

Behandling av friske — en syk idé?

Referat av møte på filosofisk poliklinikk, Bergen 11. april 2007

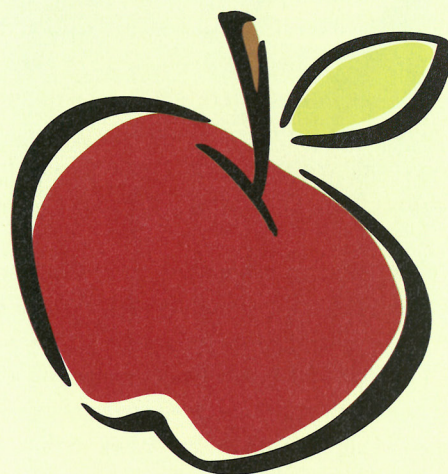
AV GUNHILD FELDE

Et av de mest aktuelle og heftig debaterte temaer i allmennmedisinen for tiden er den såkalte risikomedisinen. I hvor stor grad skal vi i vårt daglige arbeid jakte på og intervenere overfor personer med forhøyet risiko for framtidig sykdom? Det kan dreie seg om alvorlig sykdom som de fleste helst vil unngå å få, men til hvilken pris? Mer og mer av vår tid som leger går med til å behandle friske personer med medisiner som i noen tilfeller kan hindre en sykdom som mest sannsynlig ikke hadde rammet pasienten uansett. Utposten har ved flere anledninger tatt opp temaet, blant annet i Irene Hetleviks artikkel om Signe Skred i nr 7/2005. I nr 6/2006 var screening av friske et tema, og debatten omkring diabetesgenstudien, der mange friske barn med genetisk risiko for diabetes blir fulgt opp med jevnlig prøver i mange år, er et annet tilskudd til diskusjonen. Utposten behandlet dette temaet i nr 4/07.

Filosofisk poliklinikk i Bergen hadde våren –07 en serie med foredrag og påfølgende diskusjoner rundt temaet risikomedisin. På april møtet var det duket for en aldri så liten duell mellom professor i allmennmedisin ved NTNU, Irene Hetlevik og professor og avdelingssjef ved hjerteavdelingen på Haukeland Universitetssykehus, Jan Erik Nordrehaug, som holdt en forberedt opposisjon til Hetleviks innlegg. Her følger et referat av hver av disse kapasitetenes innlegg, og deretter litt fra diskusjonen etterpå.

Irene Hetlevik holdt hovedinnlegget. Hun har forsket på hvordan retningslinjer for kardiovaskulær forebygging i allmennpraksis blir utformet, hvorfor de i liten grad blir tatt til følge av legene, og hva slags konsekvenser det ville ha om de ulike retningslinjene faktisk ble tatt til følge. Hun har beskjeftiget seg med hvordan vi kan skape en bærekraftig medisin hvis vi samtidig skal gjøre «alt som er mulig» innenfor et stort antall sykdommer og helseplager.

Irene Hetlevik tok utgangspunkt i en firefelts tabell som beskriver de forskjellige pasientkategoriene vi møter i allmennpraksis. Den ene aksene beskriver pasientens opplevelse av enten helse eller uhelse, den andre aksene legens/medisinens beskrivelse av pasienten utfra objektive funn eller mangel på funn.



Det er kategorien øverst til venstre, altså der pasienten opplever seg frisk, men der det blir gjort funn som for eksempel høyt blodtrykk, Hetlevik beskjeftiger seg med videre i sitt innlegg. Denne pasienten får påvist en helserisiko og gjøres til en pasient. Hun bemerket innledningsvis at det på slutten av 1960-tallet var under 1000 artikler med ordet risiko som inngangsport ved søk i litteraturen. Tilsvarende tall på 1990-tallet var over 250 000.

Epidemiologisk forskning skal finne faktorer i kroppen som kan si noe om framtidig risiko for sykdom, for eksempel blodtrykk, kolesterol eller gener. Annen type forskning må finne metoder til å utsette død, eller for prognoseforbedrende behandling. Forskningen må så implementeres på befolkningen. Allmennlegene har ansvaret for den ene av disse prognoseforbedrende metodene samfunnet kan anvende, kalt høyrisikostrategi.

