

Langtidseffekter av kreftbehandling

AV HANNE STENSHEIM

I Norge var det ved utgangen av 2007 over 180 000 personer som tidligere har vært diagnostisert med kreft, og av dem hadde nesten 110 000 levd fem år eller mer siden diagnose-tidspunktet. (TABELL 1) Både kreftinsidensen og overlevelsen er økende, slik at antall langtidsoverlevende må antas fortsatt å stige. (1)

Med langtidsoverlevelse etter kreft menes at det har gått minst fem år etter diagnosetidspunktet. I litteraturen er begrepet «cancer survivor» mer og mer brukt, i alle fall i amerikansk sammenheng. I det begrepet inkluderes vanligvis alle som noen gang har fått en kreftdiagnose, til forskjell fra «long term cancer survivor» som er gruppen denne artikkelen handler om.

Kirurgi, strålebehandling og kjemoterapi har vært, og er fortsatt, de vanligste behandlingsformene ved kreft. Mer moderne behandling som hormonterapi og «targeted therapy» vil ikke bli belyst i denne artikkelen. Alder, komorbiditet og allmenntilstand ved behandlingsstart kan påvirke i hvor stor grad behandlingen vil gi negative effekter på lang sikt. Kroppsdel eller organ som rammes, har også betydning for om seneffekter oppstår, og en kombinasjon av de ulike behandlingsmodalitetene kan potensere risikoen.

Kirurgi

Kirurgi kan føre til reduksjon eller bortfall av organfunksjon. Varierende grad av nerveskader, fibrose og andre problemer på grunn av arr er ikke uvanlig. Eksempel på redusert organfunksjon er urinlekkasje og ereksjonsproblemer som kan ramme menn operert for prostata- eller tarmkreft. Fantomsmerter er kjent etter alle former for



Hanne Stensheim

Cand.med fra Umeå, Sverige, år 2000.

Allmennlege i Tysvær 2002, fra 2003 assistentlege ved Kreftklinikken, Radiumhospitalet. Siden juni 2006 stipendiat ved Kreftregisteret, på prosjektet «Longterm sequelae in cancer survivors: Parenthood after adulthood cancer. A registry-based study».

amputasjoner, men smerter forårsaket av nerveskader kan være et problem også ved andre typer inngrep. Arr kan synes som det minste problemet, men arrbrokk er ikke uvanlig, noe som kan kreve brokkelte for å fungere best mulig i hverdagen. Abdominell kirurgi, og særlig i kombinasjon med stråleterapi, kan gi opphav til sammenvoksninger og problemer med subileus. Reoperasjoner må vurderes ut fra problemene og muligheten for bedring. Gjentatt kirurgi gir ofte større risiko for flere synekier og øket risiko for brokk.

Strålebehandling

Strålebehandling kan gi akutte bivirkninger og senbivirkninger. Kun senbivirkninger tas opp her. De kan både debutere tidlig etter at behandlingen er avsluttet eller oppstå langt senere. Typisk kan huden og underhuden i strålefeltet bli rammet av fibrose og arrdannelse, misfarging, teleangiektasier, depigmentering, redusert svetteproduksjon og manglende underhudsfett. Dette gjelder særlig pasienter som ble behandlet en del år tilbake. På strålebehandlet hud skal man være forsiktig med sol og i alle fall unngå solbrenthet, selv om dagens høyenergetiske strålebehandling gir reduserte stråleskader. Huden «husker»

TABELL 1. Kreftforekomst 31.12.1997 og 31.12.2007, begge kjønn.
KILDE: CANCER IN NORWAY 2007. (1)

Antall personer i live	
31.12.97	31.12.07
121 074	183 252

TABELL 2. Leveår etter diagnose.
KILDE: CANCER IN NORWAY 2007. (1)

År etter diagnose			
<1	1-4	5-9	10+
19 910	55 973	42 194	65 175

stråledosen som er gitt, og beskyttelse med solfaktor eller klær anbefales. Elastisiteten reduseres, og det gjelder også om slimhinner i munn og hals eller underliv bestråles. Dette kan gi plager i varierende grad for pasienten. For eksempel kan strålebehandling mot munnhule og hals gi varig redusert spyttsekresjon, med munntørrehet og større risiko for karies og tannkjøttssykdommer som følge. Tannhelsen må passes ekstra godt på hos disse pasientene, med regelmessige tannlegekontroller, daglig god munnhygien og økt fuktning gjennom stadig å ta en slurk vann, eller bruk av tygg gummi og sukkerfrie spyttproduserende pastiller. Der det kan dokumenteres nedsatt tannhelse som følge av strålebehandling, kan deler av tannlegebehandlingen søkes refundert fra trygdekontoret.

Hår og skjegg kan bli midlertidig eller permanent borte fra strålefeltet, avhengig av den totale stråledosen. For eksempel bestråles lymfom med en relativt lav dose, og noen får hårveksten tilbake etter behandlingen, mens andre får redusert eller uteblitt hårvekst i området. Ved bestråling av lymfeknuter på halsen er det håret i nakken og eventuell skjeggvekst som kan rammes.

