

Hvordan tenker vi på årsaker til sykdom?

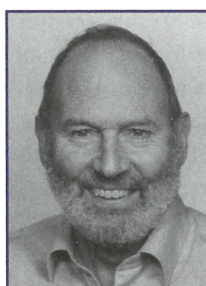
AV DAG STEINAR THELLE

Omarbeidet etter artikkel først publisert i *Medisin og Samfunn* (2003) – festskrift til Grete Botten i anledning hennes 60-årsdag redigert av Olaf G. Aasland, Harry-Sam. Selikowitz, Anne Johanne Sjøgaard og Ole Berg

Bakgrunn

Våren 2002 gikk det ut en alarmerende melding om at en del ganske alminnelige matvarer kunne inneholde det mulige kreftfremkallende stoffet akrylamid (1–4). Meldingen fikk stor publisitet, og offentlige myndigheter kom med råd om redusert inntak av chips, knekkebrød og andre matvarer der det inngikk kullhydrater som var utsatt for høye temperaturer. Historien om akrylamid, som er et giftstoff med kjente nevrologiske effekter (2), kan brukes som utgangspunkt for å diskutere hvordan vi tenker på enkeltfaktorer som årsak til sykdom, og hvordan vi skal legge opp en strategi for å bekrefte eller avkrefte slike mistanker.

Å diskutere årsakssammenhenger er ikke noe spesielt for medisinen. Menneskene har et grunnleggende behov for å forstå eller forklare at alle fenomener, også opplevde eller innbilde helseskader, har en årsak. Vi kan ikke tenke oss et fenomen uten at det er forutgått av et annet fenomen som vi utnevner til årsak. Sammenhengen behøver ikke være sann i objektiv forstand. Det er tilstrekkelig at vi tror at det vi ser er sant. Ved nærmere undersøkelse kan det vise seg at det ikke er noen reell sammenheng mellom den observerte hendelsen og det som vi mener gikk forut. I så fall endrer vi (kanskje) vår oppfatning om hvordan sammenhengen er.



Dag Steinar Thelle

Dag Steinar Thelle (f. 1942) er professor dr.med. ved Avdeling for biostatistikk, UiO, med ansvar for forskerkurs under doktorgradsprogrammet. Han var professor i kardi-ovaskulær epidemiologi og preventiv kardiologi ved Sahlgrenska akademien, Institutionen för medicin, Göteborgs universitet, og overlege ved Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra til 2007. Han har tidligere vært ansatt ved Institutt for samfunnsmedisin ved Universitetet i Tromsø, Nordiska hälsovårdshögskolan i Göteborg, og Senter for epidemiologisk forskning ved Universitetet i Oslo. Hans forskningsinteresser omfatter forhold som påvirker risiko for hjerte- og karsykdommer og andre kroniske ikke-smittsomme sykdommer.



Innenfor medisinen er det åpenbart at jo mer vi vet om årsaken til helseskade eller sykdom, jo mer sannsynlig er det at vi skal kunne behandle eller unngå helseskaden. Et årsaksbegrep som er logisk og vitenskapelig forsvarlig er en forutsetning for moderne medisinsk virksomhet.

Årsaksbegrepet

I denne artikkelen skal vi diskutere årsaksbegrepet slik det blir brukt innen medisinske disipliner. Vi skal vise at årsaksbegrepet, eller rettere kravene som må oppfylles for å kalle noe for en årsak til sykdom, er logiske, men også at vi ofte må gi avkall på disse kravene. Denne tilsynelatende motsetning handler om medisins dilemma. Medisinen krever som vitenskap at de sammenhenger som påvises er «sanne», men for enkelte helseproblemer kan det være vanskelig å se årsaksmessige sammenhenger. Årsakstenkningen har en lang tradisjon, og mine tanker i denne forbindelse er i stor grad basert på Susser 1991 (5).