Kliniske retningslinjer er kunnskap satt sammen slik at allmennlegene kan bruke det. Effekt omdannes til effektivitet. Hetlevik gikk videre inn på vanskelighetene som viser seg når retningslinjene skal taes i bruk. Hun påpekte at alle er enig i at dette er vanskelig, men at en allikevel har kjørt videre på samme spor. Ofte hevdes det at det er allmennlegene som ikke gjør jobben sin. Hetlevik hevdet at kunnskapen ikke er implementerbar fordi den ikke er sann nok i kliniske situasjoner, selv om den, metodologisk sett, er aldri så sann.

Hun tok deretter *hypertensjon* som eksempel på en risikofaktor som brukes i stor stil i helsetjenesten. Til å begynne med brukte en begrepet malign hypertensjon ved svært høyt blodtrykk med stor dødelighet. Det ble brukt medikamenter med store bivirkninger, men dette var akseptert p.g.a. den høye dødeligheten. På 1960-tallet kom det nye og bedre blodtrykksmedisiner med bedre toleranse, og grensene for normalt blodtrykk ble etter hvert senket, og flere ble behandlet. Hetlevik påpekte at risikoen ved blodtrykk øker fra de helt lave verdiene. Altså kan all tensjon dermed egentlig betraktes som hyper, selv om det er en eksponentiell økning (risikoen øker fortere ved høyere verdier). Det finnes altså ikke noe bestemt nivå der risikoen begynner å øke. Grensen som WHO har satt, gjør at seks av ti nordmenn over 40 år har en hypertensjonsdiagnose.

Kolesterol som risikofaktor kom raskt etter. Da Statens legemiddelkontroll i 1995 sendte ut nye anbefalinger til norske allmennleger, økte risikantpopulasjonen over natta fra 250 000 til 1 million. Når anbefalt kolesterolgrense senere er flyttet ned til fem, betyr det at 90 prosent av alle 50-åringer og 50 prosent av alle 25-åringer har for høy verdi.

For at allmennlegene skulle kunne tilby en klokke time hvert år med formål å redusere denne definerte risikoen, trengtes plutselig 600 nye allmennlegeårverk.

I allmennmedisinen har vi behov for å kunne frikjenne pasienten, si at alt ser fint ut, og at pasienten kan gå videre i livet som hun pleier.

Hetlevik kom deretter inn på hvor betydningsfull definisjonsmakten er. Ingen makt er bedre legitimert, og mer effektiv, enn den som framstår som godhet. Medisinen gir seg selv et mandat til å være hjelpere for storparten av befolkningen ved at de definerer $\frac{3}{4}$ av friske voksne som pasienter i kraft av to risikofaktorer for en risikotilstand. Det minste problemet med dette er det praktiske med å følge opp disse pasientene. Hovedproblemet, ifølge Hetlevik, er den manglende etiske refleksjon innen denne formen for kunnskapsproduksjon. En kunnskapsproduksjon, som når en kikker nøyere på den, kan framstå som en teoretisk kortslutning, der definisjonen gjør det uvanlig å være normal, vanlig å være unormal. En unormalitet helsetjenesten gir seg selv en jobb med å rette opp. Pasientene tilbys kontroller de vanskelig kan si nei til, de risikerer å få en diagnose de ikke fortjener, og bli unødig hjelpeløse. Egenomsorgsevnen kan bli ødelagt. Kunnskap om risikofaktorer øker og rammer alle. Alder er et ikke-tema i dette bildet. Medisinsk forskning bidrar til å gjøre alder til sykdom og eldre til gjenstand for multipl teknologianvendelse i forebyggende hensikt.

Sykdom og død kan utsettes hos noen, men ikke forebygges, ifølge Hetlevik. En forutsetning hvis dette skal skje vitenskapelig, er at allmennlegene utfører det praktiske arbeidet like nøyaktig som i de kliniske studiene som har dokumentert en behandlingseffekt. En forutsetning er også at polyfarmasi ikke medfører komplikasjoner som kan nøytralisere en effekt eller sågar forverre prognosen. Hvert medikament er jo i studiene undersøkt for seg. Hvis vi ser på blodtrykksbehandling, må 200 gamle pasienter behandles i fem år for å «redde» fem hjerneinfarkt og fem koronare hendelser. Hvis vi gjør det samme med 200 middelaldrende pasienter vil vi «redde» to hjerneinfarkt og en koronar hendelse. For disse vil altså 197 pasienter behandles i fem år uten noen gevinst, kanskje med bivirkninger. For kolesterolbehandling spares ett dødsfall og to hjerneinfarkt ved å behandle 200 pasienter.