Muskler som har blitt bestrålt, kan rammes av atrofi og nedsatt gjennomblødning i varierende grad, noe som igjen kan gi opphav til myalgier og belastningsskader. Skjelett som blir bestrålt i barnealder, løper risiko for vekstreduksjon. Også for de som bestråles i voksen alder, kan artrose og osteoporose oppstå i større grad og ved yngre alder enn hva man vanligvis forventer. Så langt det er mulig, unngår man å bestråle vekstsoner og ledd.

Strålebehandling mot lungene kan gi fibrose i lungevevet, og de som røyker, bør sterkt oppfordres til å slutte, da risikoen for sekundær lungecancer er økt.

Hypothyreose er en potensiell senskade etter strålebehandling på hals. Det er ikke bare de som har hatt tumor på hals som kan utvikle hypothyreose, men også pasienter behandlet for eksempelvis brystkreft, lymfom eller lungekreft, der bestråling mot lymfeknutestasjoner supraklavikulært har vært utført.

Lymfødem kan for enkelte pasienter bli bestående og behandlingskrevende, særlig etter kombinasjonsbehandling med lymfeglandeltoilette i armhule eller lyske og påfølgende strålebehandling. Rikstrygdeverket yter full refusjon for fysioterapi ved behandlingstrengende lymfødem. Bandasjemateriell og kompresjonsstrømper må pasienten betale selv. Pasienter som har lymfødem bør heller ikke bli solbrent på den aktuelle armen eller benet, da huden er skjøre i utgangspunktet og ødemet kan øke.

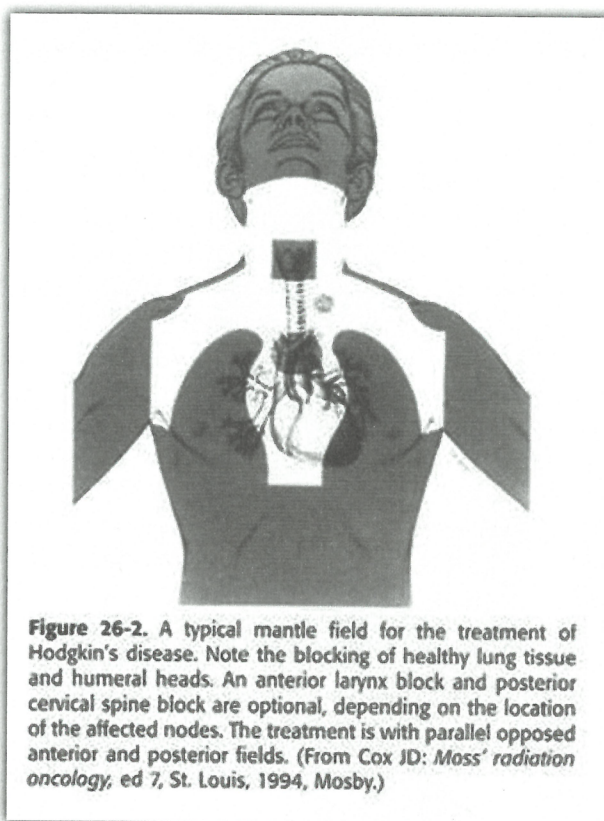


Figure 26-2. A typical mantle field for the treatment of Hodgkin's disease. Note the blocking of healthy lung tissue and humeral heads. An anterior larynx block and posterior cervical spine block are optional, depending on the location of the affected nodes. The treatment is with parallel opposed anterior and posterior fields. (From Cox JD: *Moss' radiation oncology*, ed 7, St. Louis, 1994, Mosby.)

