabler med satiriske/kritiske poeng.

En av fablene, utgitt i 1814, heter den vitebegjærlige (3). Den handler om en mann som har besøkt byens naturhistoriske museum, og som begeistret forteller til sin venn:

"Tre timer løp jeg rundt og så på alt som finnes der i huset. Av alle inntrykk er jeg nesten som beruset. Ja, jeg måtte lyve dersom jeg ville prøve å beskrive de underfulle ting jeg der har sett! Mirakler er det, venn, mirakler rett og slett! Naturen ødsel er med former, farver. Du skulle bare vite hva der fins av merkelige dyr, insekter, fisker, larver."

"Og elefanten, kjære venn? Hva synes du om den? Du trodde vel det var et digert fjell?"
"En elefant, sier du? Var det en elefant der borte?"
"Ja, visst, en veldig rugg, fra India uten tvil."
"Den, må jeg tilstå, la jeg ikke merke til!"

Fjodor Dostojevskij tar opp tråden i De besatte (4), der Sjatov, medlem av en gruppe radikale opposisjonelle, kritiserer dem som er i overkant beundrere av det europeiske, især det franske,

og som ikke har kjærlighet til Russland, fordi de ikke kjenner det russiske folk (4):

"Alle sammen har simpelthen oversett folket. Særlig er dette tilfellet med Belinskij. Belinskij er akkurat som den nysgjerrige i Krylovs fabel – han la ikke merke til elefanten i museet – hele hans oppmerksomhet var rettet mot de franske sosiale biller, lenger enn til dem kom han aldri."

Uttrykket *elefanten i rommet* brukes om en ubehagelig, allment erkjent sannhet som ingen ønsker eller våger å snakke om.



I betydelig grad var dette situasjonen i vårt eventyr. For svært mange fant elefantflørt en useriøs, og de var ubekvemme med åpent å forholde seg til den, eller de innskrenket sine kommentarer til en sarkastisk vits over en kopp kaffe i kantinen.

I dette perspektivet ser jeg at eventyret vårt presenterer en elefant i rommet. En metafysisk elefant. Men den fysiske elefanten i parken så vi jo alle sammen. De fleste satte til og med pris på den, så på dette punktet bryter eventyret vårt med Krylovs fabel

Inspirert av Krylov ser jeg på entyret jeg har fortalt, som en fabel om en elefant som skal hjelpe menneskene å finne sin identitet. Elefanten lykkes ikke, til tross for at den er et hyggelig og iøynefallende bekjentskap. Den mislykkes fordi den, bokstavelig talt, seiler under falsk flagg og blir presentert for sitt publikum som en pastisj av en gammel, kongelig, dansk orden. Det fungerer ikke godt nok som et allment akseptert identitetssymbol. Det måtte gå

som det gikk; som elefanten selv "ramla prosjektet på snørra" eller som man sier på et mer polert elefantinsk, det falt på snabelen.

Elefanten, den husker vi fra parken som et muntert bekjentskap, dessverre med en krank skjebne. Kanskje får han et nytt liv, som nok vil bli lettere ham, for da vil han slippe å bære den symbolske tyngden som husets logo.

Vi husker den også fordi det heldigvis fortsatt finnes et bilde av den. Bildet er malt på veggen på røntgenavdelingen (i første etasje i midtblokken, der glassgata fra mottagelsen ender). Bildet viser en fin elefant som bærer en liten gutt på nakken (Fig 7), og det gir daglig mye glede til pasienter, pårørende og ansatte som går forbi.

Bildet ble malt, inspirert av direktørens prosjekt, av Arne Borthne og Jan Eriksson, som begge var overleger ved barnerøntgen-avdelingen (Anne-Cath Vestlys avdeling). De må ha vært skikkelig tent, for bildet er flott og de fullførte det i løpet av en ettermiddag/kveld i følge kunstnerne. Jeg oppfordrer mine lesere til å oppsøke bildet og bruke det til å minnes vår lille elefantflørt for ikke så fryktelig lenge siden.

Direktøren, han reiste tilbake til Køben til nye sykehus. Kanskje med elefanter i parken. Hvem vet?

Det fins en moral i denne fabelen, den mest iherdige kan snuble i snabelen.

Snipp, snapp, snute. Så er eventyret ute....

Paul Linnestad
Museumsvokter, Ullevål museum

Litteraturreferanser

- 1. Salmonsens konversationsleksikon; 6: 863. København 1917
- 2. Journalen 1/2018: 8-11
- 3. Ivan Krylov. Fabler. Solum forlag, 1978:39-40 (gjendiktning ved Elsa Uhlen)
- 4. Fjodor Dostojevskij. De besatte. Solum forlag.1991, 1: 44 (oversatt av Geir Kjetsaa)

Illustrasjoner

- Fig 1. Logo (fra Ullevålnytt 5/2002)
- " 2. Elefantnåler
- " 3. Elefantskulptur (Ullevål sykehus/Ullevåls lille elefant 15.nov 2008)
- " 4 Elefantskulptur (The World's Best Photos/Ingunn Eriksen
- " 5. Elefantordenen (fra ref. 1)
- " 6. Elefantskulptur, Frederiksberg sygehus
- " 7. Elefantbilde på vegg

▼ Entyvio «Takeda»

C **Immunosuppressivt middel.** ATC-nr.: L04A A33

PULVER TIL KONSENTRAT TIL INFUSJONSVÆSKE, oppløsning 300 mg: Hvert hetteglass inne.: 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 TNFα-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 gjenopstart, kan dosering hver 4. uke vurderes. Perioden med behandlingsavbrudd i kliniske studier varte inntil 1 år og effekt ble gjenvunnet 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. Eget 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 immunosuppressiver 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 immunosuppressiver 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

Referanser

1. Entyvio (vedolizumab) SPC (08.02.2018) avsnitt 4.1-4.6 and 4.8, www.legemiddelsok.no. **2.** Vermeire S, Loftus EW, Colombel J-F et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 2017;11: 412-424. **3.** Loftus EV, Colombel J-F, Feagan BG et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis. 2017;11:400-411.

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. Influensavaksinerings 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 TNFα-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: For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. 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. Nytt av amming for barnet og nytten av behandling for kvinnen må tas betraktning. *Fertilitet:* Ingen data.

Bivirkninger: *Svært vanlige (≥1/10):* Infeksiøse: Nasofaryngitt. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi. Nevrologiske: Hodepine. *Vanlige (≥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, muskelsvakheter, fatigue, smerter i ekstremiteter. Nevrologiske: Parestesi. Øvrige: Pyreksi. *Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):* Hud: Follikulitt. Infeksiøse: Luftveisinfeksjoner, vulvovaginal candidiasis, oral candidiasis. Øvrige: Reaksjoner på infusjonsstedet, infusjonsrelatert reaksjon, frysninger, kuldefølelse. *Svært sjeldne (<1/10 000, ukjent):* Infeksiøse: Pneumoni. Øye: Tåkesyn.

Overdosering/Forgiftning: Doser opptil 10 mg/kg (ca. 2,5 ganger anbefalt dose) er gitt. Ingen dosebegrensende toksisitet ble sett. Se Giftinformasjonens anbefalinger L04A A33 side c.