Hetlevik påpekte at hypertensjon og kolesterol allikevel er av de risikofaktorene for sykdom som har best dokumentasjon. Hun viste for eksempel til at årelatning som behandling ved høye jernlagre må ansees som en rent kosmetisk behandling som kun får ferritin til å gå ned. Behandling av høyt homocysteinnivå med D-vitamin er et annet eksempel. Som mange vet, har det vist seg at denne behandlingen ikke reduserer hjerte-kardødelighet, men heller øker denne, selv om homocysteinnivået går ned.

Allmennlegene kan med risikomedisinen bli fragmentbehandle, ifølge Hetlevik. Hvis vi skal ta forebyggingen alvorlig, blir det lite tid igjen til det pasienten selv opplever å feile. Hvordan har medisinen kunnet utvikle seg slik? Dette handler om forskningen, sa Hetlevik. Media og farmasøytisk industri driver forretning med de regler som der gjelder. Men de har kunnet stikke hånda inn i en hanske som er formet av et vitenskapssyn som fremmer dette fragmenterte syn på mennesket, hevdet hun videre. Forskningen betrakter også fragmentene adskilt fra mennesket, og resultatene brukes så på et antatt gjennomsnittsmenneske, både hvordan målte verdier skal vektlegges, og hvordan de skal behandles. Dette blir en idealisert menneskekropp, en kropp hvor intet menneske bor. Men ingen lege møter slike kropp, mente Irene Hetlevik, og la til at den moderne medisinen har fjernet seg fra det levende mennesket, og påberopt seg en verdinøytral posisjon som leverandør av valid, metodisk riktig frambragt informasjon. Den samme akademiske medisinen drøfter i mindre grad hvilken virkelighet de er med på å skape, og overlater til politikerne og medisinske praktikere å ta ansvar for kunnskaps anvendelse, sa hun.

Er så behandling av friske en syk ide? Hetlevik svarer i hovedsak ja.

Jan Erik Nordrehaug tok utgangspunkt i at hjerte-karsykdom medfører høy dødelighet, og fortsatt er folkesykdom nummer en. Han tok tak i tallene Hetlevik la fram som viste at vi ved intervensjon redder tre av 200 ved statinbehandling av høyt kolesterol. Han tok salen med på å multiplisere tallet med 100, og påpeker da at vi med 20 000 behandlede pasienter vil redde 300. Det er store tall som gjør større inntrykk.

Blant 13–19-åringer har 17 prosent begynnende hjerte-karsykdom, hevdet han. Dette øker etter hvert, og over 50 års alder har svært mange fortykkelse av karveggen. Han minnet om at hjerte-karsykdom er en dramatisk sykdom der pasienten ofte ikke merker noen symptomer før et hjerteinfarkt. Med god intervensjon, både behandling og forebygging, er den dystre utviklingen fra 70-tallet med økt dødelighet hos menn, snudd, sa han.

Vi kan behandle symptomene når de oppstår, men dette er ikke godt nok, hevdet Nordrehaug, som mente at vi må finne markører og forebygge hos de friske. Vi må vite noe om fem-og ti-årsprognosen, og utfra dette ta stilling til hvor stor risiko vi kan godta. Han snakket om «kloke koner og menn» som noen vi har bruk for i diagnostikken, mens han i behandlingen mente at vi kun måtte bruke EBM, matematikk og statistikk.

Nordrehaug viste til 1960-tallet, da helsevesenet lot risikantene for hjertesykdom være i fred. Dette gikk ikke bra, og det viser, ifølge Nordrehaug, at risikantene må «piskes og plages litt». Han mente også at det var kraftig overdrevet når noen hevdet at folk ble nervøse av å vite sin risiko for sykdom. Han hevdet, utfra egen erfaring, at pasienter generelt var rolige og ofte påfallende upåvirket selv om de lå i sykesengen med nyoppstått hjertesykdom.