Et av problemene innen medisinsk og til dels biologisk årsakstenkning som skiller medisin fra annen naturvitenskap,

er at vi må definere årsaker til sykdom som faktorer som påvirker sannsynligheten for endring i en målbar hendelse. Alle som utsettes for en erkjent årsaksfaktor blir ikke syke (uansett hvilken definisjon vi bruker om sykdom), og alle som utsettes for en bestemt faktor eller behandling, kommer ikke til å gjennomgå samme endring i risiko for sykdom eller bedring. Årsaker må derfor defineres som faktorer som påvirker vår sykdomsrisiko, eller sannsynligheten for sykdom. Dette er en allmenn erfaring, og for å forklare dette må vi forutsette at det for alle sykdommer foreligger et kompleks av faktorer før sykdommen er et faktum. Dette komplekset vil bestå av et ukjent antall nødvendige, men hver for seg utilstrekkelige faktorer. Denne erkjennelsen er ikke alltid like tydelig når vi setter i verk et forebyggende eller et terapeutisk tiltak, men har i økende grad fått innpass i visse deler av medisinen. Tydeligst er det kanskje innen kardiologi der man angriper flere samtidig forekommende faktorer for å forhindre ytterligere utvikling i en forventet retning. At sykdommer skulle forårsakes av flere faktorer, eller at flere forutsetninger måtte oppfylles var rådende, kom på sett og vis i bakgrunnen da moderne mikrobiologi og anti-

Filosofen Karl Popper sa at så lenge alle svaner du ser er hvite, vil du kunne holde fast på din hypotese om at alle svaner er hvite. Men det øyeblikk du ser en svart må du avvise hypotesen om at alle svaner er hvite.



ILLUSTRASJONSFOTO: MANGI (HVT SVANE / PRELMAN (SVRT SVANE). MONTASJE: POC TANGEN

biotikabehandling rettet skytset mot enkelte faktorer. Dette sammen med at man kunne påvise hvordan visse sykdommer var direkte knyttet til mangel på sporstoffer og vitaminer, ga indirekte støtte til tanken om en årsak – en sykdom. Tanken på «en faktor – en sykdom» har også dominert lenge innen blodtrykk- og kolesterolsenkende behandling. Å angripe en faktor kan være tilstrekkelig til å redusere risiko for sykdom, men det forutsetter at faktoren inngår som et nødvendig ledd i årsakskjeden.

Mange er utsatt for en mulig skadelig faktor, men få blir syke

La oss kalle den faktoren vi er interessert i å studere A, og skaden X. Vi studerer den mulige sammenhengen ved å undersøke en rekke individer med hensyn til faktoren eller egenskapen A, og senere sykdom X. I vår analyse av resultatene finner vi at A er fulgt av X. For å gjøre det enkelt antar vi at X ikke kan forårsakes av annet enn A. Dersom A (og bare A) alltid er fulgt av X, vil vi si at A er årsaken til X. Men hva skal vi mene når mange er utsatt for A uten at de har blitt klinisk syke? Er det tilstrekkelig til å avise A som en årsaksfaktor?

Filosofen Karl Popper sa at så lenge alle svaner du ser er hvite, vil du kunne holde fast på din hypotese om at alle svaner er hvite. Det styrker ikke din sikkerhet om du ser ytterligere 1, 100 eller en million hvite svaner. Men det øyeblikk du ser en svart må du avvise hypotesen om at alle svaner er hvite (forutsatt at den svarte fuglen du så virkelig var en svane).

Innen medisinsk vitenskap aksepterer vi avvikene uten at de rokker vesentlig ved våre antagelser om årsakssammenhengen. Hvordan kan vi holde fast ved at faktor A leder til sykdom X?

Vi kan se for oss minst to situasjoner der A ikke fører til X selv om vi holder fast på at A er årsak til X. For det første kan vi stå overfor feilklassifisering både når det gjelder helseskaden (for eksempel feildiagnoser), og når det gjelder hvor meget av A man i virkeligheten ble utsatt for (eksponeringen). Vi trodde at den svarte fuglen var en svane, mens den i virkeligheten var en ravn. Sykdommen vi registrerte var ikke sann X. Vi trodde at individene hadde vært eksponert for en viss mengde av A, mens de i virkeligheten hadde fått en langt lavere dose.

Den andre mulige forklaringen er at årsaksforholdene er langt mer komplekse enn at bare A leder til X. Det kan finnes beskyttende faktorer (genetiske eller andre forhold) hos det aktuelle individet som gjør at X ikke kan forekomme innenfor den tidsrammen som vi studerer.

