

NSAM's handlingsprogram for diabetes i allmennpraksis 2000

Av Tor Claudi

NSAM's handlingsprogram for diabetes i allmennpraksis ble første gang utgitt i 1989. Andre utgave forelå i 1995 og den tredje revisjonen sendes ut høsten 2000. Støtte fra Kvalitetssikringsfond I og Norges Diabetesforbund gjør oss i stand til å distribuere programmet gratis til bl.a. alle allmennpraktikere.



I en tid hvor vi nærmest drukner i anbefalinger, guidelines og kliniske retningslinjer kan man stille spørsmål om det er behov for dette programmet. Vi er optimistiske nok til å tro at NSAM's handlingsprogram for diabetes har vært og fortsatt vil være et nyttig redskap for norske allmennpraktikere, selv om vi er smertelig klar over at implementeringen av programmet på langt nær er god nok.

Det følger et forsøk på å gjøre rede for de viktigste endringene i den nye versjonen.

Diagnostikk:

De diagnostiske kriterier for diabetes mellitus er endret. Den diagnostiske fasteverdien er senket fra p-glukose $\geq 7,8$ mmol/l til p-glukose $\geq 7,0$ mmol/l. I USA (1) har man valgt å benytte fasteverdien og de anbefaler ikke bruk av glukosetoleranstester (OGTT), mens WHO (2) har anbefalt at man beholder OGTT som et diagnostisk redskap som tidligere. Det har vært store diskusjoner om nytten og hensikten med disse endringene. Hovedbegrunnelsen er at en fasteverdi på 7 mmol/l stemmer bedre overens med en 2-timers verdi etter en OGTT på 11,1 mmol/l. og at man dermed kan slippe å utføre glukosetoleranstester (noe de ikke greier å gjennomføre i praksis i USA). Problemet er imidlertid at man delvis finner to forskjellige populasjoner diabetikere dersom man enten benytter de nye amerikanske diagnosekriteriene eller de gamle fra WHO (3). Det ser ut til at de eldre oftere diagnostiseres ved en høy 2-timersverdi, mens de unge har en tendens til å ha høye fasteverdier. Hvorvidt de nye kriteriene fører til flere eller færre diabetikere synes å være avhengig av hvilken populasjon man undersøker. Referansegruppas holdning er at vi aksepterer den nye fastende grensen på p-glukose $\geq 7,0$ mmol/l, og vi anbefaler OGTT brukt som tidligere. Det betyr i praksis at vi mener man skal foreta en OGTT også ved lavere fastende plasma glukoseverdier enn 7 mmol/l dersom det er klinisk mistanke om, eller økt risiko for diabetes. Derimot mener vi at det ikke har noen hensikt å utføre OGTT hos pasienter eldre enn 70–75 år med fastende p-glukose < 7 mmol/l.

Hvorvidt de nye anbefalingene vil føre til et økt antall diabetikere vet vi ikke med sikkerhet. Halvparten av de diabetikere som behandles i norsk allmennpraksis er eldre enn 70 år (4). Vi tror at man med de nye kriteriene vil finne noen flere yngre personer med diabetes, hvor det etter vårt syn er viktig å stille diagnosen, mens antallet nydiagnostiserte eldre personer med diabetes vil gå noe ned. Dersom en person > 70 år har et fastende p-glukose < 7 mmol/l har det etter vårt syn, liten hensikt å stille en eventuell diabetesdiagnose.