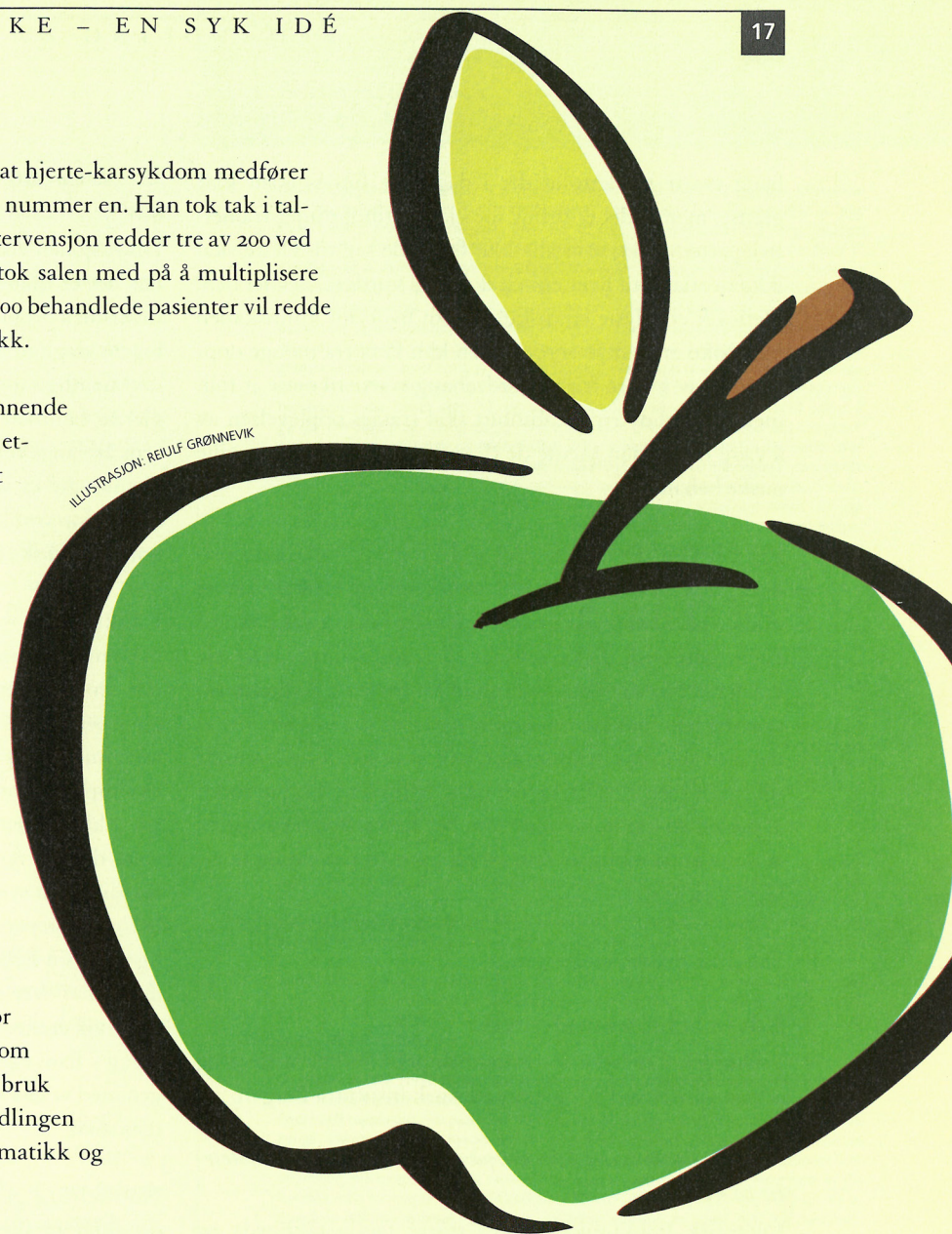
Nordrehaugs konklusjon i sitt innlegg var at personer med forhøyet risikoskåre ikke er friske. Intervensjon er naturlig og nødvendig, og behandlingen skal være nyttig og kostnadseffektiv. Han framhevet også avslutningsvis at alt vi gjør må være evidence-basert, og mente at det var uverdig å sitte på hvert sitt kontor og vurdere behandling individuelt. Retningslinjer må fastsettes av myndighetene.

I diskusjonen etterpå poengterte først Hetlevik at dette er snakk om allmennmedisinske pasienter, ikke sykehuspasienter som i utgangspunktet ikke er friske. Som svar på

Nordrehaugs betoning av EBM svarte hun at retningslinjene er EBM-baserte, og at det også er laget EBM-baserte implementeringsstrategier for å få det til å virke. Allikevel virker det ikke, selv der det er forsøkt etter alle kunstens regler. Hvorfor? spurte Hetlevik. Det Nordrehaug anbefaler, har vært sagt og forsøkt så mange ganger før uten at det er vist å virke, hevdet hun.