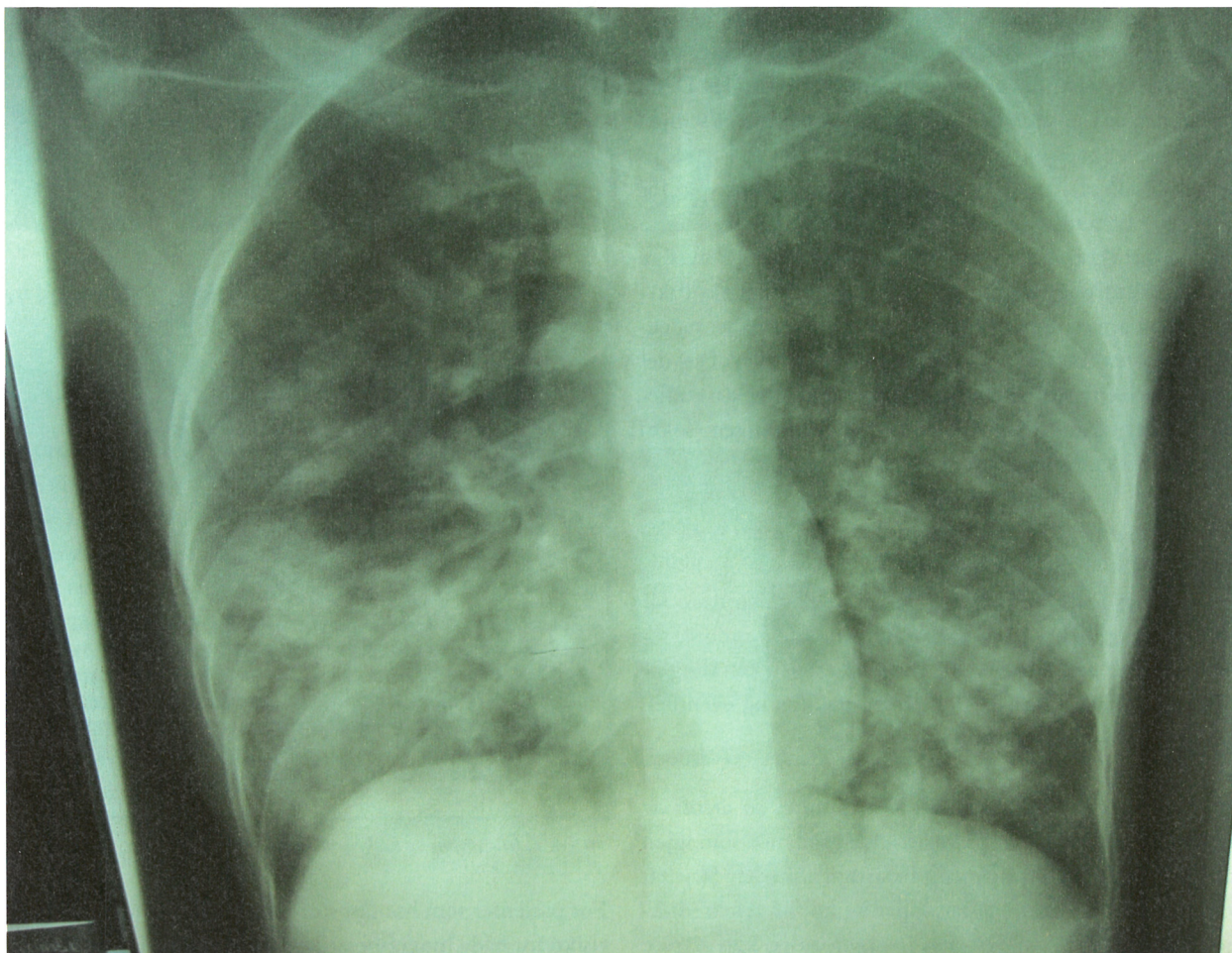
FIGUR 1. Illustrasjon og beskrivelse av kappfelt.

For pasienter som har fått store strålefelt mot toraks, er det risiko for både lungefibrose, muskelatrofi på hals, overarm og skulderregion, og de kan på lengre sikt utvikle kardiomyopati og klaffeinsuffisiens om hjertet er bestrålt. Dette er det spesielt viktig å være klar over hos pasienter som har fått kappfeltbestråling mot Hodgkin's lymfom i ungdomsårene eller ung voksen alder (FIGUR 1).

Strålebehandlet tarm og urinveier kan bli rammet av strikturer, obstruksjon, fisteldannelser og økt slimproduksjon fra tarm. Diaré og inkontinens samt blødninger fra tarm og urinveier er vanligvis forbigående og vanligere i akuttfasen, men kan for enkelte vedvare, særlig om hele tarmavsnitt eller store deler av urinveiene er bestrålt.

Kjemoterapi

Kjemoterapi kan også føre til bestående bivirkninger, eller økt risiko for helseproblemer som kan komme til uttrykk etter lengre tid. Eventuelle senbivirkninger er relatert til samlet dose, type medikament og eventuell tilleggsbehandling. En av de vanligste bivirkningene som for noen er vedvarende, er nevrotoksisitet. Perifer polyneuropati og Raynaud er de mest vanlige uttrykkene, med perifere stikninger og nummenhet, og kalde hender og føtter. Nevromuskulære problemer er mindre vanlig, men kan gi muskelsvakhet og smerter. De fleste tilpasser livet sitt med



Lungefibrose. FOTO: EVEN REINERTSEN

disse plagene, for eksempel har de ekstra varme sko og votter, og reduserer uteaktivitet i kaldt vær. For unge pasienter kan yrkesvalg være viktig, slik at forhold i yrket ikke forverrer deres besvær.

Mer alvorlig er påvirkning på nyre- og hjertefunksjon. Cellegifter som potensielt kan gi slike skader, doseres slik at man ikke overskrider det som anses som toksisk grense, men her ser man stor individuell variasjon hos pasientene. Strålebehandling som har inkludert en del av hjertet potenserer risikoen, for eksempel hos lymfompasienter som tidligere har fått kappefelts bestråling (figur 1). Kurer inneholdende cellegiften adriamycin er potensielt hjertetoksisk og pasienter kan utvikle kardiomyopati eller hjertesvikt etter noen år. Cisplatin kan gi nyresvikt, men som regel er det faktorer som predisponerer eller innsetting av nyretoksiske legemidler langt etter avsluttet kreftbehandling som potenserer skaden slik at nyresvikt oppstår.

Testikkelkreftpasienter har nesten alltid fått cisplatin, og de kan også ha en annen typisk bivirkning, nemlig nedsatt hørsel eller tinnitus, da midlet er ototoksisk.

Seksualitet og infertilitet

Både kirurgi, strålebehandling og kjemoterapi kan påvirke seksualiteten og reproduksjonsevnen gjennom nerveskade og organpåvirkning. Her tas det bare opp fysiske plager som rammer seksualiteten, selv om sykdommen og behandlingen i seg selv kan føre til forandringer som er av mye mer sammensatt karakter.