Metabolsk syndrom/risikointervensjon

Endringer i glukosemetabolismen i form av nedsatt glukosetoleranse eller diabetes fører sammen med hypertensjon, dyslipidemi, abdominal overvekt og mikroalbuminuri/albuminuri til en betydelig økt risiko for hjerte- og karsykdom. I epidemiologiske studier er det en klar sammenheng mellom blodglukosenivå og økt dødelighet av hjerte- og karsykdommer, men ingen har til nå greid å vise at behandling av hyperglykemien påvirker den økte morbiditet og mortalitet av makrovaskulær sykdom i vesentlig grad. Flere studier har imidlertid vist en klar behandlingsgevinst på mikrovaskulære komplikasjoner. Der er også god dokumentasjon for at pasienter med diabetes har bedre nytte av antihypertensiv behandling (5), enn ikke-diabetikere og det samme synes også være tilfelle for lipidsenkende behandling (6). En ikke publisert epidemiologisk analyse fra UKPDS tyder på at den beste effekten får man ved å behandle både hypertensjon, dyslipidemi og hyperglykemi. Andre epidemiologiske data fra samme undersøkelse viser at det er en sammenheng mellom fall i Hb A_{1c} og utvikling av mikro- og makrovaskulære komplikasjoner (7).

Intervensjon overfor risikofaktorer ved livsstilssykdommer reiser mange problemer. Nesten uansett risiko og behandlingseffekt er det et fåtall av pasientene som har nytte av behandlingen. Jo lavere intervensjonsgrenser, jo flere pasienter må behandles for å forhindre et tilfelle av sykdom og eventuell død. På den andre siden, jo høyere risiko jo større absolutt behandlingseffekt. Fastsettelse av intervensjonsgrenser og behandlingsmål vil derfor ha betydelige konsekvenser både for den enkelte pasient og for samfunnet. For pasientene vil konsekvensene være at de fleste må spise tabletter de ikke har noen glede av og i verste fall får bivirkninger av, mens noen vil unngå både komplikasjoner og en for tidlig død som en følge av behandlingen. Samfunnets problem er at det på den ene siden skal betale behandlingskostnadene, på den andre siden betale behandlingen av de komplikasjoner man ønsker å forhindre. Vårt problem og mål var å prøve å fastlegge intervensjonsgrenser og behandlingsmål som tar hensyn til denne virkeligheten. Det er også viktig å presisere at behandlingsmål og intervensjonsgrenser ikke er identiske.

Lipider

Det finnes ingen gode randomiserte studier om statinbehandling hos type 2-diabetikere. Subgruppeanalyser fra 4S (5) og CARE (8) tyder imidlertid på at personer med diabetes har den samme relative behandlingseffekt som ikke-diabetikere.

En konsensuskonferanse arrangert av SLK i 1999, anbefalte at alle type 2-diabetikere bør behandles med lipidsenkende medikamenter. Dette er vi uenige i (se tabell 1). Vår oppfatning er at det blant pasienter med type 2-diabetes også er en betydelig variasjon i risiko for å utvikle hjerte- og karsykdom

Tabell 1. Medikamentell behandling av dyslipoproteinemi bør vurderes hos følgende pasienter med type 2-diabetes

Pasienter med kjent arteriosklerotisk sykdom som:

- er < 75 år
- og har mer enn 5 års forventet levetid
- og som har en ratio totalkolesterol/HDL-kolesterol > 4.

Pasienter uten kjent arteriosklerotisk sykdom som:

- er < 75 år
- og har mer enn 5 års forventet levetid
- har ratio totalkolesterol/HDL-kolesterol > 5

og har minst en av følgende risikofaktorer:

- BT > 145/90, eller som behandles med antihypertensive medikamenter
- Mikroalbuminuri / diabetisk nefropati
- Dagligrykere som ikke klarer å slutte
- Familiær hjerte- og karsykdom i ung alder.

Det er en forutsetning at man har forsøkt livsstilsintervensjon med økt fysisk aktivitet og kostomlegging før medikamentell behandling startes.

Behandlingsmålet bør i begge gruppene være en ratio totalkolesterol/HDL-kolesterol < 4.