Egenskaper: *Klassifisering:* Tarmselektivt immunosuppressivt humanisert monoklonalt antistoff. *Virkningsmekanisme:* Binder seg spesifikt til α4β7-integrin, som fortrinnsvis uttrykkes i tarmsøkende T-hjelpelymfocytter. Ved binding til α4β7 hos visse lymfocytter, hemmer vedolizumab adhesjon av disse cellene til mukosalt adressincelleadhesjonmolekyl-1 (MAdCAM-1) i slimhinner, men ikke til vaskulærceleadhesjonmolekyl-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 α4β1- og αEβ7-integriner. *Proteinbinding:* Ikke undersøkt, men forventer ingen binding. *Fordeling:* Vg 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 µg/ml. *Utskillelse:* 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 (pr 26.02.2018): 1 × 20 ml (hettegl.) 24955,40 NOK.

NO/EV/V0418/0063a/12581

Indikasjon

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 TNFα-antagonist.1



Break the cycle

ENTYVIO® GIR VEDVARENDE REMISJON FOR BÅDE ANTI-TNFα -NÅVE OG TIDLIGERE ANTI-TNFα - EKSPONERTE PASIENTER MED ULCERØS KOLITT OG CROHNS SYKDOM.^{2,3}

Utdrag fra sikkerhetsinformasjon i SPC¹

Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene. Aktive alvorlige infeksjoner som tuberkulose, sepsis, cytomegalovirus, listeriose og opportunistiske infeksjoner som progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

Advarsler og forsiktighetsregler

Vedolizumab skal bare administreres av helsepersonell med tilgang på utstyr for å håndtere akutte overfølsomhetsreaksjoner inklusiv anafylaksi, hvis de oppstår.

Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Levende vaksiner, særlig levende orale vaksiner, skal brukes med forsiktighet samtidig med Entyvio.

Graviditet

Det er begrenset mengde med data på bruk av vedolizumab hos gravide kvinner. Entyvio skal kun brukes under graviditet hvis nytten klart oppveier enhver potensiell risiko både for mor og foster.

Svært vanlige bivirkninger (> 1/10)

Nasofaryngitt, hodepine og artralgi.



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.



Drammen sykehus

Av: Fred-Arne Halvorsen, Gastroseksjonen, Medisinsk Avdeling, Drammen Sykehus



Drammen sykehus ligger sentralt plassert i bykjernen, med byens mest populære utfarts-område, Bragernesåsen, i bakgrunnen. Sykehuset er dominert av en 14 etasjers høyblokk fra begynnelsen av 80-tallet, etterhvert krevende å vedlikeholde – og det er planer om et nytt sykehus, vakkert og transportlogistisk strategisk plassert nede i vannkanten, ved innkjøringen til Drammen østfra.

Gastromiljøet er en integrert del av en travel medisinsk avdeling som vi har klart å bevare som en funksjonell enhet, hvor vi daglig har et utstrakt samarbeid med en rekke andre grenspesialister, til stor gjensidig nytte. Formell grenseksjonering kom først i 1995, men de første gastroskopiene ble gjort av Arne Fretland allerede i 1973 – 39 undersøkelser første året, mot dagens 2100. Året etter begynte Illa Gustavsen ved medisinsk poliklinikk. Hun var i en årrekke en drivende kraft som leder og læremester for gastrosykepleierne og bidro sterkt til det gode faglige miljøet vi har i dag på gastrolab. Det tok 10 år før koloskopi ble innført – også her forsiktige 32 skopier første året, i dag 1700. Ståle Ritland (Norges første hepatolog, må vi vel kunne si) kom som avdelingsoverlege fra 1984 og ivret sterkt for innføring av ERCP, gjennomført av Fred-Arne Halvorsen året etter. I dag gjøres ca. 250 undersøkelser årlig – med stadig økende terapeutiske ambisjoner. Einar Husebye brakte som avdelingssjef fra 2002 med seg interesse for og kunnskap om tynntarmsdiagnostikk. Vi var i 2002 blant de første norske sykehus som utførte kapsel-endoskopi og dette har blitt en nyttig del av vårt diagnostiske tilbud, særlig ved uavklarte blødninger/anemi og ved Mb Crohn – her både i primærdiagnostikk og ved senere kontroll. Enteroskopi begynte vi med noen år senere, i 2008.



Drammen sykehus – med byens populære utfartsområde, Bragernesåsen, i bakgrunnen

Organisering av arbeidet

De siste år har vi fått en betydelig økning av overlegestaben, nå fire samt en konstituert. Vi har klart å rekruttere dyktige og entusiastiske leger, som har fått det meste av sin gruppe 2 grenutdanning hos oss – for så å vende tilbake som overleger etter sentral tjeneste. En lenge bebudet og høyst nødvendig endoskopivakt-ordning, for hele Vestre Viken-området, er nå på trappene og vil kreve ytterligere to overleger. Seksjonen har 10 senger, med egne, dedikerte gastrosykepleiere. To LIS-leger er



En del av teamet på gastrolab. Bak: overlege Christian Corwin, gastrosykepleierne Tone Wendelborg, Else Tollum Næss, Mette Haug Teigen, Frøydís Straume og overlege Terje Løitegård. Foran: driftssykepleier Sandie Dudley, gastrosykepleier Brid Healy Andresen, pasientkoordinator Sultan Demir og seksjonsoverlege Fred-Arne Halvorsen

tilknyttet seksjonen og dekker den daglige postdriften, supervisert av en «postansvarlig» overlege. Felles daglig previsitt med alle seksjonens leger styrker kvaliteten både mht. utdanning og pasientbehandling. Med store produksjonskrav i forhold til relativ lav bemanning gjennom mange år, har det ikke vært mulig å prioritere forskning i stor grad, men gjennom årene har det dog kommet en del publikasjoner fra seksjonen – blant annet omkring etiologi ved akutt pankreatitt og idrettsmedisinske undersøkelser av mage-/tarmsymptomer og okkult gastrointestinal blødning i utholdenhetsidrett, både i form av review- og originalartikler.

Byggeplaner og spesialfunksjoner

Nytt sykehus i Drammen ligger fremdeles 6-7 år frem i tid, enn så lenge må vi gjøre det beste ut av begrenset plass i en tildels slitt bygningsmasse. Vi har dog fått til en meget bra endoskopistue for de mest krevende undersøkelsene – med god plass til røntgenutstyr og nødvendig anestesistøtte. I tillegg har vi 2 andre endoskopirom for vanlige undersøkelser og rom til infusjoner som er et stadig økende behandlingstilbud, siste år gjennomførte vi 630 infusjons-behandlinger. Vi har og fått rom for overvåking etter endoskopi

og egne kontorer for diktering og pasientsamtaler etter endoskopi, noe vi mener gir bedre pasientbehandling – og ikke minst hygiene. Som for andre sykehus er det en balansegang å finne tid til utdanning både av leger og sykepleiere i konkurranse med harde produksjonskrav. Med stadig mer teknisk krevende undersøkelser, spredd på flere, vil behovet for kontinuerlig undervisning og også til en viss grad «tørrtrening» på de vanskeligste elektive og ikke minst akutte prosedyrene, øke. Endoskopivirksomheten er et utpreget teamarbeid, hvor vi er helt avhengig av flinke og engasjerte sykepleiere. Vi legger stor vekt på at de skal få og føle stort ansvar – og ser etterhvert et behov for en viss grad av «grenspesialisering» også her, hvor en eller få sykepleiere får ansvar for å være spesielt oppdatert innen ett fagområde – for så å dra resten av gruppen med seg. Slike faglige «fyrstårn» er noe vi på litt sikt håper å få til også på sengeposten.