For kvinner kan inngrep i lille bekkenet føre til bakoverbøyd livmor, som kan gi besvær med ansamling av utflod og smerter under samleie. Strålebehandling som rammer vagina kan gi sammenvoksninger i slimhinnene og en trangere skjede. Dette kan motvirkes med en dilatator som bør tilbys alle kvinner ved risiko for synekier i skjeden. Dersom operasjonen etter kreftbehandlingen har ført til skader på nervene, kan det gi nedsatt følsomhet og ubehag på grunn av tørr skjede. Dette kan motvirkes ved bruk av glidemiddel og eventuelt lokalt østrogenilskudd. For menn kan strålebehandling eller kirurgiske inngrep skade nervebaner i underlivet med risiko for ereksjonsproblemer og manglende eller retrograd sædtømming. Det finnes flere typer hjelpemidler ved impotens. Impotens kan også ha psykiske årsaker, og

funksjonen kan komme tilbake etter en tid. Det er viktig at pasienten før behandling er informert om muligheten for eventuell påvirkning av fertilitet og ereksjon/ejakulasjon.

Strålebehandling mot gonadene medfører infertilitet for begge kjønn, selv ved relativt lave doser. Kvinner blir ikke bare infertile, men får også en tidlig menopause. For unge kvinner søker man å skjerme eggstokkene, eventuelt operere dem ut av strålefeltet før behandlingen starter. På samme måte unngår man å bestråle menns testikler.

Flere typer cellegift kan føre til subfertilitet eller infertilitet både hos kvinner og menn. Menn har i over 20 år hatt muligheten til nedfrysning av sædceller før oppstart av kreftbehandling. For kvinner er det få fertilitetsbevarende tiltak selv i dag, som ikke er av eksperimentell karakter. Alder ved behandling spiller stor rolle når kvinner gis cellegiftkurer som fører til subfertilitet. Med økende alder ved behandlingsstart, øker risikoen for «premature ovarian failure», der de som rammes får en tidlig menopause.

Sekundær kreft

Sekundær kreft kan oppstå etter både strålebehandling og kjemoterapi, men det må understrekes at det generelt er lav risiko. Hud som er bestrålt, har økt risiko for basalcellecarcinomer. Ved store strålefelt mot brystveggen kan organ i strålefeltet noe hyppigere bli rammet av kreft, som thyroideacancer, brystkreft, lungekreft og sarkomer. Leukemi er noe mer vanlig hos pasienter som har fått kjemoterapi. Alderen ved behandling har også betydning, da ikke bare kreftbehandlingen, men også den generelle risikoen for sykdom antas å gi større livstidsrisiko for de som er behandlet i ung alder. Sekundær kreft oppstår oftest 5–20 år etter gjennomgått behandling.

Fatigue

Fatigue regnes som kronisk om pasienten har hatt en vedvarende subjektiv følelse av energiløshet, trøtthet og kognitiv reduksjon i mer enn seks måneder. De fleste med fatigue opplever at det oppstår i relasjon til eller kort tid etter endt behandling. Dette kan vedvare opptil flere år. Det kan være nødvendig med tilpassing av studiehverdag eller yrkeslivet siden de som har kronisk fatigue ofte har nedsatt kapasitet, konsentrasjonsevne og hukommelsesproblemer. Fatigue må skilles fra depresjon og søvnproblemer, og det er viktig å utelukke somatiske tilstander som for eksempel hypothyroidose. Behandlingen er ikke entydig, men moderat fysisk aktivitet, psykomotorisk fysioterapi og tilrettelegging av hverdagen ser ut til å gi positiv effekt. Studier har vist at omtrent 15 prosent av alle testikkelkreftpasienter opplever fatigue, og ca 30 prosent av alle som er behandlet for lymfom eller brystkreft.

Barn

For de som får kreft i barneårene, kan det være større risiko for flere langtidseffekter. Barn tåler på den ene siden cellegift mye bedre enn voksne og har en høyere reparasjonsevne. På den andre siden er de i vekst, og dermed mer sårbare. Helserelaterte langtidspåvirkninger er avhengig av sykdommens lokalisasjon, utbredelse og den behandling som er gitt. Det er i hovedsak de samme langtidseffekter som rammer barn som voksne, selv om enkelte sykdommer, som hjernekreft, kan gi flere permanente skader som krever spesiell oppfølging og tilpassing. De fleste har dog lite langtidspåvirkninger (2).

Denne artikkelen kan se ut som en sørgelig liste over mange alvorlige plager som kan ramme tidligere kreftpasienter, selv om den ikke er uttømmende på emnet. Det er imidlertid svært sjelden at mange kjente bivirkninger rammer en og samme pasient. Det er riktig å understreke viktigheten av behandlingen, og at de fleste ikke har daglige problemer som er knyttet til langtidseffekter etter kreftbehandling.

Montebello-Senteret

er et landsdekkende rehabiliteringssenter med ukeskurs for de som har, eller har hatt kreft og deres pårørende/nærstående. Senteret ligger på Mesnali ved Lillehammer. Opphold og reiseutgifter dekkes (refunderes) av Folketrygden slik at alle skal kunne reise dit. Egenandelen er kr. 150,- pr. døgn for den som har, eller har hatt, kreft og kr. 100,- pr. døgn for den pårørende/nærstående.

