

BLODPRØVER

i diagnostikk av reumatiske sykdommer

AV HANS-JACOB HAGA

Som reumatolog holdt jeg 4. mai et foredrag i Namsos Medisinske Forum om blodprøver ved diagnostikk av reumatiske sykdommer. Dette foredraget har almenpraktikere som målgruppe, og jeg er etterpå bedt om å lage et lite resymé for Utposten.

Reumatiske sykdommer regnes som noe diffuse og vanskelig både å diagnostisere og skille fra hverandre. Det finnes sjelden en enkel blodprøve som gir oss en sikker diagnose på reumatisk sykdom, og for de fleste av disse sykdommene finnes det kriterier som består av opptil ti punkter, hvorav vanligvis tre eller fire punkter skal være tilstede for å kunne stille diagnosen. Siden diagnostikken av reumatiske sykdommer er diffus og vanskelig, er det naturlig at reumatologene tar seg av denne oppgaven. Imidlertid vet vi at allmennpraktikere bruker en del immunologiske prøver i sin praksis, og min erfaring som reumatolog er at man legger for stor vekt på resultatene av slike prøver når det gjelder diagnostikk og henvisning til spesialist. Jeg vil derfor med et kritisk blikk gjennomgå de mest benyttede prøvene og informere om nytten av disse i almenpraksis.

1. Reumatoid faktor (RF, Waalers prøve) er et autoantistoff mot Fc-delen av IgG. Den mest benyttede RF er av IgM-type. RF finnes hos tre til fem prosent av normalbefolkningen, og er mer vanlig i høy alder. RF kan påvises forbigående ved virusinfeksjoner, kroniske infeksjoner, etter strålebehandling, og dessuten er den ofte påvisbar ved reumatoid artritt, Systemisk lupus erytematosus, Sjögrens syndrom, cryoglobulinemi og sklerodermi.

Ved reumatoid artritt finner man ved sykdomsdebut at ca 30 prosent har positiv reumafaktor, men etterhvert blir flere positive slik at man tilslutt har ca 80 prosent positivitet ved denne sykdommen. Positiv reumatoid faktor ved reumatoid artritt indikerer alvorlig sykdom med øket risiko for komplikasjoner.

KONKLUSJON

RF er en uspesifikk test som er uegnet til screening med tanke på reumatisk sykdom. Ved artritt (hovne og ømme ledd) derimot bør den taes fordi den har diagnostisk og prognostisk betydning for reumatoid artritt.



Hans-Jacob Haga

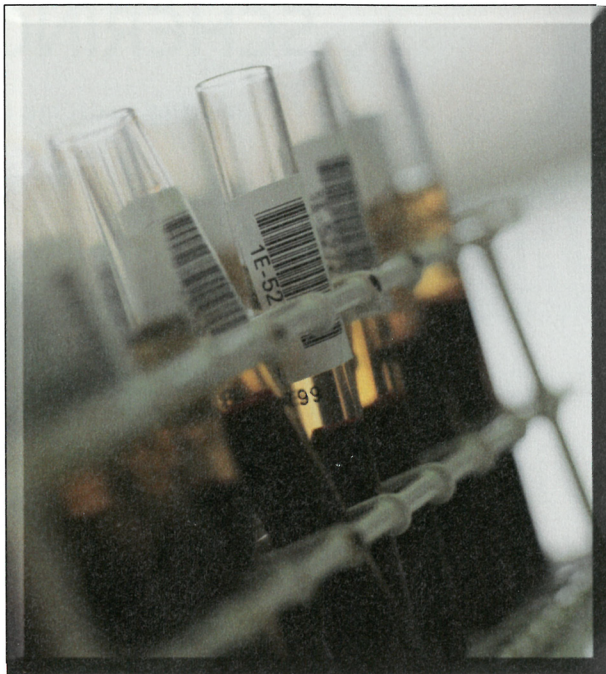
Professor i reumatologi ved universitetet i Tromsø 1992–94, Universitetet i Bergen 1996–2000, Universitetet i Oslo 2001–2003. Fra 2003 Overlege ved Sydvestjysk sykehus. President Nordisk reumatologisk selskap 1992–94, leder Norsk reumatologisk forening 1992–96. Tildelt RiT's kvalitetspris 1993, Legeforeningens kvalitetspris 1995.