Kommende utfordringer

Balansegangen mellom utdanning/oppdatering og produksjon er nevnt og vil alltid være med oss. Samtidig kan det være mye god læring i den daglige produksjonen. Mye er uforutsigbart i arbeidet på en gastroseksjon – akutte tilfeller kommer ofte når det



Manometri-teamet i arbeid

passer minst, rutineundersøkelser viser seg noen ganger langt mer kompliserte enn vi tenkte osv. Å skape en aksept for og stolthet over å kunne klare det uventede, å lykkes gjennom å ta en ekstra utfordring, er nyttig og nødvendig. I dette faget kan nok ikke all læring være vel planlagt og bekvem. Med økt forekomst av sykehusinfeksjoner vil de hygieniske kravene også ved endoskopi måtte vektlegges sterkt og vårt grep med å skille endoskopi og kontorfunksjoner mener vi er viktig. Fremtidens endoskopirom bør nærmest være å regne som operasjonsstuer. Det vil nok også være en trend i retning mer liberal bruk av anestesistøtte, både ved vanskelige elektive undersøkelser, hos multimorbide pasienter og krevende akutt-endoskopier, som f.eks. gastrointestinale blødninger.

Medbestemmelse og risikovurdering
Gastroenterologien er en spesialitet med mange diagnostiske og terapeutiske tilbud, som for mange pasienter er forbundet med smerter, angst, forlegenhet og en til dels ikke helt ubetydelig risiko. Det er en forpliktelse for oss som leger å redusere dette så mye som mulig, både gjennom god pasientinformasjon og -medvirkning. Dette gjelder også ved valg av sedasjon ved vanlige undersøkelser.

Å vite at «bedøvelse» i hovedsak styres av pasientønske - og ikke doktorens vurdering av hva som er «nødvendig», vil nok redusere mye bekymring og gi høyere pasienttilfredshet, noe som blir stadig viktigere i tillegg til objektiv medisinsk kvalitet. Det er en utfordring, gjennom god informasjon også til ofte eldre, iblant kognitivt svekkede pasienter, å legge til rette for reelle egne valg foran belastende og til dels risikable undersøkelser. I utdanningen av nye gastroenterologer legger vi vekt på å lære god vurderingsevne og risikoanalyse - både før, under og etter endoskopi. Komplikasjoner vil komme og kan være belastende, men gjør oss - håndtert riktig - litt bedre rustet til neste gang. Vi mener å ha skapt et miljø for gode og åpne diskusjoner omkring både suksesser og feilslag.

Det ovennevnte er forhold vi ønsker å ha fokus på fremover. Seksjonen har en god miks av eldre og yngre leger med entusiasme og nye idéer, et stort pasientvolum med mange faglige utfordringer, en rutinert stab av gastrosykepleiere, på gastrolab og sengepost - og med veletablerte samarbeidsrutiner med andre avdelinger og seksjoner. Vi ser lyst på fremtiden - også i årene frem til nytt sykehus!



Tekst: Roald F. Havre

Svar på Quiz 1 – 2018
Biopsien fra blødende lesjon tynntarm viste: Lavt differensiert karsinom, positiv TTF-1. Forenlig med karsinom fra lunge.

Bilde 1 viste første presentasjon av metastase i tynntarmsveggen. Metastasen førte i februar 2018 til pseudoobstruksjon av tarmen etter 6 behandlinger med Pembrolizumab (bilde 2). Tumor med stor sårflate og vollformete kanter dekker ¾ av sirkumferensen med lødningstigmata tilstede. Dette kan forklare hvorfor han må ha moset mat. Lite effekt på metastase i tarm av immunterapi.

Vi har dessverre ikke mottatt svar på quiz'en i forrige nummer (skjerp dokkar!)



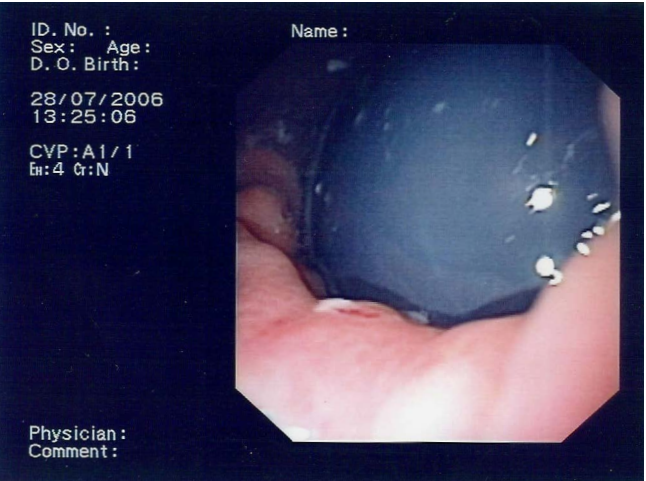
Bilde 1:
Funn i tynntarmslimhinne september 2017.



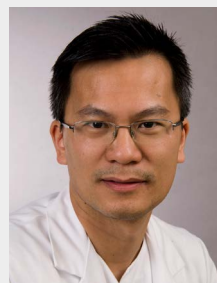
Bilde 2:
Samme funn som nr 1, 5 måneder etter at bilde 1 ble tatt.

Denne gangen presenteres et endoskopisk bilde av vår redaktør, Georg Dimceviski (Bilde 3). Årstallet viser at vi er noen år tilbake i tid,

Vi spør:
Hva er dette og hvorfor befinner det seg her?



Verdens mest effektive slankeoperasjon



Tekst/bilde: Khanh Do-Cong Pham

Noen ganger. Når man minst forventer det. Kan det oppstå komplikasjoner som lyn fra klar himmel. Der ingen andre kan hjelpe deg fordi ingen andre har vært borti noe liknende.

Vår pasient var henvist til endoskopisk lukking av en kronisk fistel ved gastroøsofagalovergangen. En komplikasjon etter en tidligere gastric sleeve operasjon. Planen var å lukke fistelåpningen med en Ovesco OTSC (type gc). Men, ved utløsning av OTSC, ble hele spiserøret lukket i stedet.

Røntgen øsofagus viste ingen passasje gjennom OTSC til magesekken, selv med vannløselig kontrast (bilde 1). Pasienten var ikke i stand til å svelge sitt eget spytt. Det var også reell fare for nekrose av spiserøret. Tiden var knapp. Alternativet var å gjøre øsofagektomi. Den gang, var der ikke noe kommersielt tilgjengelige skjæreapparat.

