

Sekretinstimulert magnetisk resonanskolangiopankreatografi ved lidelser i galle- og pancreasganger

Magnetisk resonanskolangiopankreatografi (MRCP) har nærmest erstattet endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi (ERCP) ved diagnostisering av sykdom i galle- og pancreasgangene. Intravenøs tilførsel av sekretin medfører økt mengde vandig sekret i pancreasgangen og galleveiene. På en sekretinstimulert MRCP (S-MRCP) visualiseres dermed gangsystemet bedre enn ved konvensjonell MRCP, og det diagnostiske utbyttet økes.

Resultatet fra 20 pasienter presenteres, S-MRCP bidrog med ny informasjon hos 18. Hos disse var det funn som ikke var fremkommet ved tidligere bildediagnostiske undersøkelser.

Metoden kan være et nyttig hjelpemiddel i utredningen av dysfunksjon i sphincter Oddi, der man på grunn av metodens funksjonelle aspekt, med økt væsketrykk i gangsystemet, vil kunne registrere eventuelle smerteanfall under undersøkelsen. S-MRCP kan bidra til å skille pancreascancer fra kronisk pankreatitt, og tydeliggjøre pancreas divisum. Videre har man ved hjelp av denne metoden mulighet for å avsløre skleroserende koleangitt og avklare om pancreasgangen er skadet ved traumer forårsaket av en stump gjenstand. Innen kartlegging av kirurgiske gallegangsskader og utredning av postoperative problemer er undersøkelsen svært anvendbar. Ved vanskelig pankreatobilær diagnostikk synes derfor S-MRCP å være et nyttig og komplikasjonsfritt supplement til eksisterende diagnostiske hjelpemidler.

Fordi magnetisk resonanskolangiopankreatografi (MRCP) er en ikke-invasiv undersøkelse uten alvorlige komplikasjoner, foretrekkes denne fremfor endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi (ERCP) til diagnostisk bruk. Sekretin bidrar til utskilling av bikarbonat og vann både i galleveier og pancreasgang. MR-fremstillingen blir tydeligere fordi gangsystemene utvides under sekretinstimulering. I tillegg til selve bildefremstillingen representerer sekretinstimulert MRCP (S-MRCP) også en funksjonsundersøkelse som kan avklare om deler av bukspyttkjertelen er uten eksokrin funk-

Johan Castberg Hellund

j.c.hellund@ioks.uio.no

Jonn Terje Geitung

Radiologisk divisjon

Axel Marco Meo

Jon Helge Angelsen

Morten Munkvik

Erik Trondsen

Trond Buanes

Gastrokirurgisk avdeling

Ullevål universitetssykehus

0407 Oslo

Hellund JC, Geitung JT, Meo AM, Angelsen JH, Munkvik M, Trondsen E, Buanes T.

Secretin stimulated MRCP (S-MRCP) in patients with disease in the biliary and pancreatic ducts.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 691–4.

Background. MRCP has replaced ERCP as the diagnostic tool in diseases in the biliary and pancreatic ducts. Secretin increases the secretion to ducts, and this has been reported to improve MRCP image quality.

Material and methods. We report our experience with S-MRCP in our first 20 patients. Secretin was given intravenously and images were obtained every minute for 10 minutes. These images were compared with MRCP images taken before and after secretin stimulation.

Results. New information was yielded in 18 cases, i.e. information not observed in previous radiological examinations.

Interpretation. In diagnostics of dysfunction of the sphincter of Oddi, the method may be useful, given the functional aspect of the procedure where increased pressure in the ducts may lead to pain. It may further improve the diagnostics of pancreatic cancer versus pancreatitis, in pancreas divisum and sclerosing cholangitis. The method is also valuable for clarifying whether there is injury to the pancreatic duct after blunt abdominal trauma. Surgical common bile duct injuries may be better assessed than with any other method. In difficult pancreatic and biliary investigations, S-MRCP seems to be a useful and complication-free supplement to existing diagnostic methods.

sjon. Kombinasjonen av god bildefremstilling av pancreasgang og galleveier samt funksjonsundersøkelse av pancreas er nyttig ved en rekke tilstander som tradisjonelt har voldt diagnostiske problemer: Avklaring av sphincter Oddi-dysfunksjon, skille pancreascancer fra kronisk pankreatitt, fremstilling av anomalier som pancreas divisum, frem-

stilling av tidlig skleroserende koleangitt, sikker diagnostikk av gangesjoner i pancreas ved buksskader forårsaket av en stump gjenstand og endelig kartlegging av postoperative gallegangsskader. Våre første erfaringer med S-MRCP gjennomgås.