2. ANA (antinukleært antistoff) er en gruppe autoantistoffer rettet mot antigener i cellekjernen. Positiv ANA ser man med økende hyppighet med økende alder, og hos gamle på sykehjem kan man påvise positiv ANA hos opptil 15 prosent. Positiv ANA ser man ved Systemisk lupus erytematosus (95 prosent av pasientene), Sklerodermi (97 prosent), Sjögrens syndrom (80 prosent), MCTD (93 prosent), myositt (78 prosent), og reumatoid artritt (40 prosent). En rekke alminnelige medikamenter kan også indusere en positiv ANA (antirheumatika, antibiotika, antiaritmika etc. – se Felleskatalogen). Forbigående forhøyet ANA kan man også se ved infeksjoner og maligne sykdommer. Ved forhøyet ANA hos unge kvinner som bruker p-piller skal man vurdere utvikling av Systemisk lupus erytematosus.

Når de fleste laboratorier påviser positiv ANA, går de videre for evt. å kunne påvise undergrupper av ANA. Undergrupper kan være anti-RNP (diagnostisk for MCTD), anti-SM (diagnostisk for SLE), Anti-SSA/SSB (finnes ved Sjögrens syndrom og SLE), Anti-SCL 70 og anti-centromer antistoff (begge sees ved sklerodermi), anti-DNA (diagnostisk for SLE).

KONKLUSJON

ANA er ofte positiv hos eldre mennesker uten at det er assosiert med reumatisk sykdom. Positiv ANA hos helt unge kvinner er ofte assosiert med reumatisk sykdom, spesielt Systemisk lupus erytematosus. ANA er uspesifikk, og ved positiv ANA skal man se nærmere på medikamenter som kan indusere en positiv ANA. Selv om ANA altså er en uspesifikk test, vil positivt svar på undergrupper være av stor diagnostisk betydning. Positive undergrupper bør føre til henvisning til reumatolog for videre utredning.



3. HLA B27 er vevstypen som finnes hos 95 prosent av pasienter med Bechterevs sykdom. Denne vevstypen finnes hos mer enn fem prosent av befolkningen, og er mest almindelig i Finnmark. Grovt regnet vil kun ti prosent av alle som har denne vevstypen utvikle Bechterevs sykdom. Den inngår derfor ikke i internasjonale kriterier for diagnostikk av Mb. Bechterev av samme grunn.

KONKLUSJON

Uegnet for screening av ryggsmarter med tanke på Mb. Bechterev. Denne diagnosen stilles ved rtg ileosacralledd (evt. MR).

4. SR og CRP og Hgb

Ved inflammatoriske reumatiske sykdommer påvises ofte samtidig høy SR og CRP. Ved SLE og Sjögrens syndrom påvises ofte diskrepans ved at SR kan være høy, og CRP normal. Ved inflammatoriske reumatiske tilstander påvises ofte anemi i aktive faser, og ved behandlingen av sykdommen stiger ofte Hgb. Med mindre det foreligger jernmangel har det ingen hensikt å gi jerntilskudd. En effektiv behandling av grunnsykdommen vil få Hgb til å stige.

Generelt: Muskel- og leddplager er vanlig ved en rekke sykdommer slik som hormonelle tilstander, forhøyet kolesterol, psoriasis, hemocromatose, hepatit, ulcerøs colit og Mb. Crohn. Vær spesielt oppmerksom på at muskel-leddplager kan komme lang tid før det er klinisk manifest thyroideasykdom.

Hvilke prøver anbefales ved *uspesifikke reumatiske tilstander uten artritt*: Hgb, SR, CRP, leukocyter, trombocyter, thyroideastatus, ANA, kolesterol og triglycider, leverprøver. *Ved artritt*: Samme prøver pluss RF.

Evt. spørsmål og kommentarer kan rettes til:
HJH@Ribeamt.dk

C Lyrica Pfizer

Antiepileptikum.
T **KAPSLER, harde 25 mg, 75 mg, 150 mg, 225 mg og 300 mg:** Hver kapsel inneh.: Pregabalin 25 mg, resp. 75 mg, 150 mg, 225 mg og 300 mg, laktosemonohydrat, hjelpestoffer. Fargestoff: Jernoksid (E172), titandisoksid (E 171).

