

KLINISK - EPIDEMIOLOGISKE LÆRESTYKKE

kel

Steinar Hunskår (f.1956) er professor i allmennmedisin ved Universitetet i Bergen og spesialist i allmennmedisin. Han er redaktør for boka «Allmennmedisin» som kom i 1997. Ved Seksjon for allmennmedisin har dei vektlagt klinisk epidemiologi, EBM og kritisk litteraturvurdering i undervisninga si, og Hunskår vil med ujamne mellomrom gje eksempel for leserane av UTPOSTEN.

Hemokromatose

genotype og fenotype er ikkje som Knoll og Tott

Hemokromatose er ein autosomal recessiv sjukdom som gjennom auka jernabsorpsjon gir opphoping av jern, spesielt i lever, hjerte, hypofyse, gonader og pankreas. Hos minst 80% av pasientane skuldast hemokromatose ein mutasjon i genet HFE på kromosom 6. I Norge er ca 0,5% av befolkninga homozygote for denne mutasjonen (genotype), men det er usikre anslag for kor mange av desse som vil utvikle klinisk hemokromatose (fenotype), og som dermed treng behandling for å unngå komplikasjoner.

Sekundær hemokromatose (10–20% av pasientane) er eit samleomgrep for fleire tilstandar som kan føre til jernavleiringar. Blodsjukdommar (talassemi), auka jerninnntak (jerntablettar, blodtransfusjonar) og metabolske sjukdommar er nokre eksempel.

Tidlege symptom på hemokromatose er asteni og artralgiar (hyppig affeksjon av MCP-ledd). Hypofyseskade kan gje nedsett libido og impotens hos menn og amenore hos kvinner. Seine manifestasjonar er levercirrhose, diabetes mellitus og kardiomyopati. Familianamnesen er viktig.

Ved mistanke om hemokromatose måler ein transferrinmetning, s-ferritin og leverenzym. Ungdom og fertile kvinner med hemokromatose kan ha normalt s-ferritin, men og eldre be-tydelig auka verdiar, ofte > 5000 µg/l. Høg s-ferritin (> 200 mg/l) og transferrinmetning (> 50% hos kvinner og > 60% hos menn) gir grunn for vidare utredning. Det er avgjerande at prøvene er fastande, og ein bør ha 2–3 prøvesett med nokre vekers mellomrom. Hemokromatose diagnostiserast endeleg med ein gentest som påviser mutasjon (C282Y) i HFE-genet. Testen har en sensitivitet

på ca 80% og er 100% spesifikk i forhold til genotypen, men prediksionsverdien i forhold til framtidig klinisk sjukdom er truleg låg. Pasientar med prøvesvar som tyder på hemokromatose bør henvisast. Ved positiv gentest bør det tilrådst testing av sósken og barn over 15 år og eventuelt foreldre.

Tidleg diagnose (før jernoppoping og vevsskade) gir normale leveutsikter, men ein del av symptomata responderer därleg på blodtapping. Dei mest alvorlege komplikasjonane på lang sikt er levercirrhose, diabetes mellitus og kardiomyopati. Det er auka risiko for hepatocellulært karsinom hos dei med cirrhose.

Så langt standardomtalen av sjukdommen. Men det er vel ikkje berre eg som har pasientar på kontoret som vil måle jernlager, fordi dei har lese om denne farlege sjukdommen som mange har utan å vite om det, eller har hørt oppforingar frå pasientforeningar om å teste seg – i dag. Det har og vore kampanjar for å innføre screening av sjukdommen. Det vert hevdha at sjukdommen er sterkt underdiagnostisert, «ikkje tatt på alvor», men på grunn av ufullstendig kartlegging av det naturlige forløpet, er graden av dette ukjent. Sjukdommen er ofte asymptotisk til menn er 30–40 år, kvinner 50–60 år.

Hemokromatose er en sjukdom som teoretisk eignar seg for screening med gentest. Studiar som skal evaluere dette er i gong i fleire land, men forebels tilrår ein ikkje masseundersøkingar av friske. Mange kriterier skal oppfyllast før ein screeningtest er dokumentert effektiv. Problemet med hemokromatose er at vi har vist kor mange som «har den»

T 17,35

Deklarasjon: TABLETTER 12,5 mg og 25 mg: Hver tablet innh.: Rofecoxib 12,5 mg, resp. 25 mg, laktosemono-hydrat (resp. 39,95 mg og 79,34 mg) og hjelpestoffer. Fargestoff: gult jernoksid (E 172).

Indikasjoner: Symptomatisk behandling av artrose eller revmatoid artritt.