På familierhabiliteringskursene er det ingen egenandel for barna samt at reiseutgifter blir dekket for alle i familien.

Reiseutgiftene refunderes etter billigste reisemåte ved å levere reisekvitteringer på NAV-kontoret ved hjemkomst, eller ved henvendelse dit på forhånd for å få reiserekvisisjon.

Det arrangeres også enkelte kurs for fagpersonell på senteret.

Kontaktinfo:

TLF: 62 35 11 00

E-POST: post@montebello-senteret.no

WEB: www.montebello-senteret.no



FOTO: WWW.MONTEBELLO-SENTERET.NO

Imidlertid er det viktig å kjenne til slike bivirkninger, som ofte kan komme til uttrykk mange år etter endt behandling, og er dermed ikke så lett å sette i sammenheng med kreftsykdommen. Den behandling som gis i dag, må generelt kunne sies være mer målrettet og skånsom for pasienten enn behandlingen som ble gitt for 15–20 år siden og lenger tilbake. Det må understrekes at kunnskap og teknologi har gått hånd i hånd, og de som i dag lever med store bivirkninger av sin behandling, ville man kanskje gitt et annet tilbud i vår tid. Man håper i dag at økt kunnskap om pasientens risikofaktorer når det gjelder både sykdommen og effekten av behandlingen, skal kunne gi en bedre og mer målrettet behandling i fremtiden, der både prognosen forbedres og bivirkninger reduseres.

Artikkelen er basert på en forelesning holdt på «Kreftkurset Innlandet 2009», Hamar 22.01.09. Takk til Hanne Mari Hamre og Cecilie Escholt Kiserud for nyttige innspill!

Referanser

Bakgrunnsinformasjon er hentet fra:

1. Cancer in Norway 2007, Kreftregisteret, www.kreftregisteret.no
2. Rolf Kåresen og Erik Wist: Kreftsykdommer – en basisbok for helsepersonell, 2005 (Gyldendal)
3. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer, Helse- og sosialdepartementet 2008 (spesielt kapittel 6 «Lymfom i allmennpraksis» og kapittel 16 «Kontroll, oppfølging og rehabilitering» <http://www.legeforeningen.no/id/76049>
4. «Blåboka» Norsk bryst cancer gruppe (NBCG)s veileder for behandling av brystkreft http://www.nbcg.no/nbcg_blaaboka.html
5. Kreftforeningen «Kreft og seksualitet», www.kreft.no

Evt. spørsmål og kommentarer kan rettes til:
hanne.stensheim@kreftregisteret.no

Seretide® «GlaxoSmithKline»
Adrenergikum + kortikosteroid.

ATC-nr.: R03A K06

T INHALASJONSÆROSEL 25/50, 25/125 og 25/250: Hver dose inneholder: Salmeterol, xinaf. aeqv. salmeterol, 25 µg og fluticason, propion. 50 µg, resp. 125 µg og 250 µg, fortløp (1,1,2-tetrafluoretan).

T INHALASJONSPULVER 50/100 i Diskus, 50/250 i Diskus og 50/500 i Diskus: Hver dose inneholder: Salmeterol, xinaf. aeqv. salmeterol, 50 µg og fluticason, propion. 100 µg, resp. 250 µg og 500 µg, lactos.