Indikasjoner: Perifer nevropatisk smerte hos voksne. Tilleggsbehandling ved epilepsi hos voksne med partielle anfall med eller uten sekundær generalisering. Behandling av generalisert angstlidelse hos voksne.
Dosering: Doseområdet er 150-600 mg daglig fordelt på 2 eller 3 doser. Tas med eller uten mat. Nevropatisk smerte: Startdose er 150 mg pr. dag. Basert på pasientens individuelle respons og tolerabilitet kan dosen økes til 300 mg pr. dag etter 3-7 dager. Etter ytterligere en uke kan dosen økes til en maksimaldose på 600 mg pr. dag. Epilepsi: Startdose er 150 mg pr. dag. Basert på pasientens individuelle respons og tolerabilitet kan dosen økes til 300 mg pr. dag etter en uke. Etter ytterligere en uke kan dosen økes til en maksimaldose på 600 mg pr. dag. Generalisert angstlidelse: 150-600 mg daglig fordelt på 2 eller 3 doser. Startdose 150 mg daglig. Basert på pasientens individuelle respons og tolerabilitet kan dosen økes til 300 mg daglig etter en uke. Etter ytterligere en uke kan dosen økes til 450 mg daglig. Maksimaldose på 600 mg daglig gis etter ytterligere en uke. Behovet for behandling bør vurderes jevnlig. Ved seponering anbefales gradvis nedtrapping over minst 1 uke uavhengig av indikasjon. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon/hemodialysepasienter: Dosejustering er nødvendig. Dosereduksjon individualiseres i henhold til kreatininclearance (CLcr), som angitt i tabellen. Kreatininclearance kan regnes ut fra serumkreatinin (µmol/liter) etter følgende formel: $CLcr(m/min) = 1,23 \times (140 - \text{alder} (\text{år})) \times \text{kroppsvekt (kg)} / \text{serumkreatinin} (\mu\text{mol/liter})$. For kvinnelige pasienter multipliseres denne brøken med 0,85.

Kreatininclearance (CLcr)(ml/min)	Total daglig dose pregabalin *		Doseringsregime
	Startdose (mg/dag)	Maksimaldose (mg/dag)	
≥ 60	150	600	2 eller 3 ganger daglig
30 - <60	75	300	2 eller 3 ganger daglig
≥ 15 - <30	25 - 50	150	1 eller 2 ganger daglig
< 15	25	75	1 gang daglig
Supplerende dose etter hemodialyse (mg)			
	25	100	enkeltdose**

*Total daglig dose (mg/dag) skal deles opp som indikert for doseringsregimet for å gi mg/dose.

**Supplerende dose gis som enkeltdose.

Barn og ungdom (12-17 år): Sikkerhet og effekt er ikke klarlagt. Bruk til barn og ungdom anbefales ikke.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for innholdsstoffene.

Forsiktighetsregler: Pasienter med sjeldne arvelige lidelser som galaktoseintoleranse, glukose-galaktosemalabsorpsjon eller med en spesiell form for arvelig laktasemangel (lappisk laktasemangel) bør ikke ta dette legemidlet. Justering av hypoglykemisk behandling kan være nødvendig hos diabetespasienter som får vektøkning under pregabalinbehandling. Kan gi svimmelhet og søvnighet, noe som kan øke forekomsten av skade ved uhell (fall) hos eldre, og påvirke reaksjonsevnen. Pasienter bør utvise forsiktighet ved bl.a. bilkjøring. Pregabalin som monoterapi ved partiell epilepsi etter oppnådd anfallskontroll er ikke tilstrekkelig dokumentert. Ved avslutning av kort- og langtidsbehandling er det observert seponeringssymptomer hos enkelte pasienter (insomni, hodepine, kvalme, diaré, influensasymptomer, nervøsitet, depresjon, smerte, svetting, svimmelhet). Pasienten skal informeres om dette ved behandlingsstart.