Fra salen fikk Hetlevik spørsmål om hva hun selv gjør i sin praksis i forhold til behandling av risikanter. På dette svarte hun at hun, som andre allmennleger, forsøkte å fortelle pasienter at de skal leve sunt. Når hun erfarer at dette ikke virker, behandler hun med medisiner, men følger ikke behandlingsmålene fordi de nærmest er uoppnåelige uten at en skal drive massiv behandling av en enkelt risikofaktor. «Jeg jenker det til», var hennes svar.

Fra salen kom det også spørsmål til de to duellantene om hvor de syntes grensa for intervensjon skulle gå. Nordre-



haug svarte til dette at det i dag ikke finnes noen klar grense, men at det er behov for klare retningslinjer fra helsedepartementet, som alle kan forholde seg til. Dette skal ikke overlates til hver enkelt doktor å vurdere, hevdet han. Hetlevik etterlyste en diskusjon om hvorvidt kunnskapen om risiko er så mye verdt at den kan få ta fra mange opplevelsen av å være frisk. Nordrehaug svarte til dette at folk med en skyhøy risiko absolutt skal frataes opplevelsen av å være frisk. Han mente de fleste i denne situasjonen ville ønske behandling.

Fra salen ble det også hevdet at det har gått inflasjon i risikobegrepet. Det trengs EBM, men samtidig bruker vi store midler på å behandle grupper der det faktisk ikke er vist noen nytteverdi, f.eks. statiner til friske kvinner. Det ble hevdet at Nordrehaug bastant utbasunerte en godhetsposisjon der han snakker om å gjøre nytte, og der han betoner at dette er alvorlige sykdommer, slik at behandling framstår som godt i seg selv. En savner oppi dette en refleksjon rundt at pasienten har en stemme som bør høres. Synes pasienten at dette er så viktig at hun vil bli gjort til pasient og ta tabletter på livstid?

Slik gikk debatten i Bergen...

Edvin Schei kommenterer

Edvin Schei er leder for Filosofisk poliklinikk, fastlege og seksjonsleder ved Allmennmedisinsk institutt i Bergen.

Hvorfor valgte dere å fokusere på dette temaet i vårens møteserie på FP?

Filosofisk Poliklinikk ønsker større faglig takhøyde og skjerpet selvkritikk i medisinen. Skal helsevesenet fortjene og bevare sin plass som betrodd hjelpere, må vi unngå skråsikkerhet og faglige overforenklinger. Det er pasienten – folk flest – som betaler prisen for våre feilvurderinger, enten vi gjør for lite eller for mye i den gode saks tjeneste.

Risikodebatten er svært viktig, både fordi den påvirker bruken av enorme medisinske ressurser, den griper inn i hele samfunnets tenkning om menneskelig eksistens, og den tvinger oss til å erkjenne hull i kunnskapsgrunlaget og blinde flekker i det faglige synsfeltet. Store mengder «korrekte» fakta kan ikke alene løse problemene, fordi det alltid er usikkert hva fakta betyr, og hva de bør få bety. Medisinen mangler gode måter å håndtere at viten skaper uvitenhet og nye spørsmål. Vi innbiller oss at kunnskap frembringer definitive avklaringer. Men det kan være omvendt – mange problemer er *divergente* – de blir mer komplekse jo mer vi vet om dem. Da kreves det *samarbeid, ydmykhet og dømmekraft* for å gjøre kloke valg, og det er her åpen debatt kan være til nytte.

Hvordan vil du oppsummere Hetleviks og Nordrehaugs diskusjon?

Diskusjonen viste hvor lett det er å snakke forbi hverandre når det er mange viktige temaer og aspekter innbakt i et medisinsk problemfelt, slik det er i risikodebatten. Kardiologens daglige erfaringer med alvorlig syke og ofte dypt takknemlige mennesker som reddes av høyteknologi blir gjerne rammen for hans refleksjoner. Allmennmedisinerens årelange relasjoner til hele spekteret av folks helseproblemer gir et annet utsiktspunkt. Begge parter kan bli blinde for sannheten i den andres erfaringer – det minner om den indiske fabelen om de ti vise menn og elefanten.