Materiale og metode

20 pasienter undersøkt med S-MRCP ved Ullevål universitetssykehus i perioden oktober 1999–mai 2001 presenteres. Ni menn og 11 kvinner i alderen 28–83 år ble inkludert. Gjennomsnittsalderen var 51 år, median alder 49 år. Vi har brukt Matos og medarbeideres arbeider som bakgrunn for våre undersøkelser (1, 2). Før sekretinstimuleringen ble det kjørt en bildeserie med standard MRCP-teknikk (3). Denne ble utført i form av en enkeltsnitteknikk (single shot breathhold) avbildet med seks snitt i en vifte, eventuelt supplert av flere tynne bilder med påfølgende bearbeiding. Bariumsulfat (BaSO₄) peroralt ble brukt som negativ kontrast i duodenum. Av de seks snittene i viften valgte vi det bildet som dekket pancreasgang og choledochus best. Så ble sekretin administrert, 1 IE/kg kroppsvekt intravenøst over to minutter. Fra ett minutt etter injeksjonsstart ble det tatt ett bilde hvert minutt i ti minutter. Det ble avsluttet med ny full MRCP-serie. MR-maskinen er en Philips Gyroscan NT Powertrack 6000.

I løpet av serien ble pancreas- og gallegangens diameter registrert, sammen med detaljerte studier av veggens kontur og mulige kalibervekslinger langs gangene. Pasientens kliniske tilstand under sekretinstimulering ble fulgt nøye, med særlig vekt på mulig induksjon av abdominalsmerter. Smertenes karakter ble sammenholdt med tidligere smerteanfall i magen, og man fortolket denne kliniske opplysning i lys av simultant bildemateriale.

Eksokrin funksjon i pancreas og lever ble bedømt på bakgrunn av væskefylling i utførselsganger (diamettermåling) og duodenum.

Resultater

Indikasjoner, hovedfunn og klinisk betydning av undersøkelsen fremgår av tabell 1. Hos 18 av 20 undersøkte pasienter bidrog S-MRCP med informasjon som ikke var fremkommet ved andre bildediagnostiske undersøkelser. I gjennomsnitt var det gjort 2,4 bildediagnostiske undersøkelser før henvisning til S-MRCP (tab 2). Ingen komplikasjoner ble registrert i forbindelse med S-MRCP hos disse 20 pasientene.

Tabell 1 Indikasjon, konklusjon, evaluering av nytte ved S-MRCP samt oppfølgingstid og status ved oppsummering av studien for de 20 pasientene som var inkludert

Pasient	Alder (år)	Indikasjon	Konklusjon ved S-MRCP	Bidrog S-MRCP med ny informasjon?	Oppfølgings-tid (md.)	Endelig resultat
1	48	Pancreascancer	Pancreascancer	Nei	1	Død
2	75	Kronisk pankreatitt	Kronisk pankreatitt	Ja	20	Kronisk pankreatitt
3	47	Sphincter Oddi-dysfunksjon	Patologisk dilatasjon	Ja	16	Symptomfri etter papillotomi
4	44	Sphincter Oddi-dysfunksjon	Mislykket undersøkelse	Nei	0	Ikke møtt til kontroll
5	50	Kronisk pankreatitt	Kronisk pankreatitt	Ja	8	Kronisk pankreatitt
6	58	Sphincter Oddi-dysfunksjon	Patologisk dilatasjon	Ja	8	Symptomfri etter papillotomi
7	47	Sphincter Oddi-dysfunksjon	Normale forhold	Ja	7	Frisk
8	24	Kronisk pankreatitt	Pancreas divisum	Ja	9	Residiverende pankreatitt
9	30	Skleroserende kolangitt	Normale forhold	Ja	8	Ingen behandling
10	63	Stille icterus	Pancreascancer	Ja	2	Død
11	66	Pancreascancer?	Kronisk pankreatitt	Ja	5	Kronisk pankreatitt
12	57	Stenose i anastomosen?	Stenose i anastomose	Ja	4	Symptomfri etter blokkering
13	45	Sphincter Oddi-dysfunksjon	Normale forhold	Ja	1	Frisk
14	83	Gallegangsstriktur/mislykket ERCP	Malign striktur	Ja	< 1	Kolangiokarsinom
15	62	Traume – skadet pancreasgang?	Normal pancreasgang	Ja	6	Frisk
16	28	Traume – skadet pancreasgang?	Normal pancreasgang	Ja	1	Frisk
17	30	Sphincter Oddi-dysfunksjon	Pancreas divisum	Ja	2	Kronisk pankreatitt
18	66	Sphincter Oddi-dysfunksjon	Pancreas divisum	Ja	1	Symptomfri (?)
19	49	Gallegangsskade	Stenose ved klips	Ja	1	Operert
20	38	Stein i gallegang?	Gallegangsstein	Ja	0	ERCP/EPT