Vi vil også minne om at erkjent helseskade vanligvis er resultatet av en langvarig prosess, og at en rekke individer har sykelige forandringer uten at de behøver ha kliniske symptomer. Den tilsynelatende friske personen som har vært utsatt for faktor A i en lengre periode kan være affisert uten at vi klarer å påvise klinisk sykdom.

Nødvendige, bidragende og tilstrekkelige årsaksfaktorer

Om vi aksepterer at alle som er eksponert for en antatt årsaksfaktor ikke behøver bli påvisbart syk, betyr det at faktoren bare behøver øke risikoen for at sykdommen skal oppstå. Dermed er vi tilbake til definisjonen av en sykdomsårsak:

Årsak til sykdom (og/eller skade) er en (eller de) faktor(ene) som må være til stede for at individet skal ha økt risiko for sykdom.

Tidligere har vi diskutert det teoretiske forholdet at man ikke behøver bli syk selv om man blir utsatt for en årsak til sykdom. Vi må derfor innføre begreper som nødvendige, bidragende og tilstrekkelige årsaksfaktorer. Når man tenner lyset er både bryteren, lyspæren, strømkilden og ledningen nødvendig for at det skal bli lys. Fjerner man en av disse komponentene så spiller det ingen rolle om de andre er i orden, det blir likevel ikke lys. På samme måte må det foreligge et sett av faktorer for at sykdommen skal bryte ut. Dette minimum av årsaksfaktorer blir gjerne kalt tilstrekkelig årsak. Begrepene nødvendige og tilstrekkelige er videre utviklet av Rothman, og han viser hvordan dette kan brukes til å forklare hvordan samme sykdomsbilde kan fremkomme ved ulike eksponeringer som i varierende grad inneholder de ulike faktorene (6). Man kan sette opp ulike teoretiske modeller og vise hvordan fraværet av en nødvendig faktor kan nøytralisere et sett av faktorer som ellers ville bidratt til risikøkningen om faktoren hadde vært til stede.

Bidragende årsaker vil være uttrykk for forhold som øker sannsynligheten for at en nødvendig årsak til sykdom vil resultere i sykdom, for eksempel kosthold, genetisk disposisjon, sosiale eller klimatiske forhold. Da har vi et kompleks av faktorer som utgjør en tilstrekkelig årsak. I et slikt sett av faktorer kan man anse alle som like viktige, og for ulike mennesker kan de variere. En person kan ha en genetisk disposisjon for å tåle sigarettøyking, mens en annen tåler mettet fett dårligere enn andre.

Det er to viktige teoretiske bidrag fra denne tankemodellen. Det ene er at en kombinasjon av flere ulike faktorer som varierer mellom flere mennesker, men der alle har minst en faktor felles, kan gi samme sykdomsbilde hos alle individene. Anta at et individ må eksponeres for tre forskjellige faktorer

for at en sykdom skal kunne oppstå, for eksempel ha en bestemt genetisk legning, utsettes for en virusinfeksjon i barneårene, og dessuten eksponeres for et særskilt fremmedstoff (for eksempel et protein). Anta også at flere typer beslektede virusinfeksjoner kan spille samme rolle, og at fremmedstoffet finnes i flere ulike miljøfaktorer, men at tilstedeværelsen av fremmedstoffet er helt nødvendig for at den spesifikke sykdommen skal opptre. Dermed vil en rekke kombinasjoner mellom genetikk, flere typer virussykdommer og ulike ytre miljøfaktorer alle kunne gi opphav til samme sykdom. For observatøren vil dette mønsteret være vanskelig å oppdage, spesielt om sannsynligheten for at alle faktorene virkelig skal opptre samtidig (eller i riktig tidsrelasjon) slik at de fremkaller sykdom, er lav i populasjonen. Hver enkelt av disse faktorene vil kunne fremstå som relativt hyppig forekommende i befolkningen, men sjeldne som årsaker fordi sannsynligheten for at de alle skal forekomme samtidig er liten.