Dosering: **Voksne:** Artrose: Anbefalt startdose er 12,5 mg en gang daglig. Noen pasienter kan ha tilleggseffekt ved å øke dosen til 25 mg en gang daglig. Daglig dose bør ikke overskride 25 mg. **Revmatoid artritt:** Anbefalt dose er 25 mg en gang daglig. Det ble ikke sett signifikant tilleggseffekt ved å øke dosen til 50 mg en gang daglig. Daglig dose bør ikke overskride 25 mg. Kan tas med eller uten mat. **Eldre:** Forsiktighet bør utvises når den daglige dosen økes fra 12,5 mg til 25 mg. **Nedsatt nyrefunksjon:** Dosejustering er ikke nødvendig hos artrosopasienter med kreatinin-clearance 30-80 ml/min. Det finnes foreløpig bare begrenset informasjon om artrittpasienter med kreatinin-clearance 30-80 ml/min. **Nedsatt leverfunksjon:** Hos pasienter med mild leverinsuffisians (Child-Pugh score 5-6) bør ikke den lavest anbefalte dosen på 12,5 mg en gang daglig overskrides. Det finnes foreløpig bare begrenset informasjon om artrittpasienter med mild leverinsuffisians, og anbefalt dose er ikke fastlagt. **Barn:** Rofecoxib er ikke indisert for bruk hos barn.

Kontraindikasjoner: Kjent overfølsomhet for innholdsstoffene. Aktivt magesår eller gastrointestinal blodning. Inflammatorisk mage/tarmsykdom. Moderat eller alvorlig leversykdom (Child-Pugh score større enn lik 7). Beregnet kreatinin-clearance <30 ml/min. Pasienter som tidligere har utviklet symptomer på astma, akutt rhinitis, nasale polypes, angioneurotisk ødem eller urticaria ved bruk av acetylsalicylsyre eller andre ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs). Alvorlig hjertesvikt. Graviditet i 3. trimester og amming.

Forsiktighetsregler: Redusjon i prostaglandinsyntesen hos pasienter med nedsatt renal gjennomblødning kan føre til fall i renal blodgjennomstrømming og nedsatt nyrefunksjon. Mest utsatt er pasienter med signifikant nedsatt nyrefunksjon i anamnesen, ukontrollert hjertesvikt eller cirrhose. Oppfølging av nyrefunksjonen hos disse pasientene bør vurderes. Rehydrering anbefales for behandlingsstart hos betydelig dehydrerte pasienter. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med hjertesvikt i anamnesen, venstre ventrikeldysfunksjon, hypertensjon eller ødem. Behandling med rofecoxib bør startes med laveste anbefalte dose hos disse pasientene. På grunn av manglende effekt kan Vioxx ikke benyttes i stedet for acetylsalicylsyre ved kardiovaskulær profylaksje. Fordi rofecoxib ikke hemmer trombocyt-aggregasjonen i terapeutiske doser, må behandling med antikoagulasjonsmidler ikke avbyttes. Dersom det er indisert, bør slik behandling vurderes hos pasienter med risiko for eller tidligere gjennomgått kardiovaskulær eller trombotisk sykdom. Oppfølging er viktig ved bruk hos eldre og pasienter med nedsatt nyre-, lever- eller hjertefunksjon. I kliniske studier utviklet noen artrosopasienter behandlet med rofecoxib, perforasjoner, ulcerasjoner eller blodninger (PUBs). Pasienter med PUB i anamnesen og pasienter eldre enn 65 år så ut til å ha høyere risiko for PUB. Uavhengig av PUBs økte risikoen for gastrointestinale symptomer ved doses over 25 mg. Ved vedvarende unormale leverfunksjonsverdier (tre ganger øvre normal grense) bør preparatet separeeres. Rofecoxib kan maskere feber. Anbefales ikke til kvinner som planlegger å bli gravide. Barn: Preparatet bør ikke brukes til barn da erfaring mangler.

Interaksjoner: Prothrombiniden bør følges nøyde når behandling med rofecoxib startes hos pasienter som bruker warfarin eller lignende substanser, p.g.a. mulig økning i prothrombinid på opp til 8%. Det er rapportert økning i International Normalized Ratio (INR) som ført til avbrudd i warfarinbehandling, og i noen tilfeller resultert i at den antikoagulerende effekten oppphørte, hos pasienter som fikk kliniske doser rofecoxib sammen med warfarin. I steady state hadde rofecoxib 50 mg en gang daglig ingen effekt på den trombocytaggregasjonshemmende effekten av en lav dose (81 mg en gang daglig) acetylsalicylsyre. Samtidig bruk av høye doser av acetylsalicylsyre eller andre NSAIDs bør unngås. I interaksjonsstudier har rofecoxib ikke vist noen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken for prednisolon eller orale antikonsepsjonsmidler (etylnoestradiol/noretindron 35/1). Kan gi beskjeden hemming av CYP1A2 og beskjeden induksjon av intestinal CYP3A4. Forsiktighet utvises ved samtidig bruk av legemidler som primært metaboliseres via CYP1A2 (f.eks. teofyllin, amitriptylin, tacrin og zileuton) og legemidler som er substrat av CYP3A4. Adekvat oppfølging av plasmakoncentrasjonen av teofyllin bør vurderes når behandling med rofecoxib startes eller endres hos pasienter som bruker teofyllin. Metabolisering av cytochrome P450 (CYP) når stoffer som induserer CYP er tilstede. Plasmakoncentrasjonen av rofecoxib reduseres ca. 50% ved samtidig bruk av rifampicin. Bruk av 25 mg dose bør vurderes når rofecoxib også sammen med substanser som induserer hepatisk metabolisme. Innslag av ketokonazol (som er en potent hemmer av CYP3A4), påvirket ikke farmakokinetikken for rofecoxib. Cimetidin og antacida hadde ingen klinisk relevant påvirkning påvirkning av farmakokinetikken for rofecoxib. Det er ikke observert interaksjon med digoksin. Se også Interaksjonsstabell i Felleskatalogen.