Hypertensjon

Det finnes etter hvert god dokumentasjon for at personer med type 2-diabetes har nytte av hypertensjonsbehandling. Resultater fra UKPDS (9) viste også at god hypertensjonsbehandling med et gjennomsnittlig blodtrykk på 144/82 mmHg over en ni-årsperiode (mot 154/87 mmHg i den dårligere behandlede gruppa) ga en større reduksjon i de mikrovaskulære komplikasjonene enn de greide å påvise ved god blodglukosesenkende behandling (reduksjon på 0,9% poeng i Hb A_{1c}). Når det gjelder valg av medikament ser det ut til at dette spiller en mindre rolle. UKPDS viste ingen forskjell på ACE-hemmer og betablokker når det gjaldt behandlingseffekt og endepunkter. Det viktigste synes å være å nå behandlingsmålet. I UKPDS måtte nærmere 30% av pasientene benytte tre eller flere medikamenter for å nå dette.

Ett unntak når det gjelder medikamentvalg, synes å være type 1-diabetikere med mikroalbuminuri/albuminuri. Denne gruppa synes å profitere på bruk av ACE-hemmere. Når det gjelder AII-antagonister finnes det foreløpig ikke dokumentasjon på harde endepunkter hos diabetikere.

Behandlingsmålet bør etter vårt syn være 140/85, hos yngre pasienter med mikroalbuminuri/albuminuri bør behandlingsmålet ligge noe lavere. Generelt bør intervensjonsgrensene ligge noe høyere enn behandlingsmålene. Grensen for når man velger å starte en blodtrykkssenkende behandling vil også være avhengig av andre risikofaktorer for hjerte- og karsykdom.

Blodglukose

Behandling av hyperglykemi har til nå vist skuffende resultater på makrovaskulær sykdom. Det er derimot hevet over enhver tvil at det er en sammenheng mellom blodglukosenivået og de mikrovaskulære komplikasjonene, og at forekomsten av disse kan reduseres ved behandling. Også når det gjelder den blodglukosesenkende behandlingen synes det viktigste å være å få blodglukosenivået ned, valg av medikament synes å spille en mindre rolle. I handlingsprogrammet anbefaler vi metformin til de pasientene hvor insulinresistensen synes å dominere (det vil i hovedsak si de overvektige), mens man bør begynne med et sulfonylurea-preparat til de andre. Det viktigste er at man satser på å nå behandlingsmålet og er villig til å trappe opp behandlingen for å nå dette.

Behandlingsmålet vil hos pasienter < 75 år være Hb A_{1c} < 7,5%

Acetylsalicylsyre

En rekke sekundærpreventive studier (10) har vist at små doser acetylsalicylsyre virker forebyggende mot nye kardiovaskulære hendelser også hos diabetikere. Subgruppeanalyser fra diabetikerne som var med i HOT-studien kan tyde på at de også har en primærprofylaktisk effekt av acetylsalicylsyre. Vi synes ikke det er grunn til å anbefale acetylsalicylsyre til alle pasienter med type 2-diabetes, men anbefaler at man vurderer det hos personer med diabetes som har en eller flere risikofaktorer (tobakksrøyking, hypertensjon, dyslipidemi, familiær opphopning av hjerte- og karsykdom i ung alder og mikroalbuminuri/albuminuri) i tillegg til sin diabetes.

Evidence based medicine (EBM) og kliniske retningslinjer

Vi har forsøkt å begrunne våre sentrale anbefalinger etter vanlige retningslinjer for EBM. Dette er et vanskelig og omfattende arbeid og enkelte av våre vurderinger kan selvsagt diskuteres. Vi tror imidlertid at dette er en viktig måte å arbeide på. Vi tror ikke at man kun skal følge anbefalinger

som kan begrunnes på bakgrunn av randomiserte kontrollerte studier. Mye av vårt kliniske arbeid vil aldri kunne omfattes av den type kunnskap. Derimot tror vi det kan være nyttig å hvite hvilken faglig og vitenskapelig begrunnelse som ligger bak de forskjellige anbefalingene som gis bl.a. i kliniske handlingsprogram

Hvem har ansvaret for utarbeidelse og implementering av kliniske handlingsprogram?