I tillegg til at flere faktorer er nødvendige for at effekter skal kunne oppstå, kan man også se for seg modifikasjoner der effekten av en variabel blir påvirket av nivået av en annen faktor. Dette er forhold som er vanskelig å avsløre uten rene eksperimenter.

Det andre teoretiske bidraget fra begrepene nødvendige, bidragende og tilstrekkelige faktorer er at om man fjerner en av de nødvendige faktorene fra årsakskomplekset vil ikke sykdom oppstå. Dette har konsekvenser både for hvordan vi kan tenke på årsakskomplekser og for hvordan man skal legge opp forebyggende strategier.

En eller flere faktorer

Vi kan anskueliggjøre disse begrepene i tabellen nederst på siden som viser mulige samband mellom A og X. En nødvendig årsaksfaktor er en faktor som må være til stede for at den aktuelle sykdom eller skade skal oppstå. Eksempler på nødvendige årsaksfaktorer er mikrober og virus som forårsaker infeksjonssykdommer, eller kromosomforandringer som forårsaker medfødte sykdomsdisposisjoner. Uten tuberkelbasillen har man ikke tuberkulose. Men legg merke til at her bruker vi årsaken (eller en av årsaksfaktorene) som definisjon på sykdommen. Bidragende faktorer vil da være forhold som i seg selv ikke gir sykdommen, men som påvirker effekten av nødvendige faktorer.

Homogene populasjoner og sjeldne årsaksfaktorer

Enhver årsaksutredning som tar sikte på å vurdere risiko for sykdom i forhold til en eller flere faktorer får problemer med å påvise sammenhenger om faktoren vi undersøker er likt fordelt i på alle individene i populasjonen. Dersom både sykdom og årsaksfaktor er sjeldne fenomener som varierer, vil sammenhengen være enklere å påvise. Men om vi står overfor en sjelden forekommende faktor som kan lede til en relativt vanlig sykdom får vi problemer. Konklusjonen er at vi er dårlige til å påvise årsakssammenhenger når faktorene er sjeldne og tilstanden som forårsakes er hyppig forekommende, og kan ha andre årsaker i tillegg. Dermed er det også vanskelig å beskytte seg mot sjeldne sykdomsårsaker.

Økt statistisk risiko er ikke tilstrekkelig for å kunne oppnå status som sykdomsårsak

Vi er alle klar over at en rekke forhold kan være assosiert med økt sykdomsrisiko uten at disse forholdene behøver stå i en direkte årsaksmessig sammenheng. Men før man begynner å diskutere om en assosiasjon kan være uttrykk for en årsaksmessig sammenheng må man spørre seg om det man observerer kan være uttrykk for tilfeldige feilmålinger, resultatet av systematiske feil i utvalget av de som blir undersøkt, eller om den kan forklares av en annen bakkenforliggende faktor (konfunderende variabel).

Kriterier som kan anvendes for å diskutere årsakssammenhenger i medisinsk vitenskap

Både sykdommenes multifaktorielle karakter og sannsynlighetsvurderingene gjør at man ikke kan bevise om noe er en sykdomsårsak. Filosofer har alltid diskutert årsaksbegrepet, men i medisinen fikk et naturvitenskapelig fundert begrepsapparat først feste etter at man ble klar over mikroorganismenes rolle som sykdomsfremkallende faktorer. Robert Koch (som påviste tuberkelbasillen) trakk opp retningslinjer for å fastslå hvordan en mikroorganisme kan være årsak til en infeksjonssykdom (7). Hans tanker ble ført videre i forrige århundre av bla. statistikeren Sir Austin Bradford Hill (8).

Dette har ledet fram til kriterier som kan brukes for å vurdere sannsynligheten for et årsaksmessig samband mellom en bestemt faktor og helseskade. De omfatter styrken i de påviste sammenhengene, sammenfallende resultater fra

X nødvendig for A	X er tilstrekkelig for A	X både nødvendig og tilstrekkelig
X nødvendig for A	X er utilstrekkelig for A	Andre nødvendige faktorer må også forklare A
X er ikke nødvendig for A	X er tilstrekkelig for A	Andre faktorer er også viktige for A
X er ikke nødvendig for A	X er utilstrekkelig for A	Andre faktorer betyr noe for A, X er ikke viktig

ulike undersøkelser (konsistens), spesifisitet, doseavhengighet, tidsrelasjon, biologisk forklarlige mekanismer og resultatene av kontrollerte eksperimenter på mennesker og dyr.