Indikasjoner: Inhalasjonsaerosol: Vedlikeholdsbehandling av bronkialastma, der en kombinasjon av langtidsvirkende beta₂-agonist og kortikosteroid er indisert. Inhalasjonspulver: Astma: Vedlikeholdsbehandling av bronkialastma, der en kombinasjon av langtidsvirkende beta₂-agonist og kortikosteroid er indisert. Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOL): Symptomatisk behandling av pasienter med KOL, med FEV₁ <60 % av forventet verdi (pre-bronkodiator) og som har hatt gjentatte eksaserbasjoner, som har vesentlige symptomer på tross av jevnlig bruk av bronkodiatorer. Dosering: Må brukes regelmessig, også i symptomfrie perioder, for optimal behandlingseffekt. Effekt av salmeterol inntreffer etter 10–20 minutter, og effekt av fluticasonpropionat inntreffer etter 4–7 dager. Behandlingen må ikke avsluttes brått, og dosen endres kun etter avtale med lege. Dosen justeres til en oppnådd kontroll, eller lavest mulig dose som gir tilfredsstillende klinisk effekt. Når symptomkontroll opprettholdes med laveste styrke 2 ganger daglig, kan neste steg være et forsøk med kortikosteroid alene. Det er viktig å følge opp pasientens regelmessig ved nedtrapping av behandling. Alternativt kan pasienter som har behov for langtidsvirkende beta₂-agonist tilføres til dosering 1 gang daglig, dersom dette anses å kunne opprettholde symptomkontroll. Ved dosering 1 gang daglig gis dosen fortløp i kvelden ved nattlige symptomer, respektive om morgenen til de pasienter som har mest symptomer om dagen. Dersom aktuell dosering ikke dekkes av kombinasjonspreparatet, forskrives passende dose beta₂-agonist og/eller kortikosteroid. Det er vist at dosebedring fører til en liten økning i bivirkninger, men legen kan vurdere å doble dosen av Seretide når voksne pasienter med astma har behov for økt dose av inhalert kortikosteroid i en kort periode (opptil 14 dager). Dosejustering ikke nødvendig for eldre eller pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Pasienten bør skylle munnen og gurgel halsen med vann etter hver inhalasjon. Skal kun brukes til inhalasjon. **Astma: Inhalasjonsaerosol: Voksne og barn over 12 år:** 2 inhalasjoner (å 25/50) 2 ganger daglig (morgen og kveld) eller 2 inhalasjoner (å 25/125) 2 ganger daglig (morgen og kveld) eller 2 inhalasjoner (å 25/250) 2 ganger daglig (morgen og kveld). **Barn: 4–12 år:** 2 inhalasjoner (å 25/50) 2 ganger daglig (morgen og kveld). Data foreligger ikke for behandling av barn <4 år. Pasienten bør instrueres nøye i riktig bruk av inhalatoren. Før bruk skal innsidet og utsiden av inhalatoren, inkl. munnskyt, sjekkes for løse gjenstander (se pakningsveiledning). **Inhalasjonspulver:** Inhaleres ved hjelp av Diskus. **Voksne og barn over 12 år:** 1 inhalasjon (50/100) 2 ganger daglig (morgen og kveld) eller 1 inhalasjon (50/250) 2 ganger daglig (morgen og kveld) eller 1 inhalasjon (50/500) 2 ganger daglig (morgen og kveld). **Barn: 4–12 år:** 1 inhalasjon (50/100) 2 ganger daglig (morgen og kveld). Data foreligger ikke for behandling av barn <4 år. **KOL: Inhalasjonspulver: Voksne:** 1 inhalasjon (50/500) 2 ganger daglig. **Kontrollindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** Både heshet og candidainfeksjon kan forebyggjes ved gurgling av hals og skyling av munnehole med vann etter inhalasjon. Symptombegynnende candidainfeksjoner kan behandles med fungicider til lokal bruk, samtidig som behandling med preparatet fortsetter. Paradoksal bronkospasme kan inntreffe umiddelbart etter dosering og preparatet seponeres da straks. Pasienten behandles deretter med korttidsvirkende bronkodiatorer til inhalasjon, med raskt innsettende effekt. Etter klinisk vurdering av pasienten gis alternativt terapi dersom det er nødvendig. Preparatet er ikke til behandling av akutte anfall, men for regelmessig behandling. Pasienten trenger en bronkodiator med raskt innsettende effekt og kort virketid (f.eks. salbutamol) til behandling av akutte symptomer. Pasienten bør ikke starte med preparatet ved en forverring. Alvorlige astmalarelaterte bivirkninger og forverringer kan forekomme under behandling. Data antyder at pasienter av afrikansk eller afrikansk avstammelse kan ha økt risiko for alvorlige luftveisrelaterte hendelser eller død ved bruk av salmeterol. Alle pasienter bør informeres om å fortsette behandlingen, men rådføre seg med legen sin dersom astmasymptomene forblir ukontrollerte eller forverres etter oppstart av behandling. Dersom pasienten må øke doseringen av beta₂-agonist med kort virketid for å kontrollere symptomene, tyder dette på en forverring av sykdommen og pasienten bør kontakte lege. Plutselig og tiltagende forverring av astmasymptomene er potensielt livstruende og pasienten bør umiddelbart undersøkes av lege. En bør vurdere å øke dosen av inhalert kortikosteroid. For pasienter med astma eller KOL bør en ved økende symptomer vurdere tilleggsbehandling med systemisk kortikosteroid og/eller et antibiotikum dersom det er en infeksjon med i sykdomsbildet. Ved astmasymptomkontroll kan en gradvis dosejustering vurderes. Det er viktig å følge opp pasienten regelmessig ved nedtrapping av behandling. Laveste dose som gir effekt bør benyttes. Systemiske effekter kan forekomme, spesielt ved høye doser brukt over lengre tid. Ved langtidsbehandling av barn anbefales

kontroll av høyde. Pga. mulig svekket binyrebarkrespons, bør pasienter som overføres fra oral steroidterapi til inhalasjonssteroid følges nøye og binyrebarkfunksjonen kontrolleres jevnlig. Etter introduksjon av inhalasjonsbehandling, reduseres oral behandling gradvis. I tiden etter overføring fra peroral behandling kan pasientens binyrebarkrespons være svekket. Vurder tillegg av systemiske steroider ved stress, f.eks. forverring av astmaanfallet, infeksjoner eller kirurgiske inngrep. Overgang fra systemisk behandling til inhalasjonssteroid kan også avdekke tidligere steroidnedsatte allergier. Disse behandles symptomatisk. Det har vært sjeldne rapporter om økninger i blodglukosenivåer, dette bør vurderes ved forskning til pasienter med diabetes mellitus i anamnesen. Både selektive og ikke-selektive betablokkere bør unngås, med mindre det er svært tungtveiende grunner for bruk av disse. Preparatet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig kardiovaskulær sykdom inkl. hjertearytmier, ubehandlet hypokalemi, lungetuberkulose og/eller tyreotoksikose. Brukes med forsiktighet ved hjerte-karsykdom da kardiovaskulære effekter, som økt systolisk blodtrykk og hjertefrekvens, kan oppstå ved høyere enn terapeutiske doser. Brukes med forsiktighet hos pasienter disponert for lavt kaliumnivå da redusert serumkaliumnivå kan oppstå ved høye terapeutiske doser. Økt rapportering av nedre luftveisinfeksjoner (særlig pneumoni og bronkitt) er sett hos KOL-pasienter, og de kliniske symptomene på slike infeksjoner og eksaserbasjoner overlapper ofte hverandre. Seretidebehandling bør vurderes hos pasienter med alvorlig KOL som har hatt pneumoni. Inhalasjonspulver: Hjelpetoffet laktosemohydrid inneholder 0,1–0,2 % melkeprotein. Det må utvises forsiktighet hos pasienter med allergi mot melkeprotein.