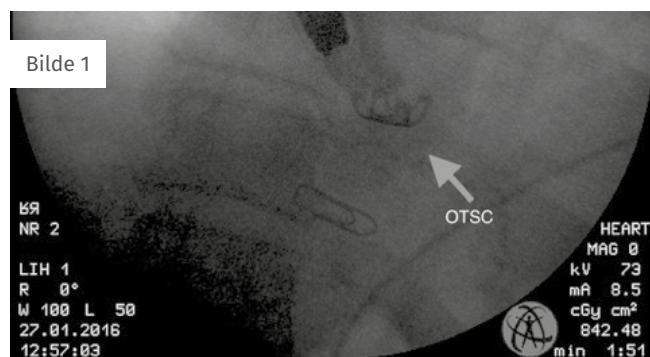
Pasienten fastet i ca 24 timer (hadde vel ikke noe annet valg...), mens vi i hui og hast anskaffet Ovesco DC cutter til å skjære opp OTSC (bilde 2). Vi klarte å frigjøre OTSC ved å kutte denne på 4 steder (bilde 3). Ved inspeksjon av spiserøret etter at dette var gjort,

så spiserøret ødelagt ut (bilde 4). Vi valgte å legge en heldekket stent i 2 uker for å avlaste den distale delen av spiserøret for å unngå ytterligere nekrose. Etter 2 uker ble stenten fjernet. Fistelen ble deretter vellykket lukket med endoskopisk sutur (Apollo Overstich).

Denne casen belyser at alvorlige komplikasjoner kan oppstå selv ved enkle prosedyrer, og man må være beredt til å håndtere dem....

Spesiell takk til Kebomed AS, Ovesco AG og Apollo Endosurgery Inc som bidro med nødvendig utstyr, da situasjonen så nokså desperat ut.

Link til publikasjon
<https://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-0042-105209>



Oversikt over nasjonale og internasjonale møter/kongresser 2018/19

Sortert etter dato, nasjonale møter i tykk sort skrift.

- IMAGE 2018 - 9th International Live Endoscopy Course - endo global event
June 14-16, 2018 - Milan, Italy. <https://www.esge.com/image-2018-9th-international-live-endoscopy-course-endo-global-event.html>
- 3rd Meeting of the Federation of Neurogastroenterology and Motility and Postgraduate Course on Gastrointestinal Motility, 29. aug.-1. sept. 2018
European Society of Neurogastroenterology and Motility
RAI Convention Centre, Amsterdam, Nederland
- 40th European Congress for Nutrition and Metabolism (ESPEN 2018), 1.- 4. sept. 2018. Madrid, Spania. www.espen.org
- EUROSON 2018, 6.-9. sept. 2018
- Congress Centre of the Poznan International Fair, Głogowska 14, 60-734 Poznan, Polen.
- **Nasjonalt IBD-symposium. «Pediatrik IBD – fra fostermedisin til transisjon»**
Oslo Kongressenter 14. september 2018
- UEG Week. 20.-24 okt. 2018
26th UEG Week - ACV, Wien Østerrike.
- The Liver Meeting® 2018 - The 69th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). 9.-13. nov. 2018 . San Francisco, USA
- The annual SAGIM meeting, nov. 2018
“Scandinavian Association of Neurogastroenterology, Imaging and Motility”. <http://www.sagim-gastro.dk/>
- Advances in Inflammatory Bowel Diseases, 13.-15. des. 2018
Orlando, Florida, USA. <http://www.advancesinibd.com>
- 51st Meeting of the European Pancreatic Club, 26.-29. Juni 2019
Bergen, Norge
- ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) Days, 4-6. april 2019, Prague, Czech Republic. <http://www.esge.com/esge-days-2018.html>
- I 2019 arrangeres **NFUDs symposium i Trondheim** fra 3. til 5. april. Sett av datoen! Informasjon om program, abstractfrist og påmelding kommer senere.

16. Nordic Postgraduate course in Colorectal Surgery

Kristiansand
30-31st August 2018



Scientific program:

- **Surgical education:** LapcoNor/Telementoring/TaTME organized training/Training in simulators
• Confirmed speakers: O Sjo/KM Augestad/E Valsdottir
- **Colon cancer:** Pro et contra D3 dissection; survival data/quality of life/overtreatment?
• Confirmed speakers: A Bertelsen/R Hompes/D Ignjatovic/K Storli
- **Recent/ongoing Nordic studies:**
• Confirmed speakers: I Syk/I Jakobsen/A El-Hussuna/S Yacoub
- **Registries in the Nordic countries:** Why, how, future perspectives and nordic collaboration
• Confirmed speakers: K Lassen/PM Karup/J Schulz
- **Surgery in the elderly:** Differences between Nordic countries/Chemotherapy for the elderly?/Decision making/MDT-meeting
• Confirmed speakers: H Körner/S Roshoff/K Stormark
- **Anoproctology:** Advanced fistulas, logistics and how to treat them, fatty tissue implantation
• Confirmed speakers: S Buntzen
- **IBD:** How to avoid complications in Crohn Surgery/The complicated pouch patient/The nonhealing perineal sinus/IBD battle
• Confirmed speakers: P Myrelid/A Leipistö/T Øresland

How to join?

Go to the website www.kolorektal.no and follow the link to the course.

WELCOME TO MALMÖ SWEDEN
13-14 SEPTEMBER 2018



Scandinavian Association
for Digestive Endoscopy

LECTURERS OF HONOR:

NIB SOEHENDRA,
JACQUES DEVIÈRE,
MASSILIANO MUTIGNANI,
ISAAC RAIJMAN,
GEORGE WEBSTER AND
MARCO BRUNO.

More updates at
www.sadeendoscopy.com

www.ercp.dk
(For early registration
before 01 june 2018)

The First Announcement for

50 YEARS WITH ERCP

— 1968 - 2018 —

The Past, The Present & The Future

International conference on endoscopic
retrograde cholangiopancreatography

- State of the art lectures
- Hear the experts
- Meet the Scandinavian founders and pioneers
- Come together with all passionate people who dedicated their work for ERCP

PLATINUM SPONSORS

Boston
Scientific
OLYMPUS

COOK
MEDICAL

EXHIBITORS

Vingmed

Chromaviso

Nordic EUS 2018

12 - 13 November 2018
Copenhagen · Denmark

Welcome to the 3rd Nordic EUS Conference!

The 3rd Nordic EUS 2018 will be held in
Copenhagen at Herlev University Hospital
12 - 13 November 2018.

The conference programme will include both
international and Nordic keynote speakers and
also consist of live demonstrations and hands
on training on dummies. Parallel to this, both a
pathology session with theory and microscopy
training as well as a dedicated EUS endoscopy
nurse program will be arranged.

The aim of the conference is to offer GI
endoscopists, pulmonologist performing EUS,
pathologists and endoscopy nurses a wide
spectrum of basic EUS teaching and pathology
theory as well as hands-on training on dummies
and simulators. We welcome participation from
the industry and their help with training modules
such as modules for drainage procedures and
EUS-guided biopsy.