La oss vende tilbake til akrylamid, og vurdere alarmen fra 2002 i lys av disse tankene. Rotter og mus fikk kreft av akrylamid (3,4). Spørsmålet som naturlig følger er om dette nødvendigvis også må gjelde mennesker.

Styrke, konsistens og overenstemmelse mellom resultater fra ulike undersøkelser

En sterk sammenheng (en høy relativ risiko) mellom en faktor og senere sykdom, er ofte det første og beste argumentet for at det foreligger en årsaksmessig sammenheng mellom en bestemt faktor og helseskade. Men vi kan ikke bruke svake eller upåvisbare sammenhenger som et absolutt argument mot at det finnes en årsakssammenheng. Dersom våre metoder for å måle sammenhenger er dårlige, så kan vi heller ikke argumentere mot en assosiasjon om vi ikke finner den.

Eller sagt på annen måte; at man ikke kan vise at noe eksisterer, kan ikke bety at det ikke eksisterer. I skrivende stund er det ikke påvist noen sammenheng mellom akrylamid i matvarer og kreft hos mennesker. Den største undersøkelsen som tar for seg sambandet mellom akrylamid og kreft kommer fra USA i 1999. Der fulgte man 8508 akryl-eksponerte industriarbeidere i 11 år, men man fant man ikke noe sammenheng mellom akrylamid og risiko for kreftsykdommer (9). Studien er kritisert for at den kun tok for seg industrirelatert eksposisjon. Hva man fikk via matvarer vet man ikke.

En mer relevant studie ble publisert tidlig i 2003 (10). Det er en svensk populasjonsbasert studie, men heller ikke her fant man noen forbindelse mellom akrylamid i kosten og kreft i tykktarm, nyre eller urinblære. Denne studien ble først kjent etter at alarmen hadde gått året før, men i løpet av de siste par årene har det kommet ytterligere rapporter. Den første prospektive studien ble publisert tidlig i 2006 og baserte seg på 61467 kvinner i Swedish Mammography Cohort (10). Studien omfatter 823072 personår, med 504 tilfeller tykktarmskreft og 237 med endetarmskreft. Man hadde kost-data og kunne beregne akrylamidinntaket, men fant ingen sammenheng med de aktuelle matvarene og kreft-risiko.

Kravet om at et påvist funn skal være konsistent med andre undersøkelser av samme type og med tilsvarende problemstilling forutsetter at tidligere undersøkelser foreligger, og at undersøkelsene er sammenliknbare. Noe av problemet



ILLUSTRASJONSFOTO: RONFROMYORK

med dette kravet er at negative resultater basert på ikke-eksperimentelle studier har mindre sannsynlighet for å bli publisert. Det vil si at bare rapporter med en type resultater blir offentliggjort. For akrylamid gjelder det at vi fortsatt har få humane studier, og de vi har viser ingen sammenheng med kreftsykdommer.

En faktor – en sykdom

Da man ble klar over mikro-organismenes betydning som sykdomsårsaker formulerte man kravet om at en bestemt organisme skulle gi en bestemt sykdom. For dagens kroniske sykdommer som nesten alltid er forårsaket av et samspill av flere faktorer vil et slikt krav være uaktuelt. Vi kan dermed ikke bruke kravet om at en faktor skal gi en bestemt sykdom, og bare den sykdommen, som argument for eller mot en eventuell sammenheng.

Årsak kommer før effekt

Det viktigste kravet til en mulig årsaksfaktor er at effekten må komme etter årsaken. Dersom vår undersøkelse ikke kan tilfredsstille dette kravet, slik man ofte har problemer med i undersøkelser der man direkte sammenlikner syke med friske, må vi finne andre argumenter som viser at årsaksfaktoren går forut for effekten.