Interaksjoner: Additiv påvirkning av kognitive funksjoner og funksjoner på store bevegelser forårsaket av oksykodon, kan potensere effekten av etanol og lorazepam, men gir ingen effekt på respirasjonen. Det er ikke sett noen farmakokinetiske interaksjoner mellom pregabalin og fenytoin, karbamazepin, valproinsyre, lamotrigin, gabapentin, lorazepam, oksykodon eller etanol. Kan tas sammen med perorale antikonseptivmidler.
Graviditet/Amning: Overgang i placenta: Da erfaring fra gravide er begrenset, skal pregabalin bare gis til gravide hvis fordelene for moren oppveier en mulig risiko for fosteret. Resultater fra dyreforsøk har vist reproduksjonstoksiske effekter ved eksponering over anbefalt human eksponering, dette indikerer en mulig risiko for humane fosterskader. Adekvat prevensjon må brukes av kvinner i fertil alder. Overgang i morsmelk: Ukjent. Pregabalin skilles imidlertid ut i melk hos rotter. Det kan ikke utelukkes at barn som ammes påvirkes. Skal derfor ikke brukes under amming.

Bivirkninger: Bivirkningene er oftest milde til moderate. Svært hyppige: Søvnighet og svimmelhet. Hyppige (>1/100): Gastrointestinale: Økt appetitt, munntørhet, forstoppelse, oppkast, flatulens. Hørsel: Vertigo. Psykiske: Eufori, forvirring, redusert libido, irritabilitet. Sentralnervesystemet: Ataksi, oppmerksomhetsproblemer, koordinasjonsproblemer, hukommelsessvanser, tremor, dysartri, parestesier. Syn: Dobbeltsyn, sløret syn. Urogenitale: Erekttil dysfunksjon. Øvrige: Utmattelse, perifer ødem, følelse av å være full, ødem, unormal gane, vektøkning. Mindre hyppige: Gastrointestinale: Anoreksi. Abdominal distensjon, hypersekresjon av spytt, gastroesofageal reflukssykdom, oral hypoestesi. Hud: Svette, papuløst hudutslett. Lufteveier: Dyspné, tørrhet i nesen. Muskel-skjelettsystemet: Muskelsammentrekninger, hevelse i ledd, muskelkramper, myalgi, artalgi, ryggsmarter, smerter i lemmene, muskelstivhet. Psykiske: Depersonalisering, anorgasmi, rastløshet, depresjon, agitasjon, humørsvingninger, forverring av søvnsløshet, redusert stemningsleie, problemer med å finne ord, hallusinasjoner, unormale drømmer, økt libido, panikkanfall, apati. Sentralnervesystemet: Kognitive forstyrrelser, hypoestesi, synsforstyrrelser, nystagmus, talevansker, myoklonus, hyporefleksi, dyskinesi, psykomotorisk hyperaktivitet, postural svimmelhet, hyperestesi, ageusi, brennende følelse, intensjonstremor, stupor, synkope, hukommelsestap. Sirkulatoriske: Takykardi, rødme, hetetokter. Syn: Synsforstyrrelser, tørre øyne, hovne øyne, tåkesyn, øyesmerter, synstretning, økt tåreproduksjon. Urogenitale: Dysuri, urininkontinens, forsinket ejakulasjon, seksuell dysfunksjon. Øvrige: Asteni, fall, tørste, tett bryst, forhøyet alaninaminotransferase, forhøyet kreatinfosfokinase i blod, forhøyet aspartataminotransferase, redusert plattetall. Sjeldne (<1/1000): Blod: Nøytropeni. Gastrointestinale: Hypoglykemi. Asцитis, dysfagi, pankreatitt. Hud: Kaldsvette, urticaria. Muskel-skjelettsystemet: Cervikalspasmer, nakkesmerter, rabdomyolyse. Hørsel: Hyperakusi. Lufteveier: Nasofaryngitt, hoste, nesetetthet, neseblødning, rhinitt, snorking, tett hals. Psykiske: Manglende hemninger, økt stemningsleie. Sentralnervesystemet: Hypokinesi, parosmi, dysgrafi. Syn: Fotopsi, øyerritasjon, mydriasi, oscillopsi, endret dybdesyn, perifer synstap, skjelning, synsklarhet. Sirkulatoriske: 1. grads atrioventrikulært blokk, sinusakykardi, sinusarytmi, sinusbradykardi, hypotensjon, kalde hender og føtter, hypertensjon. Urogenital: Oliguri, nyresvikt, amenoré, brystsmarter, utskillelse av væske fra brystene, dysmenoré, brysthypertrofi. Øvrige: Pyreksi, rigor, anasarca, anksitsødem, hoven tungen, forverret smerte, forhøyet blodglukose, forhøyet kreatinin i blodet, redusert kalium i blodet, vektreduksjon, redusert antall hvite blodlegemer.