I diskusjonen – som var både munter og dannet – kunne man merke tendenser til svart-hvitt-tenkning og «skjønner-du-ikke-dette-engang» fra begge parter. Debatten gjenspeilte også maktforholdene i faget: Den kritiske allmennmedisinske røsten, væpnet med vitenskapsteori, gode eksempler og lange resonnementer, fremsto mest som en irritert klegg, irritert, bekymret og frustrert over å måtte forvalte dårlige retningslinjer vedtatt blant superspesialister. Kardiologen syntes ganske ubekymret og faderlig der han la frem sine personlige erfaringer, sin omsorg for de alvorlig syke, sin EBM, og sin overbevisning om at alt vil bli bra dersom vi overlater til spesialistene å vite best. En trøst for Hetlevik er at selveste Sokrates pleide å se på seg selv som en klegg – hans egendefinerte rolle var å bite de mektige i leggen med vriene spørsmål for å vekke dem fra selvtilfredshetens søvn.

Nordrehaug gjorde et retorisk poeng av «kloke koner», og siktet antakelig til dem som baserer medisinske avgjørelser og rådgivning på subjektivt skjønn. Han påpeker at vi må ta i bruk den faglige viten, nedfelt i evidensbaserte retningslinjer av dem som «vet best». Her savnet jeg en refleksjon over det prinsipielt umulige i å ta beslutninger uten å anvende skjønn. Aristoteles viste for over 2000 år siden at beslutninger i det mellommenneskelige feltet aldri kan baseres på sikker viten, fordi mennesker og situasjoner aldri gjentar seg – det er alltid noe nytt, noe man ikke vet, noe man ikke kan være sikker på. «I praksis må vi noen ganger feile mot overdrivelse, andre ganger mot mangel, fordi dette vil være den letteste måten å finne middelveien, det rette,» sier Aristoteles, som derved utvilsomt erklærer seg som «klok kone».

Dette var vel på mange måter to verdener med helt forskjellig virkelighetsoppfatninger som stanget mot hverandre. Tror du det er mulig å tenke seg at disse to verdenene, som helst skal samhandle, kan nærme seg hverandre?

Jeg er ikke i tvil om at det er *mulig* å utvikle gode kliniske og pedagogiske modeller for risikohåndtering hvor fornuft fra begge sider får gjennomslag. Men det er ikke sikkert vi får det til. Mye avhenger av at de som er ute på slagmarken er i stand til å opptre med utholdenhet, fasthet og ydmykhet, og møte den andre parts argumenter med respekt. Det finnes ikke perfekte løsninger på risikoproblematikken, det vil være gode og edle formål som må oppgis uansett hvordan man vrir det. Det finnes ikke perfekte debatter, ikke perfekte mennesker, ikke perfekte liv. Å forstå at det må være slik kan være en hjelp. Det innebærer at vi kan akseptere kompromisser, at vi kan være fornøyde med løsninger hvor *det viktigste* er på plass. Grenseløs idealisme fører lett til at det beste blir det godes fiende.

Vanskelige, opphetede debatter i medisinen er i seg selv svært positivt. Det får oss til å grave i dybden og finne frem de underliggende begrunnelsene for å mene og handle slik eller slik. Mange kampanjer har det felles at de faktisk vil pasientenes beste. Hvorfor er de da så uenige? Hva er det med virkelighetsoppfatningen som spriker? Når vi kan se hva vi ser forskjellig på er vi straks bedre i stand til å gripe saken an på klokt vis. I hard debatt får vi formulert ut en del etiske og sosiale dilemmaer som det er all grunn til å tenke over. Dette gjør det lettere for myndigheter, pasienter og risikanter å tenke selv og gjøre bedre valg. Risikodebatten er derfor både nyttig og viktig.

Du har selv sammen med en kollega gjennom kronikker i avisene bidratt til å opplyse folk flest om aspektene rundt sykkelgjøringen av den friske befolkningen. Hva tenker du om behovet for slik informasjon og debatten om dette i offentligheten?