Økende dose – økende sykkelighet

Som nevnt tidligere har man ikke klart å påvise en sammenheng mellom akrylamid og kreftsykdommer, og dermed heller ikke økende grad av skade med økende grad av eksposisjon. Dette kan bero på at våre målemetoder er for dårlige, eller på at det virkelig ikke er noen sammenheng.

Biologisk forståelig mekanisme

Kravet om at en observasjon skal være biologisk forståelig forutsetter at man har en viss kjennskap til den biologiske sammenhengen. Akrylamid er godt kjent som et toksisk aktivt stoff med carcinogene egenskaper. Man vet meget om effekter på cellenes arvemaske, og det synes rimelig å anta at stoffet kan påvirke celler i en carcinogen retning. Rotteforsøk har vist at dette er tilfelle. Akrylamid klassifiseres som «sannsynligvis kreftfremkallende» etter tester på rotter og mus, men dyrene ble utsatt for 100 til 1000 ganger høyere dose enn hva mennesker kan få i seg via maten.

Kontrollerte forsøk

Ut fra det ovenstående er det bare et kontrollert forsøk der vi utsetter friske forsøkspersoner for det eventuelt helseskadelige stoffet i ulike doser, som vil gi et entydig svar på om stoffet virkelig har skadelige effekter. Dermed vil vi kunne oppfylle kravene om at årsak skal komme før effekt, og at ulike doser vil ha ulik virkning. Selv om vi ikke forstår hvorfor stoffet virker som det gjør, vil vi akseptere at sammenhengen er reell dersom vi påviser en sammenheng. Kontrollerte forsøk med akrylamid er uaktuelle av etiske og praktiske grunner. De etiske innvendingene er ganske innlysende. De praktiske handler om at forsøksperioden nødvendigvis måtte bli meget lang, og at man måtte utsette forsøkspersonene for ulike matvarer som inneholdt akrylamid for å sikre at det er akrylamid vi tester. Kontrollerte forsøk er ugjennomførbare for de aller fleste faktorer som omgir oss, enten det handler om kost eller andre miljøforhold. Vi er tilbake til en vurdering av den samlede kunnskap for å kunne trekke en konklusjon.

De vitenskapelige usikkerheten og det offentlige dilemma

Velferdsstaten har påtatt seg ansvaret for behandlende og forebyggende helsearbeid. Denne aktiviteten skal være ba-

sert på moderne medisinsk forskning. Forskning betyr stadig endring i kunnskap, noe som gjør at helsevesenet må kunne endre praksis. Det offentlige styrte apparatet må holde mulighetene åpne for at man kan ta feil, og være villig til å endre standpunkt.

Når vi påstår at det er en mulig sammenheng mellom en bestemt faktor og en effekt bør vi derfor sette opp to hypoteser:

- a) Det er en etiologisk sammenheng mellom eksposisjon for faktoren og helseskade.
- b) Det er ikke en etiologisk sammenheng mellom eksposisjon for faktoren og helseskade.

Om man bekrefter hypotesen a) (etter en grundig diskusjon om alt man mener å vite om sammenhengen, blant de som har innsikt i spørsmålet etter kriterier som er gitt ovenfor), så vil svaret i b) være gitt.

Om a) er sann kan b) ikke være det.

Derimot kan man ikke bruke en manglende bekreftelse av hypotesen a) som argument for at b) er bekreftet. Holdpunktene eller indisiene (legg merke til at vi ikke sier bevisene) for å fastslå at det ikke er en sammenheng, kan være langt vanskeligere å få fram enn å sannsynliggjøre en årsakssammenheng. Dersom man tar feil i hypotesen om en sammenheng, altså tror at det er en sammenheng når den ikke eksisterer, og handler etter dette, vil man handle irrasjonelt i forhold til problemets løsning. Har dette større konsekvenser enn om man ikke gjør noe i det hele tatt? Om man tar feil når det gjelder den andre konklusjonen, altså forkaster at det er en sammenheng, og den likevel eksisterer, hvilke konsekvenser har så det? I så fall vil man la være å utføre en rekke rasjonelle handlinger. I det minste innen overskuelig tid, inntil eventuelle nye data viser at man tok feil. Om det er verdt prisen, er et politisk spørsmål.