Arbeidet med å lage kliniske handlingsprogram er svært omfattende og tidkrevende. I vårt tilfelle har det i hovedsak skjedd på bekostning av deltagerens fritid. De anbefalinger som blir gitt, vil dersom de blir fulgt, medføre store konsekvenser for den enkelte pasient, for helsevesenet og for samfunnet. Vi er derfor forbauset over det manglende engasjement de sentrale helsemyndigheter viser overfor denne type arbeid. Dersom handlingsprogrammet for diabetes kan forhindre en legg-amputasjon vil trykking og utsendelse være kostnadsnøytralt (ca. 450.000,- kr). Til tross for dette var det ikke mulig å få noen form for offentlig støtte verken til utarbeidelsen eller til utsendelsen. NSAM's referansegruppe for hypertensjon har møtt de samme problemene. At helsemyndighetene og Rikstrygdeverket ikke vurderer utarbeidelse og implementering av kliniske handlingsprogram som en viktig og vesentlig del av det forebyggende arbeidet er i beste fall uforståelig.

Vi håper at den tredje utgaven av NSAMs handlingsprogram for diabetes i allmennpraksis vil bli benyttet av norske allmennpraktikere og føre til en bedring av kvaliteten på norsk diabetesomsorg. Programmet vil i løpet av høsten bli sendt ut til alle allmennpraktikere, pediatere og indremedisinere. Andre kan kjøpe det i legeföreningen eller Norges Diabetesforbund. Det vil også bli lagt ut på internett.

Referanser:

1. The expert committee on the diagnoses and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnoses and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183-97
2. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnoses and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnoses and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabetic Med 1998;15:539-53.
3. DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. BMJ 1998;317:371-5.
4. Claudi T, Cooper J, Skogøy K, Hausken MF, Melbye H. Diabetesomsorg i norsk allmennpraksis. En tilstandsrapport fra Salten og deler av Rogaland. Tidsskr Nor Lægeforen 1997;117:3663-4.

5. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
6. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614-20.
7. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 35). *BMJ* 2000; 321: 405-11.
8. The Care investigators. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucoseintolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analysis in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation* 1998;98:2513-9.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998;317:703-12.
10. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.

Kasuistikker

1.

Kvinne, 73 år gammel, god allmenntilstand. BT 145/90, vekt 80 kg, høyde 168 cm (BMI 28 kg/m²) tilfeldig kapillær glukose målt på kontoret 8,5 mmol/l. (Samme prøve viste 6,7 mmol/l for to år siden).

Hvilke diagnostiske overveielser vil du gjøre?

Du analyserer et fastende p-glukose på nærmeste laboratorium, svaret er 7,4 mmol/l. Siden pasienten ikke har noen symptomer på diabetes sender du en ny plasma prøve som denne gangen viser 7,1 mmol/l. Du stiller diagnosen diabetes.

Så langt er det relativt greit, men hva skal man gjøre videre? Mine forslag, som selvsagt kan diskuteres, er som følger: De spørsmål man bør stille seg selv først og kanskje pasienten deretter er:

Hvor stor vekt skal man legge på å få henne til å legge om kostholdet, gå ned i vekt, øke den fysiske aktiviteten og definere henne som «DIABETIKER»?

Hva kan man forvente å oppnå med tanke på å forhindre framtidig sykdom, og i hvilken grad forsurer man hennes sosiale liv ved å innføre kostrestriksjoner og indusere dårlig samvittighet?

Hvor stor er realismen i å oppnå en vektreduksjon?

I denne situasjonen betyr din kjennskap til pasienten mye og ingen randomiserte studier kan gi deg alle svarene du er ute etter.

Det vi vet er at en nyoppdaget diabetes etter 70–75 års alder betyr lite for mortaliteten, men en dårlig regulert diabetes kan bety mye for livskvaliteten (tretthet, nedstemthet, tørste osv.), og for risikoen for utvikling av mikrovaskulær sykdom, særlig øyekomplikasjoner.