Interaksjoner: Ritonavir (hypotant CYP 3A4-hemmer) kan gi sterk økning i plasmakonsentrasjonen av fluticasonpropionat og sterk reduksjon i serumkonsentrasjonen av kortisol. Cushings syndrom og binyrebarksuppresjon er rapportert ved samtidig bruk av ritonavir, og kombinasjonen bør derfor unngås. Andre CYP 3A4-hemmere gir uvesentlig (erytromycin) eller mindre (ketokonazol) økning i systemisk eksponering for fluticasonpropionat, uten merkbart reduserte serumkonsentrasjoner av kortisol. Det skal likevel utvises forsiktighet ved samtidig bruk av sterke CYP 3A4-hemmere, f.eks. ketokonazol, pga. potensiell fare for økt systemisk eksponering for fluticasonpropionat. **Graviditet/Amning:** Overgang i placenta: Ikke klargjort. Dyrestudier viser reproduksjonstoksiske effekter (ganespatte, forsinket forøning), som indikerer en mulig risiko for fosterskade. Kombinering av salmeterol og fluticason skal kun brukes ved graviditet hvis fordelene oppveier en mulig risiko. **Overgang i morsmelk:** Går over i melk hos rotte. Det er ikke klargjort om barn som ammes påvirkes. **Bivirkninger:** Som for salmeterol og fluticasonpropionat har seg, Tremor, hodepine og palpitasjoner er som regel forbigående og avtagende ved jevnlig dosering. **Hyppige (>1/100):** Hodepine, candidainfeksjoner i munn og svelg, heshet og irritasjon i svelg, palpitasjoner, tremor og muskelskramper. Hypokalemi er rapportert hos KOL-pasienter. Nasofaryngitt, pneumoni, bronkitt, sinusitt, kontusjoner og traumatiske frakturer er også rapportert hos KOL-pasienter, men det er usikkert om dette er relatert til underliggende sykdom eller legemidlet. **Mindre hyppige:** Kutane hypersensitivitsreaksjoner, Takykardi. **Sjeldne (<1/1000):** Paradoksal bronkospasme. Hypersensitivitsreaksjoner med symptomer som angioødem (hovedsakelig i ansikt og svelg), respirasjonssymptomer (dyspne og/eller bronkospasme) og anafylaktiske reaksjoner inkl. anafylaktisk sjokk. Artralgi og myalg. Arytmier (inkl. atrieflimmer, supraventrikulær takykardi og ekstrasystoler). Angst, søvnproblemer, adferdsendringer inkl. hyperaktivitet og irritabilitet (hovedsakelig hos barn). Hyperglykemi. Mulige systemiske effekter er: Cushings syndrom, karakteristisk kjennelegn på Cushings syndrom, binyrebarksuppresjon, vekstretardasjon hos barn og ungdom, nedsatt bentetthet, katarakt og glaukom.

Overdosering/Forgiftning: Symptomer: Tremor, hodepine, takykardi, økt systolisk blodtrykk og hypokalemi. Dersom bruk av høyere enn godkjent dose fluticasonpropionat har pågått over lengre tid, er betydelig suppresjon av binyrebarken mulig. Det har vært meget sjeldne rapporter om akutte adrenale kriser, hovedsakelig hos barn eksponert for høyere enn godkjente doser over lengre perioder (flere måneder eller år). Observerte karakteristika inkluderer hypoglykemi med påfølgende nedsatt bevissthet og/eller kramper. Situasjonen som potensielt kan utløse akutte adrenale kriser inkluderer eksponering for traume, kirurgi, infeksjon eller enhver hurtig reduksjon av dosen inhalert fluticasonpropionat. **Behandling:** Antidot er kardioselektive betablokkere som skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent bronkospasme i anamnesen. Dersom behandling med Seretide må avbrytes pga. overdosering av beta₂-agonistkomponenten, bør hensiktsmessig kortikosteroidterapi opprettholdes. I tillegg, dersom hypokalemi oppstår skal tilskudd av kalium vurderes. Fluticason: Glukokortikoid. Se Giftinformasjonens anbefalinger H02A B og R03A C12. **Egenskaper:** **Klassifisering:** Kombinasjonspreparat av kortikosteroid med høy lokal antiinflammatorisk aktivitet (fluticason) og selektiv langtidsvirkende beta₂-agonist (salmeterol). **Virkningsmekanisme:** Fluticasonpropionat: Potent antiinflammatorisk effekt i lungene og forbygger eksaserbasjoner. Salmeterol: Relaksere bronkialmuskulatur og virker symptomforebyggende. Den bronkodiatoriske effekten inntreffer etter 10–20 minutter og varer i minst 12 timer. Det er vist at flere pasienter behandlet med Seretide oppnådde astmakontroll, enn pasienter behandlet med inhalert kortikosteroid alene. Generelt ble disse effektene