Graviditet og amming: **Graviditet:** Bruk av rofecoxib er kontraindisert i siste trimester av svangerskapet fordi rofecoxib, som andre preparater som hammer prostaglandinsyntesen, kan føre til nedsatt rie-aktivitet og prematur lukning av ductus arteriosus. (Se Kontraindikasjoner.) Bruk av rofecoxib hos gravide er ikke studert i adegavte og godt kontrollerte kliniske studier. Rofecoxib bør derfor ikke brukes i de to første trimestrene av svangerskapet med mindre de potensielle fordelene for pasienten oppveier den mulige risikoen for fosteret. Som for andre legemidler som hammer COX-2 anbefales ikke rofecoxib til kvinner som planlegger å bli gravide. **Amming:** Det er ikke kjent om rofecoxib utskilles i morsmelken hos mennesker. Rofecoxib skiller ut i melken hos rotter. Kvinner som bruker rofecoxib bør ikke amme (Se Kontraindikasjoner.)

Bivirkninger: **Hypprise (> 1/100):** Blod: Senkning av hematokrit. Gastrointestinale: Halsbrann, ubehag i epigastriet, diaré, kvalme, dyspepsi. Hud: Pruritus. Lever: Økning i ALAT og ASAT. Nevrologiske: Hodepine. Sirkulatoriske: Hypertension. Øvrige: Ødem/vækeretensjon, magesmerter, svimmelhet. **Mindre hypprise:** Blod: Nedgang i hemoglobin, erytrocyter og leukocyter. Gastrointestinale: Forstoppelse, sår i munnhulen, brekkninger, gassdannelse, oppblåst mage, sure oppstøt. Hud: Utsett, atopisk dermatitt. Hørsel: Tinnitus. Lever: Økning i alkaliske fosfataser. Luftveier: Dyspne. Metaboliske: Vektøkning. Muskel-skelettsystemet: Muskelkramper. Nevrologiske: Insomnia, sovnighet, vertigo. Psykiske: Depresjon, nedsatt mental klarhet/årvåkenhet. Urogenitale: Økning i BUN og serum kreatinin, proteinuri. Øvrige: Åsten/fretthet, brystsmerte. **Sjeldne (<1/1000):** Overfølsomhetsreaksjoner inkl. angio-ødem, urticaria, anafylaktiske reaksjoner. Følgende alvorlige bivirkninger har blitt rapportert i forbindelse med bruk av tradisjonelle NSAIDs og kan derfor ikke utelukkes for rofecoxib: nefrotoksisitet inkludert interstitiell nefritt, nefrotisk syndrom og nyresvikt; levertoksitet inkludert leversvikt og hepatitis; gastrointestinal toksisitet inkludert perforasjon, ulcerasjon og blodning; toksisitet relatert til hypervolumi inkludert hjertesvikt og venstre ventrikelsvikt; bivirkninger i slimhinne-hud og alvorlige hudreaksjoner.

Overdosering/Forgiftning: Enkeltdoser opp til 1000 mg og døser opp til 250mg/dag i 14 dager gir ingen signifikante symptomer på overdosering. Ved overdose igangsettes vanlige støttetiltak f.eks. fjerning av uabsorbert materiale fra mage/tarmkanalen, klinisk overvåkning og igangsetting av symptomatiskt behandling hvis nødvendig. Rofecoxib kan ikke dialyses ved hemodialyse. Det er ukjent om rofecoxib kan dialyses ved peritonealdialyse.