Overdosering/Forgiftning: Ved overdoser opp til 15 g ble det ikke rapportert uventede bivirkninger. Behandling av pregabalinoverdose bør omfatte generell støttende behandling og kan omfatte hemodialyse om nødvendig.

Egenskaper: Klassifisering: Pregabalin (S-aminometyl-5-metylheksaninsyre) har strukturell likhet med neurotransmitteren GABA (gamma-aminosmørsyre). Virkningsmekanisme: Pregabalin bindes til en subenhet (α2-d-protein) på spenningskontrollerte kalsiumkanaler i sentralnervesystemet. Absorpsjon: Rask i fastende tilstand, maks. plasmakonsentrasjon innen 1 time etter administrering av enkel eller gjentatt dose. Administrering av pregabalin med mat reduserer Cmax med omtrent 25-30% og forsinket Tmax med omtrent 2,5 timer, men mat har likevel ingen klinisk signifikant effekt på graden av pregabalinsabsorpsjon. Biotilgjengelighet: ~90%, uavhengig av dose. «Steady state» oppnås innen 24-48 timer. Proteinbinding: Pregabalin bindes ikke til plasmaproteiner. Fordeling: Tilsynelatende distribusjonsvolum etter peroral administrering: Ca. 0,56 liter/kg. Halveringstid: 6,3 timer, men sikkerhet og effekt er lik for dosering 2 eller 3 ganger daglig. Plasmaclearance og renal clearance er direkte proporsjonal med kreatininclearance. Metabolisme: Ubetydelig. Ingen indikasjon på racemisering av pregabalin S-enantiomer til R-enantiomeren. Utskillelse: Uforandret via nyrene. Hos eldre pasienter og pasienter med nedsatt nyrefunksjon avtar utskillelseshastigheten direkte proporsjonalt med kreatininclearance.

Pakninger og priser: 25 mg: Enpac: 96 stk. kr 219,10. 75 mg: Enpac: 14 stk. kr 147,70, 56 stk. kr 485,80. 150 mg: Enpac: 14 stk. kr 208,10, 56 stk. kr 734,50. 225 mg: Enpac: 56 stk. kr 870,70. 300 mg: Enpac: 56 stk. kr 1006,90. **Sist endret:** 13.07.2006

Referanser:

1. Historien er ikke en virkelig pasientkasus, men bygget på opplevelser en pasient med nevropatisk smerte kan oppleve.
2. International Association for the Study of Pain. IASP Pain Terminology www.iasp-pain.org <http://www.iasp-pain.org>
3. Meyer-Rosberg K, et al. Peripheral Neuropathic pain a multidimensional burden for patients. Eur J Pain 2001;5:379-89
4. Nicholson B, et al. Comorbidities in Neuropathic pain. Pain Medicine 2004;5:519-27
5. Rattiningslinjer for smertebehandling i Norge. Godkjent av den norske lægefaglige sentralstyre. 28.10.2003
6. Preparatomtaler
7. Sabatowski R et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with PHN. Pain 109:2002:89-97
8. Dworkin RH et al. Pregabalin for the treatment of PHN. A randomized, placebo-controlled trial. Neurology 2002;60:1274-1283
9. Ven Sveinert et al. J Pain 2004;5 Suppl. 1:58
10. Richter et al. Relief of painful peripheral neuropathy with pregabalin: A randomized, placebo-controlled study. T J Pain 2005;6(4):253-260
11. Lesser et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled trial. Neurology 2004;63:104-10
12. Rosenstock et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. Pain 110:2004:628-38
13. French et al. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. Neurology 2003;60:1631-37



Partner for bedre helse