Kind regards,

Peter Vilmann MD, DSc, HC, FASGE
Professor of Endoscopy
GastroUnit, dept. of Surgery
Copenhagen University Hospital Herlev



Region
Hovedstaden

www.nordiceus2018.org

IBD NORDIC Conference

2018

11 - 12 October 2018, Malmö, Sweden

Thursday October 11th

- 09.00-10.00 Registration
10.00 **Satellite symposium 1**
10.45 Opening of the meeting,
Tom Øresland
10.50 Has the disease course of IBD changed in
the biological era, *Johan Burisch*
11.05 Discussion
11.15 IBD in the elderly, an epidemiologists view
Åsa Hallqvist Everhov
11.30 Discussion
11.40 Tandem talk on environmental and genetic
factors *Mauro D'Amato, Jonas Halfvarson*
12.20 Lunch
13.20 Paediatric IBD phenotype:
Differences between children and adults,
Kaija-Leena Kolho
13.35 Discussion
13.45 IBD surgery in children, *Pernilla Stenström*
14.00 Discussion
14.10 Tandem talk on perianal Crohn's
disease *Christianne Buskens, Eduard Stange*
14.50 Coffee break
15.20 What are the problems with current
design of IBD trials? *Peter Irving*
15.35 Discussion
15.45 Diagnostic delay in Crohn's disease,
Silvio Danese
16.00 Discussion
16.10 Oral presentation of 5 selected posters
16.50-17.35 **Satellite symposium 2**
17.40-18.25 **Satellite symposium 3**
18.25 Adjourn & Mingle
20.00 Dinner at the Hotel

Nordic speakers:

Johan Burisch, Denmark
Mauro D'Amato, Sweden
Jonas Halfvarsson, Sweden

Åsa Hallqvist Everhov, Sweden
Kaija-Leena Kolho, Finland
Randi Opheim, Norway
Pernilla Stenström, Sweden

Friday October 12th

- Coffe and sandwich will be served from 07.30
08.00 **Satellite symposium 4**
08.45 **Satellite symposium 5**
09.30 Fecal microbiota transplantation in
IBD, *Ailsa Hart*
09.45 Discussion
09.55 Where are we with defensins, *Eduard Stange*
10.10 Discussion
10.20 Coffee break
10.50 MDT Conference -
*Ebbe Langholz, Christianne Buskens, Ailsa
Hart, Taina Sipponen and Bjørn Moum*
12.00 Lunch
13.00 Education of IBD nurses, *Karen Kemp*
13.15 Discussion
13.25 CAM in IBD, *Randi Opheim*
13.40 Discussion
13.50 Pathogenesis of Crohn's fistula -
Treatment strategies, *Phil Tozer*
14.05 Discussion
14.15 Coffee break
14.45 Diet as a trigger or therapy, *Arie Levine*
14.55 Discussion
15.05 Selected reproduction issues in patients
with IBD, *Bente Nørgård*
15.20 Discussion
15.50 Best poster award
16.00 Adjourn

Preliminary program, with reservation for changes - March 2018

International speakers:

Christianne Buskens,
The Netherlands
Silvio Danese, Italy
Ailsa Hart, UK

Peter Irving, UK
Karen Kemp, UK
Arie Levine, Israel
Eduard Stange, Germany
Phil Tozer, UK

Quality Hotel View, Find out more on our webpage:

www.ibdnordic.se

Nasjonalt IBD-symposium

«Pediatrisk IBD – fra fostermedisin til transisjon»

Oslo Kongressenter 14. september 2018

Tid	Tittel	Foredragsholder
09.30-10.00	Registrering	
10.00-10.10	Velkommen	Petr Ricanek, Ahus
10.10-10.30	Pediatrisk IBD– fenotypiske forskjeller, vekst og transisjon	Jon Rove, Ahus
10.30-11.10	Treatment considerations in the preconception period, during pregnancy and the post-partum period	Janneke van der Woude, Erasmus MC, Rotterdam
Kaffe		
11.30-12.00	IBD-behandling - spesielle momenter ved behandling hos barn og unge?	Gøri Perminow, OUS
12.00-12.30	Diettintervensjon ved IBD - er det effektivt og hvordan gjøres det?	Christine Olbjørn, Ahus
Lunsj		
13.30-13.50	Infeksjoner, vaksiner og immunmodulerende behandling – spesielle hensyn?	Ketil Størdal, Folkehelseinstituttet
13.50-14.10	Kasuistikker	Emma Løvlund, SØ Kalnes Svend Andersen, SiV
14.10-14.30	IBD-imiterende eller –lignende sykdommer	Frode Lerang, SØ Kalnes
Kaffe		
15.00-15.30	IBD-kirurgi hos barn og unge voksne og videre oppfølging	Tom Wiik, OUS Hans Skari, OUS
15.30-16.00	IBD og fødselskomplikasjoner	Anne Karliczek, Haukeland universitetssykehus
16.00-16.15	Oppsummering og avslutning	Petr Ricanek, Ahus

Arrangeres av NGF og Interessegruppen for IBD

Ansvarlige for møtet i 2018 er

Petr Ricanek, Christine Olbjørn, Hilde Løland von Volkman og Tore Grimstad

Påmelding via NGFs hjemmeside

ØVELSE GJØR MESTER



13. – 15. september
4. – 6. desember

HOSPITER hos NSGU

13. – 15. september
4. – 6. desember

Tirsdag

kl. 13 - 16
Innføring 6+
/Lever

Onsdag

kl. 08 – 12
GI-T CEUS
Lever

kl. 13 - 16
Pancreas

Torsdag

kl. 08 - 12
Pancreas

Vi dekker reise og opphold
ved 3 dagers hospitering!

Kontakt

Senterleder: odd.helge.gilja@helse-bergen.no



Nasjonalt Senter for Gastroenterologisk Ultrasonografi

National Centre for Ultrasound in Gastroenterology
Haukeland University Hospital, Bergen, Norway www.helse-bergen.no/NSGU





Søknad om opprettelse av JANSSEN EDUCATIONAL GRANT

På vegne av NGFs fokus på videreutdanning av sine medlemmer, ønsker NGF å opprette et stipend i samarbeid med Janssen.

Dato for søknad: 01.09.2018
Søknad rettes til: Medisinsk rådgiver Bjørn Weiss Winther i Janssen

Prosjekt tittel: Stipendet vil gi finansiell støtte for videre kompetanseutvikling for medlemmer av Norsk forening for gastroenterologi med interesse for inflammatorisk tarmsykdom. Stipendet kan tildeles 1-3 kandidater som ønsker å heve sin kompetanse innen et felt, enten ved et studiebesøk ved eksternt klinikk, eller ved deltagelse på et spesielt kurs.
Mål for stipend: Å etablere et stipend som muliggjør faglig eller medisinsk utvikling av norske gastroenterologer med interesse for inflammatorisk tarmsykdom. Stipendet tildeles kandidat som har utmerket seg spesielt og ønsker videreutdanning innen gastroenterologi i 2017. Stipendet vil måtte benyttes til videre kompetanseutvikling som eksternt klinikkbesøk, deltagelse

på et spesielt kurs eller lignende som er relatert til inflammatorisk tarmsykdom. Stipendet kan ikke benyttes til kongressdeltagelse.

Alle NGFs medlemmer kan søke på stipendet NGF styre vil utnevne vinner(e) basert på innsendte søknader. Søknadene må inneholde søkers CV og en prosjektbeskrivelse som beskriver hensikten med studie/besøk/kurs, tidslinje og budsjett.