Hos sju pasienter var indikasjonen sphincter Oddi-dysfunksjon, slik dette er definert av Toouli og medarbeidere (4). Hos to av disse oppstod det under sekretinstimulering sterke bukmerter av samme type som de tidligere hadde hatt. Samtidig ble galle- og pancreasgangen patologisk dilatert (fig 1a, 1b), mens den duodenale sekretfyllingen var forsinket. Pasientene ble henvist til papillotomi, og de har deretter vært symptomfrie i henholdsvis åtte og 16 måneder. Det viste seg ved S-MRCP at to av pasientene hadde pancreas divisum. ERCP var gjort på forhånd hos begge, men bare gallegangen var fylt, og anomalien var derfor ikke erkjent. To pasienter viste normale funn og ingen smerte, konklusjonen ble således ingen dysfunksjon. Den siste pasienten i denne gruppen hadde spist umiddelbart før S-MRCP (på tross av informasjon om å faste). Dette er altså en mislykket S-MRCP, som ikke bidrog med ny informasjon.

Tre pasienter, mistenkt for kronisk pankreatitt, ble undersøkt med S-MRCP. To fikk påvist typiske kalibervekslinger i pancreasgangen (fig 2), funn som økte sannsynligheten for diagnosen kronisk pankreatitt. De er fulgt i åtte og 20 måneder, uten at noe tegn til malignitet er påvist. Den tredje pasienten med pankreatitt fikk påvist pancreas divisum, som ikke tidligere var erkjent ved ERCP av grunner nevnt ovenfor.

Mistanke om pancreascancer var indikasjonen for S-MRCP hos to. Den ene fikk påvist en stenose i pancreasgangen, med utseende som en svulst, men dette var allerede påvist ved ERCP, og S-MRCP bidrog derfor ikke med ny informasjon. Hos den andre

fant man kaliberveksling, best forenlig med pankreatitt. Oppfølging i fem måneder har ikke gitt holdpunkt for malign sykdom. Et stenoserende kolangiokarsinom i ductus choledochus ble også tydeligere fremstilt under sekretinstimulering (fig 3).

Hos en pasient var det mistanke om skleroserende kolangitt. S-MRCP ble hos denne pasienten gjort tidlig i utredningen, og viste upåfallende gangsystem. Pasienten er i velbefinnende uten behandling åtte måneder senere. S-MRCP bidrog således til å gjøre diagnosen mindre sannsynlig.

Tabell 2 Antall og type undersøkelser utført før henvisning til S-MRCP (pasientnummer er de samme som i tabell 1)

Pasient	ERCP	MR/MRCP	CT	Ultralyd
1	X	X	X	X
2		X	X	X
3	X			
4	X		X	
5		X	X	
6		X	X	X
7		X		X
8	X	X		
9				
10	X	X	X	
11		X	X	
12		X	X	X
13		X		X
14	X	X	X	X
15			X	X
16		X	X	X
17	X	X		X
18		X		
19		X	X	
20		X	X	X
Sum	7	16	13	11

Traume forårsaket av stump gjenstand mot buken med mistanke om alvorlig skade av pancreas var indikasjonen hos to pasienter. Det forelå peritoneal irritasjon klinisk, og CT kunne ikke utelukke at hovedgangen var revet over. Dette lot seg utelukke med S-MRCP, ved tydelig fremstilling av gangen hos begge. De er utskrevet i velbefinnende, og det har ikke senere oppstått problemer som kan knyttes til pancreasskade.

En pasient utviklet lett posthepatisk icterus åtte måneder etter Whipples operasjon, og CT samt MR viste ingen tegn til patologiske funn nær hepatojejunostomien. S-MRCP avslørte en liten, polyplikkende «utvekt» på jejunumsiden av anastomosen, som senere lot seg biopsere via perkutan transhepatisk kolangiografi (PTC). Histologisk undersøkelse viste benigne celler. Man valgte å dilatere anastomosen via PTC, og pasienten har etter det vært symptomfri i fire måneder. S-MRCP gav en mer detaljrik fremstilling av anastomoseområdet, noe som muliggjorde en målrettet biopsi samt dilatasjon.