Innen miljøvern tok man tidlig i bruk prinsippet «føre var», for å kunne sette i verk tiltak som ikke var forankret i vitenskapelige fakta. Tilsvarende prinsipper kan selvsagt tenkes brukt også i helsefremmende arbeid, men konsekvensene av «føre var» prinsippet kan bli meget store, og legge hindringer i veien for en noenlunde alminnelig livsførsel dersom det handler om forhold som bare vil ramme en meget liten del av befolkningen.

Vi har ingen mulighet til å bevise eksperimentelt om ulike matvarer virkelig reduserer eller øker et enkelt individs risiko for kroniske og alvorlige sykdommer som kommer sent i livet. Skal vi gi råd, må det være på grunnlag av observasjonsstudier med all den usikkerhet dette innebærer, sammen med det vi vet fra andre typer studier. Men denne

usikkerheten må også være med når vi beslutter oss for hva vi skal mene og tro. Ut fra det vi vet så langt synes det pre-maturlig å gå ut med advarsler mot alminnelige matvarer av den typen vi opplevde våren 2002. I usikkerheten ligger en vurdering av hva risiko egentlig innebærer, men risikovurderinger, det er en annen historie (12).

Referanser

1. Tareke E, Rydberg P, Karlsson P, Eriksson S, Tornqvist M. Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated food-stuffs. *J Agric Food Chem* 2002; 50:17 4998–5006
2. Costa LG, Deng H, Callemann CJ, Bergmark E. Evaluation of the neurotoxicity of glycidamide, an epoxide metabolite of acrylamide: behavioral, neurochemical and morphological studies. *Toxicology* 1995; 98:151–61
3. Paulsson B, Granath F, Grawé J, Ehrenberg L, Törnqvist M. The multiplicative model for cancer risk assessment: applicability to acrylamide. *Carcinogenesis* 2001; 22:817–9
4. Park J, Kamendulis LM, Friedman MA, Klaunig JE. Acrylamide-induced cellular transformation. *Toxicol Sci* 2002; 65:177–83
5. Susser M. What is a cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology. *Am J Epidemiol* 1991; 133:635–48
6. Rothman KJ, Greenland S. *Modern epidemiology*. Lippincott Williams & Wilkins 1998
7. Koch R. Die aetiologie der Tuberkulose. Først publisert 1882. Opptrykk i Schwalbe J. ed. *Gesammelte Werke von Robert Koch*. Leipzig, Deutschland: Georg Thieme Verlag 1912;1:428–55
8. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58:295–300
9. Marsh GM, Lucas LJ, Youk AO, Schall LC. Mortality patterns among workers exposed to acrylamide: 1994 follow up. *Occup Environ Med* 1999; 56:181–90
10. L A Mucci, P W Dickman, G Steineck, H-O Adami, K Augustsson: Dietary acrylamide and cancer of the large bowel, kidney, and bladder: Absence of an association in a population-based study in Sweden. *British Journal of Cancer* 2003; 1: 84–89
11. Mucci LA, Adami HO, Wolk A. Prospective study of dietary acrylamide and risk of colorectal cancer among women. *Int J Cancer*. 2006;118(1):169–73.
12. Thelle DS (ed) På den usikre siden. Risiko som forestilling, atferd og rettesnor. Cappelen akademisk forlag. Oslo 2001

Evt. spørsmål og kommentarer kan rettes til:
d.s.thelle@medisin.uio.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. **DOSEERING:** 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 vegetarkost, 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 plasmanivåer. Redusert ekskresjon av hydrokloridiazid eller kombinasjonspreparater med hydrokloridiazid 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. *Hypypie (>1/100):* Gastrointestinale: Forstoppelse. Sentralnervesystemet: Svimmelhet, hodepine og somnolens. *Mindre hypypie:* 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/ERFOLG/TOGIFNING:** *Symptomer:* I ett tilfelle av overdose (selvmordsforsøk) overlevde pasienten inntaket av opptil 400 mg memantin (oralt) med virkninger på sentralnervesystemet (rastløshet, psykose, synshallusinasjoner, kramper, somnolens, 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 glutamaterge 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 HOLD-BARHET:** 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 Ger 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