Terapiområde som er av interesse for Janssen: Gastroenterologi
Forventet tidslinjer for stipend: Etter at det foreligger en godkjenning fra Janssen, vil NGF annonsere til alle sine medlemmer at de kan søke på Jansen kompetansestipend innen en tidsfrist som vil være 2-3 måneder etter utlysing. NGFs styre vil deretter utnevne vinner(e) på neste styremøte. Vårt mål vil være å utnevne vinner(e) høsten 2018.
Størrelse på stipend: 40 000 NOK. Stipendet kan deles mellom 1-3 kandidater. Stipendet vil bli utbetalt til vinneren eventuelt til vinnerens

klinikk etter en faktura med relevant beløp er mottatt av NGF.
Annen relevant informasjon: Etter fullføring av studier/besøk/kurs/kostander, må kopier av alle utgifter dokumenteres og sendes til NFG. Stipend kan dekke utgifter direkte knyttet til studier/besøk/kurs (for eksempel reise, hotell, kurs registrering). Stipend vil ikke dekke reise/ opphold ved kongressdeltagelse eller lønn i løpet av studier/besøk/kurs. Kopier av dokumenterte utgifter vil oversendes til Janssen. Etter gjennomført reise/kurs, vil prisvinneren skrive et resyme fra oppholdet som kan publiseres på NGFs hjemmeside eller i NGF-nytt.

Skattepliktig beløp: Norske moms-, og skatteregler vil gjelde.

Stipend vil utbetales fra Janssen til NGF: v / NGFs kasserer Kay-Martin Johnsen

Med vennlig hilsen
XXX
Norsk gastroenterologisk forening.



Reisestipend

VEDTEKTER

- § 1. Reisestipendet stilles til disposisjon av Tillotts Pharma AB. For 2018 utgjør stipendiet en reise til kongressen AIBD, Advances in INFLAMMATORY BOWEL DISEASES, November 12-15. desember 2018, Orlando, Florida AIBD og gjelder 1 søker. Stipendet dekker reise, opphold og kongressavgift.
- § 2. Norsk gastroenterologisk forening foretar utlysning og tildeling av reisestipendet. Komiteens beslutning kan ikke påankes. Det skal føres møteprotokoll ved møtene.
- § 3. Reisestipendet er tiltenkt spesialister i gastroenterologi med interesse innen inflammatorisk tarmsykdom - IBD eller leger som er i ferd med å spesialisere seg og har til hensikt å arbeide innen-for klinisk gastroenterologi og IBD. Reisestipendet skal brukes til å reise til en kongress innen inflammatoriske tarmsykdommer: IMEDEX AIBD 2018. Skriftlig søknad skal inneholde curriculum vitae, fremdriftsplan og anbefaling fra søkers overordnede.
- § 4. Reisestipendet må være brukt til IMEDEX AIBD 2018 ellers går beløpet tilbake til giveren.
- § 5. Etter at kongressen er gjennomført skal skriftlig redegjørelse sendes stipendkomiteén og Tillotts Pharma innen et år. Det opp-fordres søkeren til å presentere utbyttet av kongressen i et møte internt/eksternt.
- § 6. Kunngjøring av hvem som er tildelt reisestipendet kunngjøres via NGF, i NGF-Nytt og på NGFs hjemmeside.
- § 7. Disse vedtektene kan endres etter godkjenning fra Tillotts Pharma AB.

PENTASA® Sachet 4g

- Én dosepose (Sachet) én gang daglig ved aktiv ulcerøs kolitt
- Den doseringsenhet på markedet som inneholder mest mesalazin



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

C Antiinflammatorisk middel. ATC-nr.: A07E C02

T DEPOTTABLETTER 500 mg og 1 g: Pentasa: Hver depottablett inneh.: Mesalazin 500 mg, resp. 1 g, povidon, etylcellulose, magnesiumstearat, talkum, mikrokrySTALLISK cellulose.

T REKTALVÆSKE, suspensjon 1 g: Pentasa: 100 ml inneh.: Mesalazin 1 g, natriummetabisulfitt [E 223], natriumacetattrihydrat [E 262], dinatriumedetat, konsentrert saltsyre til pH 4,8, renset vann.

T STIKKPILLER 1 g: Pentasa: Hver stikkpille inneh.: Mesalazin 1 g, magnesiumstearat, talkum, povidon, makrogol 6000.

T DEPOTGRANULAT 1 g, 2 g og 4 g: Pentasa Sachet: Hver dosepose inneh.: Mesalazin 1 g, resp. 2 g og 4 g, etylcellulose, povidon.

Indikasjoner: Depottabletter og depotgranulat: Ulcerøs kolitt og Morbus Crohn. Rektalvæske: Ulcerøs proktosigmoiditt. Stikkpiller: Aktiv ulcerøs proktitt.

Dosering: Depottabletter og depotgranulat: Individuell dosering. Ulcerøs kolitt hos voksne: Aktiv sykdom: Opptil 4 g 1 gang daglig eller fordelt på flere doser. Remisjon: Opptil 4 g/dag fordelt på flere doser. Anbefalt vedlikeholdsdose ved mild til moderat sykdom er 2 g 1 gang daglig. Morbus Crohn hos voksne: Aktiv sykdom og remisjon: Opptil 4 g/dag fordelt på flere doser. Ulcerøs kolitt og Morbus Crohn hos barn ≥6-18 år: Begrenset dokumentasjon mht. effekt. Generelt anbefales halv voksen dose til barn ≤40 kg og normal voksen dose til barn >40 kg. Aktiv sykdom: Start med 30-50 mg/kg/dag, fordelt på flere doser. Maks. dose 75 mg/kg/dag, fordelt på flere doser. Total dose bør ikke overskride 4 g/dag. Remisjon: Start med 15-30 mg/kg/dag, fordelt på flere doser. Total dose bør ikke overskride anbefalt voksen dose.

Rektalvæske: Ulcerøs proktosigmoiditt: Voksne: 1 klyster hver kveld før sengetid i 2-4 uker. Barn: Liten erfaring og begrenset dokumentasjon mht. effekt.

stikkpiller: Aktiv ulcerøs proktitt: Voksne: 1 stikkpille 1 gang daglig. Barn: Liten erfaring og begrenset dokumentasjon mht. effekt. **Spesielle pasientgrupper:** Nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon: Se Kontraindikasjoner og Forsiktighetsregler. **Administrering:** Depottabletter: Kan tas med eller uten mat. Kan ev. slemmes opp i litt vann eller juice umiddelbart før inntak for å lette inntaket. 500 mg: Må ikke tygges. Må ikke knuses. Kan deles. 1 g: Skal svelges hele. Rektalvæske og stikkpiller: Følg bruksanvisning i pakningsvedlegget. Depotgranulat: Posens innhold helles direkte i munnen og skylles ned med f.eks. vann eller juice. Kan tas med eller uten mat. Må ikke tygges.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffer eller salisylater. Alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Forsiktighetsregler: Forsiktighet bør utvises ved nedsatt leverfunksjon. Leverfunksjonsparametre bør følges nøye og vurderes før og under behandling. Bør ikke brukes ved nedsatt nyrefunksjon. Nyrefunksjonen bør kontrolleres regelmessig, spesielt i starten av behandlingen. Urinstatus (urinstitx) bør kontrolleres før og under behandling. Bør gis med forsiktighet til pasienter som er overfømfintlige for sulfasalazin. Ved akutte overfømfintlighetsreaksjoner (f.eks. abdominalkramper, akutte abdominalsmerter, feber, kraftig hodepine eller utslett) skal behandlingen seponeres umiddelbart. Pasienter med lungesykdommer, spesielt astma, bør overvåkes spesielt nøye under behandling. Ved mistanke om eller påviste tilfeller av mesalazindusert myo- og perikarditt eller alvorlig bloddysskrasi bør behandlingen avbrytes. Differensiert blodtelling bør utføres før og under behandling. Som en retninglinje anbefales oppfølgingstester 14 dager etter behandlingsstart, og deretter ytterligere 2-3 tester med 4 ukers mellomrom. Ved normale funn, bør oppfølgingstester utføres hver 3. måned. Ved ytterligere symptomer, bør slike tester utføres omgående.