Overforenkling er en konstant trussel mot livskvalitet og helse. Hvis medisinen fremstår som en ugjennomtrengelig enighet, belærende og autoritær om hvordan folk bør leve sine liv, utgjør vi en undertrykkende makt. Vårt oppdrag innebærer at vi skal prøve å gjøre folk sterke, og da må vi begynne med å vise frem virkeligheten slik den ser ut på vårt felt, så folk kan orientere seg og tenke selv. Frihet forutsetter kunnskap. Og blant kunnskapen er det kanskje viktigst å vite at det er så mye vi ikke kan vite sikkert, og at det er greit. Risiko er jo bare tall for det vi ikke kan vite med sikkerhet. Vi må hjelpe folk til å leve med dette, ikke glatte ut det komplekse og redusere folk til passive mottakere av eksperters overforenklede råd.

Evt. spørsmål og kommentarer kan rettes til:
gunhild.felde@online.no

C Ebixa "Lundbeck"

Middel mot demens. • ATC-nr.: N06D X01

DRÅPER, oppløsning 10 mg/g: 1 g inneh.: Memantinhydroklorid 10 mg tilsv. memantin 8,31 mg, kaliumsorbat (E 202), sorbitol, renset vann. **TABLETTER**, filmdrasjerte 10 mg: Hver tablett inneh.: Memantinhydroklorid 10 mg tilsv. memantin 8,31 mg, laktose, hjelpestoffer. Med delestrek. **INDIKASJONER**: Behandling av pasienter med moderat til alvorlig grad av Alzheimers sykdom. **DOSE**: Behandlingen bør initieres og veiledes av lege med erfaring i diagnostisering og behandling av Alzheimers demens. Behandlingen skal bare igangsettes hvis en omsorgsperson er tilgjengelig og jevnlig kan monitorere pasientens legemiddelinntak. Diagnostisering bør gjøres i tråd med gjeldende retningslinjer. **Voksne/eldre**: Maks. daglig dose er 20 mg. Risikoen for bivirkninger reduseres ved å gradvis øke dosen med 5 mg pr. uke i de første 3 ukene opp til vedlikeholdsdose på følgende måte: Behandlingen bør begynne med 5 mg daglig (en ½ tablett/10 dråper om morgenen) i den første uken. 10 mg daglig i den andre uken (en ½ tablett/10 dråper 2 ganger om dagen) og 15 mg daglig i den tredje uken (1 tablett/20 dråper om morgenen og en ½ tablett/10 dråper på ettermiddagen eller kvelden) anbefales. Fra den fjerde uken fortsettes behandlingen med en anbefalt vedlikeholdsdose på 20 mg daglig (1 tablett/20 dråper 2 ganger om dagen). Kan tas uavhengig av måltider. Ved moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <40-60 ml/minutt/1,73 m²) anbefales maks. 10 mg. **KONTRAINDIKASJONER**: Overfølsomhet for memantin eller et eller flere av hjelpestoffene. **FORSIKTIGHETSREGLER**: Forsiktighet utvises hos pasienter med epilepsi, som har hatt tidligere episoder med krampeanfallet eller pasienter som er predisponert for epilepsi. Samtidig bruk av N-metyl-D-aspartat (NMDA)-antagonister som amantadin, ketamin eller deksametofan bør unngås pga. økt risiko for bivirkninger. Overvåking av pasienter ved tilstander med økt pH-verdi i urin (f.eks. drastiske endringer i kostholdet, f.eks. fra kosthold med kjøtt til vegetarisk, eller stort inntak av syrenøytraliserende midler, renal tubulær acidose (RTA) eller alvorlige urinveisinfeksjoner med *Proteus* bakterier) kan være nødvendig. Pga. begrenset erfaring bør pasienter som nylig har hatt hjerteinfarkt, ubehandlet kongestiv hjertesvikt (NYHA klasse III-IV) eller ukontrollert høyt blodtrykk overvåkes nøye. Moderat til alvorlig Alzheimers sykdom pleier vanligvis å nedsette evnen til å kjøre motorkjøretøy og betjene maskiner. I tillegg kan memantin endre reaksjonsevnen, slik at pasienter bør informeres om å være spesielt oppmerksomme når de kjører motorkjøretøy eller betjener maskiner. **INTERAKSJONER**: Effektene av barbiturater og neuroleptika kan bli redusert. Samtidig administrering av memantin med spasmolytiske stoffer som dantrolen eller baklofen, kan modifisere deres effekter og dosejustering kan være