Før jeg tar stilling til omfanget av eventuelle videre intervensjoner, ville jeg ha resultatet fra en undersøkelse hos øylege og av Hb A_{1c}. Dersom hun ikke har tegn til øyekomplikasjoner og en Hb A_{1c} < 7.5% ville jeg ikke foreslått store intervensjoner. En kostgjennomgang for eventuelt å luke ut klare «overtramp» er kanskje indisert. Mange diabetikere drikker store mengder melk som de ofte kan klare seg godt uten.

Dersom hun har tegn til retinopati eller en høy Hb A_{1c} bør man vurdere en mer omfattende intervensjon. Dette må uansett gjøres i samråd med pasienten. Dersom man velger den første strategien ville jeg kontrollert Hb A_{1c} 2–3 ganger årlig.

Jeg ville ikke behandlet hennes blodtrykk, jeg er også usikker på om jeg ville undersøkt lipidstatus, men det vil være litt avhengig av hvordan man vurderer hennes framtidige leveutsikter.

2.

Mann 48 år gammel, kommer til deg med klar beskjed fra kona om å få en sjekk. Grunnen er at en nær venn døde plutselig av hjerteinfarkt for få uker siden.

Han er tung, du behøver ikke å måle liv-oftemål for å se at det er den abdominale fedmen som dominerer. Stillesittende både i arbeid og fritid, røyker en pakke tobakk i uka, føler seg frisk. Mor fikk diabetes 75 år gammel, far døde av noe med hjertet 60 år gammel.

BT 150/95. Normale hjerte og lungefysikalia. Vekt 92 kg, høyde 178 cm (BMI 29 kg/m²). Du rekvirerer en del blodprøver som viser: fastende kapillær glukose 6.0 mmol/l. (målt på kontoret), kolesterol 5,5 mmol/l, HDL-kolesterol 0,9 mmol/l, triglyserider 3,1 mmol/l.

Hvilke overveielser gjør du deg?

Er det ytterligere undersøkelser som er aktuelle?

Umiddelbart aner man en økt risiko for hjerte- og karsykdom. Familiename, lipidprofil, abdominal overvekt, røyking, manglende mosjonsvaner, trenger man egentlig mer informasjon for å kunne si noe om dette? En beregning på en risikokalkulator (SmartHeart) viser en beregnet ti års risiko på 20 %. Da er familiename, ikke regnet med.

Det er mulig at det er min hang til mest mulig informasjon som gjør utslaget, men jeg ville utført en glukosetoleransetest. Denne viser fastende p-glukose: 6,9 mmol/l og 2 timers verdi på 10,2 mmol/l, forenlig med en nedsatt glukosetoleranse. (Hans risiko for å utvikle diabetes i løpet av de neste ti år er > 30 %). Gjentatte blodtryksmålinger bekrefter også at BT ligger i området 150/95.

Pasienten har et metabolsk syndrom (tabell 1).

Tabell 1. WHO's definisjon av metabolsk syndrom

Nedsatt glukosetoleranse, diabetes eller økt insulinresistens i tillegg til to eller flere av følgende tilstander:

Hypertensjon (blodtrykk > 140/90)

Dyslipidemi; triglyserider > 1,7 mmol/l, HDL-kolesterol < 0,9 mmol/l hos menn, < 1,0 mmol/l hos kvinner, overvekt med sentral adipositas; midje/hofteratio > 0,9 hos menn og > 0,85 for kvinner og/eller BMI > 30 kg/m².

Mikroalbuminuri / albuminuri

Hva skal man gjøre nå?

Her er det sannsynligvis mye å hente dersom man kan få ham med på en endring av levestilten.

Vi vet at en endring i livsstil med vektreduksjon og mer mosjon vil redusere hans risiko for å utvikle diabetes. Dersom han var ikke-røyker ville ti års risikoen for å utvikle koronar hjertesykdom være redusert til ca 13%.