Interaksjoner: Ved samtidig bruk av andre kjente nefrotoksiske legemidler bør nyrefunksjonen kontrolleres hyppig. Hos pasienter som får azatioprin, 6-merkaptopurin eller tioguanin, kan samtidig mesalazinbehandling øke risikoen for bloddysskrasi og myelosuppressive virkninger. Regelmessig overvåkning av hvite blodceller anbefales, og doseringen av tiopurin bør om nødvendig justeres. Ved mistanke om eller påviste tilfeller av slike bivirkninger, bør behandlingen avbrytes. Mesalazin kan muligens redusere den antikoagulerende effekten av warfarin.

Graviditet, amming og fertilitet: Forsiktighet bør utvises. Bør kun brukes i samråd med lege etter nøye vurdering av fordeler/ulemp. Graviditet: Passerer placentabarrieren. Teratogen effekt er ikke observert i dyrestudier. Tilstrekkelige data på bruk hos gravide foreligger ikke. Forstyrrelser i blodbildet er sett hos nyfødte barn av mødre som har brukt mesalazin. Ett enkelt tilfelle av nyresvikt hos et nyfødt barn etter langtidsbruk av høy dose mesalazin (2-4 g oralt) under graviditet er rapportert. Amming: Går over i morsmelk. Mesalazinkonsentrasjonen i morsmelk er lavere enn i morens plasma, mens konsentrasjonen av metabolitten acetylmisalazin forekommer i samme eller høyere konsentrasjon. Begrenset erfaring. Bør brukes med forsiktighet. Overfølsomhetsreaksjoner som diaré hos spedbarn er rapportert og kan ikke utelukkes. Dersom barnet får diaré, bør ammingen avsluttes.

Bivirkninger: Mest vanlig er gastrointestinale forstyrrelser, hodepine og hudreaksjoner. Overfølsomhetsreaksjoner og legemiddelindusert feber sees av og til. Etter rektal administrering kan lokale reaksjoner som pruritus, rektalt ubehag og avføringstrang forekomme. Vanlige (≥1/100 til <1/10): Gastrointestinale: Diaré, kvalme, oppkast og abdominalsmerter. Hud: Utslett (inkl. urticaria, erytematøst utslett). Nevrologiske: Hodepine. Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000): Gastrointestinale: Forhøyet amylase, akutt pankreatitt, flatulens. Hjerne/kar: Myo- og perikarditt. Nevrologiske: Svimmelhet. Svært sjeldne (<1/10 000), ukjent: Blod/lymfe: Eosinofili (som en del av en allergisk reaksjon), endret antall blodlegemer (anemi, aplastisk anemi, leukopeni (inkl. granulocytopeni og nøytropeni)), trombocytopeni, agranulocytose, pancytopeni. Hud: Alopesi. Immunsystemet: Pankolitt, overfølsomhetsreaksjoner. Kjønnsorganer/bryst: Oligospermi (reversibel). Lever/galle: Forhøyede leverenzymnivåer (inkl. økte nivåer av transaminaser), kolestaseparametre og bilirubin, hepatotoksisitet (inkl. hepatitt, kolestatisk hepatitt, cirrhose, leversvikt). Luftrøier: Allergiske og fibrotiske lungereaksjoner (inkl. dyspné, hoste, bronko-spasmer, allergisk alveolitt, pulmonær eosinofili, interstitiell lungesykdom, pulmonær infiltrasjon, pneumonitt). Muskel-skjelettsystemet: Myalgi, artralgi, lupus erythematosus-lignende reaksjoner. Nevrologiske: Perifer neuropati. Nyre/urinveier: Svekket nyrefunksjon (inkl. akutt og kronisk interstitiell nefritt, nefrotisk syndrom, nedsatt nyrefunksjon), misfarget urin. Øvrige: Legemiddelindusert feber. Flere av disse bivirkningene kan også være et ledd i den inflammatoriske tarmsykdommen.

Overdosering/Forgiftning: Se Giftinformasjonens anbefalinger.

Pakninger og priser pr. november 2015: Pentasa: Depottabletter: 500 mg: 100 stk. (blister) kr 359,40. 3 × 100 stk. (blister) kr 995,70. **1 g:** 60 stk. (blister) kr 423,00. **Rektalvæske:** 7 × 100 ml kr 268,30. **Stikkpiller:** 28 stk. (blister) kr 490,40. **Pentasa Sachet: Depotgranulat: 1 g:** 150 stk. (dosepose) kr 1126,30. **2 g:** 60 stk. (dosepose) kr 898,40. **4 g:** 30 stk (dosepose) kr 898,40.

Refusjon: Refusjonsberettiget bruk: **Pentasa: Depottabletter:** Ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. **Rektalvæske:** Ulcerøs proktosigmoiditt. **Stikkpiller:** Behandling av aktiv ulcerøs proktitt. **Pentasa Sachet: Depotgranulat:** Ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. **Refusjonskode:** ICPC: **Pentasa: Depottabletter:** D94 Kronisk enteritt/ulcerøs kolitt (-). **Rektalvæske:** D94 Kronisk enteritt/ulcerøs kolitt (-). **Stikkpiller:** D94 Ulcerøs proktitt (-). **Pentasa Sachet: Depotgranulat:** D94 Kronisk enteritt/ulcerøs kolitt (-). **ICD: Pentasa: Depottabletter:** K50 Crohns sykdom (-), K51 Ulcerøs kolitt (-). **Rektalvæske:** K51 Ulcerøs kolitt (-). **Stikkpiller:** K51.2 Ulcerøs (kronisk) proktitt (-). **Pentasa Sachet: Depotgranulat:** K50 Crohns sykdom (-), K51 Ulcerøs kolitt (-).

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

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

FERRING
PHARMACEUTICALS

PEN/022/10/2016

B ØKONOMI
ÉCONOMIQUE

Returadresse:
Den Norske Legeforening
Pb 1152 Sentrum
0107 Oslo



Creon
pankreatin



**Creon 40 000
er igjen tilgjengelig!**

40 000 – 80 000 IE pr hovedmåltid¹

Norsk veileder for diagnostikk og behandling av kronisk pankreatitt.

Veilederen viser til at vanlig dosering av fordøyelsesenzymer for et stort måltid (frokost, lunsj og middag) skal være 40 000-80 000 IE lipaseenheter. Til små måltider er dosen 25 000-40 000 IE lipaseenheter. Videre viser veilederen til at doseringen bør individuelt tilpasses pasientens kostvaner og at høyere doser kan være nødvendig i enkelte tilfeller.¹

...og, Creon 40 000 er igjen tilgjengelig!