observert tidligere for Seretide enn for inhalert kortikosteroid alene og ved en lavere dose kortikosteroid. Det er også vist at kontroll av astmasymptomene kan opprettholdes med en lavere dose kortikosteroid i Seretide sammenlignet med inhalert kortikosteroid alene. **Absorpsjon:** Fluticasonpropionat: Systemisk biotilgjengelighet er ca. 10–30 %. Ubetydelig oral biotilgjengelighet (<1%). Salmeterol: Maks. plasmakonsentrasjon etter 1 dose (50 µg) er ca. 200 ng/ml. **Proteinbinding:** Fluticasonpropionat: I plasma ca. 90 %. **Fordeling:** Fluticasonpropionat: Distribusjonsvolum ca. 300 liter. **Halveringstid:** Fluticasonpropionat: reseptorkomplekset i lungene: Ca. 10 timer. Terminal halveringstid ca. 8 timer. **Metabolisme:** Fluticasonpropionat: Hovedsakelig i lever via CYP 3A til en inaktiv karboksylsyremetabolitt. Salmeterol: Utstrakt hydroksylering i lever. Hovedmetabolitten er aktiv, men effekten er av kortere varighet. **Utskillelse:** Fluticasonpropionat: Hovedsakelig via fæces. Clearance 1,1 liter/minutt. Salmeterol: Hovedsakelig via fæces. **Oppbevaring og holdbarhet:** Inhalasjonsaerosol: Etter bruk skal beskyttelseshetten påsettes munnskytket igjen. Oppbevares ved høyest 25°C. Beskyttes mot frost og direkte sollys. Effekten av legemidlet kan reduseres dersom metallbeholderen er kald. **Andre opplysninger:** Inhalasjonspulver: Til inhalasjon ved hjelp av Diskus. Administreringsmåte: Se pakningsveiledning. Inhalasjonsaerosol: Preparatet inneholder fremfritt drivgass. Et tellerwerk viser antall resterende doser gjennom et vindu bak på inhalatoren; se pakningsveiledning. Pasienter som har koordineringsproblemer ved bruk av inhalasjonsaerosol bør bruke et inhalasjonskammer som hjelpemiddel. Metallbeholderen må ikke utsettes for vann.

Pakninger og priser: Inhalasjonsaerosol: 25/50: 120 doser kr 324,20. 25/125: 120 doser kr 463,00. 25/250: 120 doser kr 602,10. Inhalasjonspulver: 50/100 i Diskus: 60 doser kr 355,70. 3 x 60 doser kr 998,40. 50/250 i Diskus: 60 doser kr 461,40. 3 x 60 doser kr 1315,60. 50/500 i Diskus: 60 doser kr 590,40. 3 x 60 doser kr 1702,40.

Referanser

Referanser: 1. Calverley PMA et al. *New Engl J Med* 2007; 356(8): 775-789. 2. Seretide Summary of Product Characteristics. www.felleskatalogen.no 3. Bateman E. D. et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-844.

Refusjonsberettiget bruk:	
Vedlikeholdsbehandling av bronkialastma, der en kombinasjon av langtidsvirkende beta ₂ -agonist og inhalasjonssteroid er indisert. Cystisk fibrose.	
Refusjonskode:	
ICPC	Vilkår nr
R96 Astma	92
T99 Cystisk fibrose	-
ICD	Vilkår nr
J44 Cystisk fibrose	-
J45 Astma	92

Vilkår: 92 Diagnosen astma må være verifisert ved hjelp av spirometri hos barn over 8 år og voksne. Hvis spirometri ikke kan gjennomføres, må årsaken journalføres. Sist endret: 04.10.2007

KOLS: Individuell refusjon § 3a, jf. § 2.
ICD-10: J44
ICPC-2: R95
Vilkår: Spirometriundersøkelse skal være utført. FEV₁ mindre enn 60 % av forventet normalverdi. FEV₁ skal oppgis i sekundet. Behandling med Seretide startet før 1. juli 2006:
- Ingen krav til tidligere behandling.
Behandling med Seretide startet etter 1. juli 2006:
- Minst en bronkodiator/selektiv beta₂-agonist (salmeterol og/eller formoterol). Begrunnelse for at overnevnte preparat/preparatgrupper ikke kan benyttes, skal oppgis i søknaden.

Referanse: 1. Calverley PMA et al. *New Engl J Med* 2007; 356(8): 775-789. 2. Seretide Summary of Product Characteristics. www.felleskatalogen.no 3. Bateman E. D. et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-844.



GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2 A, Postboks 180, 0319 Oslo.
Telefon: 22 70 20 00. Telefaks: 22 70 20 04. www.gsk.no