nødvendig. Samtidig bruk av memantin og amantadin, ketamin og deksametofan bør unngås pga. risiko for farmakotoksisk psykose. Andre legemidler som cimetidin, ranitidin, prokainamid, kinin og nikotin inneholder en mulig risiko for økte plasmaknivåer. Redusert ekskresjon av hydrokloriazid eller kombinasjonspreparater med hydrokloriazid er mulig. Enkelttilfeller av økt INR ved samtidig behandling med warfarin er sett. Nøye monitorering av protrombintid eller INR anbefales. **GRAVIDITET/AMNING**: **Overgang i placenta**: Risiko ved bruk under graviditet er ikke klarlagt. Bør derfor ikke brukes under graviditet uten at det er helt nødvendig og etter nøye vurdering av nytte/risiko. **Overgang i morsmelk**: Risiko ved bruk under amming er ikke klarlagt. Det er ikke kjent om memantin skilles ut i morsmelk hos mennesker, men med tanke på hvor lipofilt stoffet er, antas dette å forekomme. Kvinner som tar memantin, bør ikke amme. **BIVIRKNINGER**: Bivirkningene er vanligvis milde til moderat alvorlige. **Hyppige (>1/100)**: Gastrointestinale: Forstoppelse. Sentralnervesystemet: Svimmelhet, hodepine og sømnlens. **Mindre hyppige**: Gastrointestinale: Oppkast. Sentralnervesystemet: Hallusinasjoner (stort sett rapportert hos pasienter med alvorlig Alzheimers sykdom), forvirring, unormal gange. **Øvrige**: Tretthet. Krampeanfallet er rapportert svært sjeldent. Enkelttilfeller av psykotiske reaksjoner og pankreatitt er rapportert. Alzheimers sykdom er forbundet med depresjon, selvmordstanker og selvmord og er også rapportert hos pasienter som er behandlet med memantin. **OVERDOSE/FORGIFTNING**: **Symptomer**: I ett tilfelle av overdose (selvmordsforsøk) overlevde pasienten inntaket av opptil 400 mg memantin (oralt) med virkninger på sentralnervesystemet (rastløshet, psykose, synshallusinasjoner, kramper, sømnlens, stupor og bevisstløshet) som gikk tilbake uten varige mén. **Behandling**: Bør være symptomatisk. **EGENSKAPER**: **Klassifisering**: Memantin er en spennings-avhengig, ikke-kompetitiv NMDA-reseptor-antagonist med moderat affinitet. **Virkningsmekanisme**: Ved neurodegenerativ demens er det i økende grad bevis for at svikt i glutamat-ge neurotransmittere, særlig ved aktivering av NMDA-reseptorer, medvirker til både symptom- og sykdomsforverring. Memantin modulerer virkningen av patologisk økte spenningsnivåer av glutamat som kan føre til neuronal dysfunksjon. **Absorpsjon**: Absolutt biotilgjengelighet ca. 100%. T_{max} oppnås etter 3-8 timer. «Steady state»-plasmakonsentrasjoner fra 70-150 ng/ml (0,5-1 µmol) med store interindividuelle variasjoner. **Proteinbinding**: Ca. 45%. **Fordeling**: Distribusjonsvolum ca. 10 liter/kg. **Halveringstid**: Memantin elimineres monoeksponensielt med terminal t_{1/2} på 60-100 timer. Total clearance (Cl_{tot}) 170 ml/minutt/1,73 m². Renal eliminasjonsrate av memantin ved alkalisk urin kan bli redusert med en faktor på 7-9. **Metabolisme**: Ca. 80% gjenfinnes som modersubstansen. Hovedmetabolittene er inaktive. **Utskillelse**: Gjennomsnittlig 84% utskilles innen 20 dager, og mer enn 99% utskilles renalt. **OPPBEVARING OG HOLDBARHET**: Dråper: Åpnet flaske bør brukes innen 3 måneder. **PAKNINGER OG PRISER**: Dråper: 50 g kr 798,70. Tabletter: 30 stk. kr 528,60, 50 stk. kr 792,10, 100 stk. kr 1549,80.

Basert på godkjent SPC april 2006. Priser pr: 01.01.2007

REFERANSER: 1) Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New Engl J Med* 2003; 348: 1333-1341. 2) Gauthier S *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20:459-464 3) Wimo A, Winblad B, Stöffler A, et al. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 2003; 21 (5): 1-14.



H. Lundbeck A/S
Strandveien 15
Postboks 361
1326 Lysaker
Tel.: 91 300 800
Fax: 67 53 77 07
www.lundbeck.no