Indikasjon- og sikkerhetsinformasjon:

Indikasjoner: Eksokrin pankreasinsuffisiens med malabsorpsjon hos barn og voksne, ofte assosiert med, men ikke begrenset til kronisk pankreatitt, gastrointestinale bypassoperasjon (f.eks. Billroth II gastroenterostomi), obstruksjon i gallekanalene eller den felles gallegangen (f.eks. fra neoplasma), og/eller Shwachman-Diamonds syndrom. **Bivirkninger:** De vanligste er milde til moderate gastrointestinale forstyrrelser som vanligvis er assosiert med den underliggende sykdommen. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Dårlig tarmpassasje (strikturer) i nedre del av tynntarm/ blindtarm og tykktarm (fibroserende kolonopati) er rapportert hos pasienter med cystisk fibrose som tar høye doser pankreatinprodukter. 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.

Ref. 1:

Særtrykk av Norsk veileder for diagnostikk og behandling av kronisk pankreatitt, NGF-Nytt nr 1. – Desember 2016, side 3.

Mylan
Better Health
for a Better World

Creon 10 000, Creon 25 000 og Creon 40 000. Fordøyelsesenzymer. BGP Products. ATC-nr.: A09A A02 • Står ikke på WADAs dopingliste

ENTEROKAPSLER: Creon 10 000: Hver enterokapsel inneh.: Pankreatin tilsv. lipase 10 000 Ph.Eur. enh., amylase 8000 Ph.Eur. enh., protease 600 Ph.Eur. enh., hjelpestoffer. Fargestoff: Jernoksider (E 172).

ENTEROKAPSLER: Creon 25 000: Hver enterokapsel inneh.: Pankreatin tilsv. lipase 25 000 Ph.Eur. enh., amylase 18 000 Ph.Eur. enh., protease 1000 Ph.Eur. enh., hjelpestoffer. Fargestoff: Jernoksider (E 172).

ENTEROKAPSLER: Creon 40 000: Hver enterokapsel inneh.: Pankreatin tilsv. lipase 40 000 Ph.Eur. enh., amylase 25 000 Ph.Eur. enh., protease 1600 Ph.Eur. enh., hjelpestoffer. Fargestoff: Jernoksider (E 172). **Indikasjoner:** Eksokrin pankreasinsuffisiens med malabsorpsjon hos barn og voksne, ofte assosiert med, men ikke begrenset til kronisk pankreatitt, gastrointestinale 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 fordøyelsesforstyrrelse, sykdommens alvorlighetsgrad, kontroll av steatoré, samt sammensetningen av kosten (spesielt fettinnhold) og opprettholdelse av god ernæringsmessig status. Pasienten bør ikke avslutte behandlingen uten avtale med lege, og rapportere om steatoré 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. **Tilstander 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 tilsvare 1-3 kapsler av Creon 25 000 for et måltid, og halvparten av den individuelle dosen ved mellommåltider. **Administrering:** Det er viktig å sikre tilstrekkelig væske tilførsel hele tiden, spesielt i perioder med økt væsketap. Utilstrekkelig væske tilførsel kan forverre forstoppelse. Kapslene bør tas under eller umiddelbart etter mat. Skal svelges hele med mye væske. Skal ikke tygges eller knuses. Ved svelgebesvær (f.eks. hos småbarn og eldre) kan kapslene åpnes forsiktig og minimikrosfærene blandes med syrlig, myk mat (pH <5,5), som ikke krever tygging, f.eks. eplemos eller yoghurt. Minimikrosfærene kan også ev. blandes med syrlig væske som fruktjuice (pH <5,5), f.eks. eple-, appelsin- eller ananasjuice. Enhver blanding av minimikrosfærene med mat eller væske må anvendes umiddelbart og ikke lagres. Knusing eller tygging av minimikrosfærene, 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 å ikke noe av legemiddelet forblir i munnen. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Dårlig tarmpassasje (strikturer) i nedre del av tynntarm/blindtarm og tykktarm (fibroserende kolonopati) er rapportert hos pasienter med cystisk fibrose som tar høye doser pankreatinprodukter. 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, amning 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. **Amning:** Kan brukes ved amning da det ikke forventes effekt på diende barn. **Vis informasjon om graviditet fra Norsk legemiddelhåndbok. Vis informasjon om amning fra Norsk legemiddelhåndbok. 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: Magesmerter. **Vanlige (≥1/100 til <1/10):** Gastrointestinale: Kvalme, oppkast, forstoppelse, utslipp magesyre og diaré. **Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100):** Hud: Utslett. **Ukjent frekvens:** Gastrointestinale: Dårlig tarmpassasje (strikturer) i nedre del av tynntarm/blindtarm og tykktarm (fibroserende kolonopati) er rapportert hos pasienter med cystisk fibrose som bruker høye doser av pankreatinpreparater. Hud: Kløe og øyeblikkelig. **Immunsystemet:** Høypersensitivitet (anafylaktiske reaksjoner) og allergiske reaksjoner. Rapportering av bivirkninger. **Overdosering/Forgiftning:** Overdreven bruk av pankreatin kan forårsake hyperurikemi og hyperurikemi. Se Giftinformasjonens anbefalinger for digestiva, inkl. enzymer A09. **Egenskaper:** Klassifisering: Multienzymer (lipase, amylase, protease). Virkningsmekanisme: Substitusjon av naturlige fordøyelsesenzymer. Pankreaslipase spalter fett via monoglyserider og frie fettsyrer. Pankreasamylase spalter karbohydrater og proteiner til mindre enheter (di- og monosakkarider, oligopeptider og aminosyrer). Inneholder pankreatin utvunnet fra sin formulert som enterosolubile (syrebestandige) minimikrosfærer i en gelatinkapsel. Kapselen løses raskt i magen og frigjør rikelig med minimikrosfærer. Dette multidoseringspreparatet er konstruert for å oppnå god blanding og magetømming med chymus, samt etter frisetning, en god distribusjon av enzymer inne i chymus. Når minimikrosfærene når tynntarmen, løses drageringen raskt (ved pH >5,5), og dermed frisettes enzymerne med lipolytisk, amylolytisk og proteolytisk aktivitet for å sikre fordøyelse av fett, stivelse og proteiner. Nedbrytningsproduktene av pankreatin absorberes deretter direkte eller hydrolyseres ytterligere av intestinale enzymer.

Creon 10 000, ENTEROKAPSLER:

Styrke	Pakning Varenr.	Refusjon ¹ yttegruppe	Pris (kr) ²	R.gr. ³
100 stk. (boks)	073224	Bil ⁴ resept Byttegruppe	*	F

Creon 25 000, ENTEROKAPSLER:

Styrke	Pakning Varenr.	Refusjon ¹ yttegruppe	Pris (kr) ²	R.gr. ³
100 stk. (boks)	073805	Bil ⁴ resept Byttegruppe	*	F

Creon 40 000, ENTEROKAPSLER:

Styrke	Pakning Varenr.	Refusjon ¹ yttegruppe	Pris (kr) ²	R.gr. ³
100 stk. (boks)	150396	Bil ⁴ resept Byttegruppe	*	F

Sist endret: 13.11.2017
Priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag.
Basert på SPC godkjent av SLV: 18.11.2017

¹Gjelder forhåndsgodkjent refusjon. For informasjon om individuell stønad, se HELFO. ²Pakninger som selges uten resept er angitt med stjerne * i kolonnen Pris. Det er fri prisfastsettelse for pakninger som selges uten resept, og maksimal utslagspris kan derfor ikke angis. ³Reseptgruppe. Utleveringsgruppe.