Det viktigste i denne situasjonen er derfor å spille på samme lag som pasienten. Vennens død gir kanskje en økt motivasjon, men det er vanskelig å slutte å røyke, gå ned i vekt, legge om kosten og begynne å trene på en gang. Bruk tid på å diskutere situasjonen sammen. Hva kan han tenke seg? Hva tror han er lettest? Viktigst? Bruk tid både til å motivere ham og på å vente på resultatene. Bli enige om mål, både kortsiktige og langsiktige. Jeg ville ventet lenge med å starte medikamentell behandling, å unngå tabletter er ofte en motiverende faktor for mange. Det viktigste i slike situasjoner er kanskje at de definitivt ikke har noe preg av øyeblikkelig hjelp. Man kan ta seg god tid og akseptere motbakker underveis så lenge man har en følelse av man er på vei mot målet. Hans risiko for hjerte- og karsykdom etter at man har kommet til veis ende med livsstilsendringer, vil være avgjørende for om man skal starte med medikamentell behandling. Pass for all del på at man ikke definerer en vellykket livsstilsomlegging, selv om man ikke når alle målene, som et nederlag for pasienten.

Dersom man ender opp med å vurdere medikamentell behandling er det pt. ingen dokumentasjon for at det har noen hensikt å behandle hans nedsatte glukosetoleranse medikamentelt. Hvorvidt man skal starte med å behandle hans hypertensjon eller dyslipidemi vil være avhengig av lipidverdiene og blodtrykket. En undersøkelse av eventuell forekomst av mikroalbuminuri vil kanskje også være til hjelp i denne situasjonen.

C Detrusitol «Pharmacia & Upjohn»
Muskarinreseptorantagonist
ATC-nc: G04B D07

T Tabletter 1 mg og 2 mg: Hver tablett inneholder: Tolterodin-L-tartrat 1 mg, resp. 2 mg, tilsv. tolterodin 0,68 mg, resp. 1,37 mg, hjelpestoff: fargestoff: Titandioksid (E171) Filmoverbelegg

Egenskaper: Klassifisering: Kompetitiv muskarinreseptorantagonist, med høyere selektivitet for urinblæren enn spyttkjertlene. **Virkningsmekanisme:** Tolterodin har en avslappende effekt på blærens muskulatur, og fører til at vannlating skjer mer kontrollert. En av metabollitene, 5-hydroksymetyltolterodin, har tilsv. farmakologisk effekt som modersubstansen. Ved normal metabolisme bidrar denne metabolliten i høy grad til den terapeutiske effekten. Effekt av behandlingen kan forventes innen 4 uker. **Absorpsjon:** Raskt. Uavhengig av samtidig matinntak. **Proteinbinding:** Tolterodin 96%, 5-hydroksymetyltolterodin 64%. **Fordeling:** Distribusjonsvolum: 113 liter. **Halveringstid:** Tolterodin: 2-3 timer. 5-hydroksymetyltolterodin: 3-4 timer. **Terapeutisk serumkonsentrasjon:** Tolterodin og 5-hydroksymetyltolterodin når maks. serumkonsentrasjon etter 1-3 timer. **"Steady state"** nås innen 2 dager. Ca. 2 ganger høyere eksponering av tolterodin og 5-hydroksymetyltolterodin er målt hos pasienter med levercirrhose. **Metabolisme:** I lever til den farmakologisk aktive 5-hydroksymetyltolterodin hovedsakelig ved cytokrom P-450 2D6 (CYP2D6). Hos personer som mangler CYP2D6 deaktiveres tolterodin ved CYP3A4 til en ikke-aktiv metabollitt, og konsentrasjonen av tolterodin øker ca. 7 ganger pga. redusert clearance. Mengde aktivt stoff forblir uendret, og dosjustering er unødvendig. **Utskillelse:** Ca. 77 % i urin og 17 % i feces. Mindre enn 1 % av dosen utskilles uendret og ca. 4 % som 5-hydroksymetyltolterodin.

Indikasjoner: Overaktiv blære med symptomer som "hyppig vannlating", "urgency" eller "urge inkontinens".

Kontraindikasjoner: Urinretensjon. Alvorlig ulcerøs kolitt. Toksik megacolon. Ukontrollert triglykerykemi. Myastenia gravis. Kjent overfølsomhet for tolterodin eller noen av de andre stoffene.