Egenskaper (farmakologiske): **Klassifisering:** Ikke-steroid antiinflammatorisk middel. Selektiv hammer av cyklo-oxigenase-2 (COX-2). **Virkningsmekanisme:** Rofecoxib hammer dannelsen av prostaglandiner ved å hamme COX-2 som påvirker av proinflammatoriske stimuli. COX-2 antas å ha hovedansvaret for syntesen av mediatorer for smerte, inflammasjon og feber. Ingen hamming av COX-1 i kliniske doser. Blodplatefunksjonen er oppvirket og prostaglandinenes beskyttende effekt på mageslimhinnen opprettholdes. Den kliniske effekten er sammenliknbar med de høyeste dosene av tradisjonelle NSAIDs. Hos pasienter med revmatoid artritt forte 25 mg rofecoxib en gang daglig til signifikant forbedring i sykdomsrelatert respons, inkludert vurdering av smerte og funksjonsdyktighet. Den gunstige effekten vedvarte i de 12 uker lange placebokontrollerte periode. Dosering med 50 mg en gang daglig ga ingen signifikant tilleggseffekt i forhold til dosering med 25 mg en gang daglig. Insidensen av gastrointestinale bivirkninger var signifikant lavere hos revmatoid artritt pasienter behandlet med rofecoxib 50 mg en gang daglig (to ganger anbefalt maksimal dose) enn hos pasienter behandlet med naproxen 500 mg to ganger daglig. **Absorpsjon:** Biotilgjengelighet ca. 93%. Ved "steady-state" (25 mg dose) er C_{max} 0,305 mikrog/ml, T_{max} ca. 2 timer og AUC_{0-48h} 3,87 mikrog·min/litter. Hos pasienter med moderat leverinsuffisians (Child-Pugh score 7-9) øker AUC med ca. 69%. Systemisk eksponering er ca. 30% større hos eldre. **Proteinbinding:** Ca. 85%. **Fordeling:** Distribusjonsvolum ca. 100 liter. **Halveringstid:** Ca. 17 timer. "Steady state" nås innen 4 dager med 25 mg en gang daglig. Akkumulasjonsratio ca. 1,7. Plasmaclearance ca. 120 ml/minutt for en 25 mg dose. **Metabolisme:** Hovedsakelig i lever. **Utskillelse:** Ca. 72% i urin og 14% i fæces.

Pakning og priser: **12,5 mg:** 98 stk enpac kr. 1156,90, 50 stk endos kr. 607,00, 28 stk enpac kr. 354,90, 7 stk enpac kr. 109,20, 30 stk HDPE boks kr. 377,80, 100 stk HDPE boks kr. 1 179,90. **25 mg:** 98 stk enpac kr. 1192,40, 50 stk endos kr. 625,10, 28 stk enpac kr. 365,10, 7 stk enpac kr. 111,80, 30 stk HDPE boks kr. 388,70, 100 stk HDPE boks kr. 1 216,10.

Oppdatert juli 2002

Felles for refusjon av coxiber på §9 er at minst ett av nedenforstående kriterier skal foreliggje:

- Pasienten har tidligere hatt et behandlingsstregende magesår eller annen alvorlig gastrointestinal bivirkning
- Pasienten behandles samtidig med steroider, DMARDs eller andre legemidler som klart øker risikoen for, eller alvorlighet av gastrointestinale bivirkninger
- Pasienten har betydelig nedsatt allmenntilstand

(genotypen), men ikkje kor mange som «får den» (fenotypen), og på toppen; kor mange av dei som får den, som får symptom eller komplikasjoner. Anslaga for penetrans (andenfenotype av alle med genotype) har variert frå 10–70%. Dette har stor betydning for prediksionsverdien av ein test. Ei ny befolkningsbasert studie av 41 000 personar i USA antydar no at penetransen er under 1%! Dersom dette vert stadfesta i andre populasjoner, bør vi gløyme gen-testen som mogeleg screeningundersøkelse for hemokromatose. Eller vi kan velje medikaliseringslösinga; screene alle og så følgje ein halv prosent av befolkninga (25 000 personar) med regelmessige blodprøver for å sjekke at dei ikkje har fått sjukdommen (sjansen er kanskje altså under 1%). Det kan det jo bli både fornøgde pasientar og trøng for fleire fastleggar av.

Steinar Hunskår

Litteratur

Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, Ho NJ, Gelbart T. Penetrance of 845G-A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. Lancet 2002; 359: 211-8.
Norsk hemokromatoseforbund. Hemokromatose – en medisinsk utfordring. Oslo: Norsk hemokromatoseforbund, 2001.
Wisloff F. Bruk av blod fra hemokromatosepasienter. Tidsskr Nor lægeforen 2001; 121: 1448.

Steinar Hunskår

(f. 1956) er professor i allmennmedisin ved Universitetet i Bergen og spesialist i allmennmedisin. Han er redaktør for boka «Allmennmedisin» som kom i 1997. Ved Seksjon for allmennmedisin har dei vektlagt klinisk epidemiologi, EBM og kritisk litteraturvurdering i undervisninga si, og Hunskår vil med ujamne mellomrom gi eksempler for lesarane av UTPOSTEN.