Bivirkninger: Tolterodin kan forårsake milde til moderate sideeffekter som munntørhet, dyspepi og redusert tårepdukasjon.

Hyppige (>1/100): Gastrointestinale: Munntørhet, dyspepi, obstipasjon, magesmerter.

fatulens, brøileringer.
Hud: Tørr hud.
Psykiske: Søvnforstyrrelser, nervøsitet.
Sentralnervesystemet: Parastesi.
Syn: Tørre øyne.
Øvrige: Hodpine.

Mindre hyppige: Syn: Akkommodasjonsforstyrrelser.
Øvrige: Brystsmerte.

Sjeldne (<1/1000): Sentralnervesystemet: Forvirring.
Urogenitale: Urinretensjon.
Øvrige: Allergiske reaksjoner.

Forsiktighetsregler: Skal brukes med forsiktighet hos pasienter med betydelig hindret blæreføring med risiko for urinretensjon. Forsiktighet også ved obstruktiv sykdom i mage-tarmkanalen (f.eks. pylorostenoze), hiatusherni, autonom neuropati, nyrer- og lever sykdom. Sikkerhet og effekt ved behandling av barn er ikke tilstrekkelig dokumentert. Organiske årsaker til vannlatingstrang og hyppig vannlating skal utredes før behandling. Pasienter som får samtidig behandling med potente CYP3A4-hemmere som makrolider (erytromycin, klaritromycin) eller antitumorika (ketokonazol, itraconazol og mikonazol), skal behandles med forsiktighet. Det kan være at pasienter oppstår akkommodasjonsforstyrrelser, og reaksjonsevnen kan påvirkes. Skjerpet oppmerksomhet kreves, f.eks. ved bilkjøring og presisjonsbetont arbeid.

Graviditet/Amning: Overgang i placent: Ukjent. Risiko ved bruk under graviditet er ikke klarlagt. Graviditet bør ikke behandles med tolterodin. **Overgang i morsmelk:** Ukjent. Bruk av tolterodin hos ammende kvinner bør unngås.

Overgang i morsmelk: Ukjent. Bruk av tolterodin hos ammende kvinner bør unngås.

Interaksjoner: Samtidig behandling med legemidler som har antikolinerge effekter kan resultere i mer uttalt terapeutisk effekt og bivirkninger. Omvendt: kan den terapeutiske effekten reduseres ved samtidig administrasjon av muskarinreseptoragonister. Effekten av mobilitetsstimulerende middel som metoklopramid og cisaprid kan reduseres av tolterodin. Farmakokinetiske interaksjoner er mulige ved samtidig behandling med andre preparater som metabolliseres ved eller hemmer cytokrom P-450 2D6 (CYP2D6) eller CYP3A4. Pasienter som får samtidig behandling med potente CYP3A4-hemmere som makrolider (erytromycin, klaritromycin) eller antitumorika (ketokonazol, itraconazol og mikonazol) skal behandles med forsiktighet. Ikke påvist interaksjoner med warfarin eller kortikosteroider i faste kombinasjoner (letylnestradol/levonorgestrel).

Dosering: Anbefalt dose er 2 mg 2 ganger daglig. Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon anbefales 1 mg 2 ganger daglig. Ved plagsomme bivirkninger kan dosen reduseres fra 2 mg til 1 mg 2 ganger daglig. Etter 6 måneder bør behovet for videre behandling vurderes. Ved leversykdom må ikke dosen overstige 1 mg 2 ganger daglig.

Overdosering/Forgiftning: Symptomer: Akkommodasjonsforstyrrelser og vannlatingproblemer er sett ved doser på 12,8 mg. Behandling: Ev. ventrikulærskylling og medisinsk kull. Symptomatisk behandling.

Pakninger og priser: 2 mg 56: 407,60 2 mg 500: 3345,60
1 mg 56: 395,80 1 mg 500: 3241,40