En pasient med «teltskade» av gallegangen ved laparoskopisk kolecystektomi ble undersøkt med S-MRCP etter at ERCP hadde vist en 2–3 mm trang stenose (feilplasset klips) som ikke syntes å føre til kritisk avløpshinder, ettersom bilirubinnivået og leverfunksjonsprøvene var normale. Pasienten fikk imidlertid magesmerter etter hvert måltid, og tilstanden hadde progrediert gjennom fire måneder (tiden fra operasjonen). Ved S-MRCP fikk pasienten samme smerter som hun pleide å få ved måltider, og fremstillingen av gallegangen viste en trådtynn

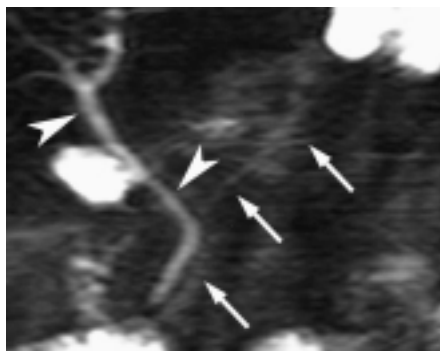
stenose (fig 4). Fortolkningen var at sekresjonstrykket ved sekretinstimulering syntes å være vesentlig lavere enn injeksjonstrykket ved ERCP, og at fremstillingen av stenosen derfor var mest representativ ved S-MRCP. Pasienten ble operert, og da man tok av klipsen som affiserte gallegangen, var lumen i ductus choledochus knapt kanylerbart med spissen av en «slank arteriepinsett». Funnet ved S-MRCP var altså meget vel forenlig med det man fant ved laparotomi.

Diskusjon

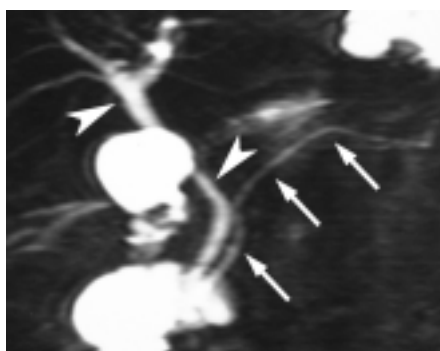
I vår undersøkelse har S-MRCP vært en svært nyttig diagnostisk metode som økte den diagnostiske sikkerhet hos 90% av pasientene på en måte som ikke var mulig å oppnå ved andre bildediagnostiske undersøkelser. Nøkkelen til ny informasjon hos de fleste pasientene var kombinasjonen av bedret bildefremstilling og funksjonstesting, sammenholdt med fortolkning av klinisk informasjon under undersøkelsen. Forutsetningen for å ha nytte av undersøkelsen er imidlertid at pasientene velges ut fra en klar problemstilling basert på grundig klinisk undersøkelse og radiologisk utredning ved CT, ultralyd, MR/MRCP og/eller ERCP. S-MRCP har således ikke vært noen førstevalgsundersøkelse i denne pasientserien (tab 2). Poenget med sekretinstimuleringen er den økte utskilling av vann og bikarbonat som utvider gangsystemet både i pancreas og galleveiene. Selve sekretinstimuleringen er nærmest risikofri, og den gir en bildediagnostisk gevinst fordi begge gangsystemer fremstår mer detaljrike.

Sphincter Oddi-dysfunksjon er en vanskelig tilstand å diagnostisere. Ofte har pasienten vedvarende smerteanfall etter kolecystektomi. Tilstanden kan klinisk til forveksling likne et choledochuskonkrement med spontan avgang. Smerteanfallene kommer imidlertid tilbake, til tross for at stein i dype galleveier ikke påvises. Årsaken er at patologisk motilitet i sphinctermuskulaturen er den etiologiske bakgrunn for plagene. Det er publisert flere detaljerte kriterier for denne tilstanden (4–6). En av de refererte pasienten med denne indikasjonen (fig 1a, 1b) illustrerer at S-MRCP kan bidra til en betydelig bedring i den diagnostiske sikkerhet. Ytterligere sikkerhet kan oppnås etter sphincterotomi, hvis sekretinstimulering da ikke gir smerteanfall og dilatasjon av gangsystemet.

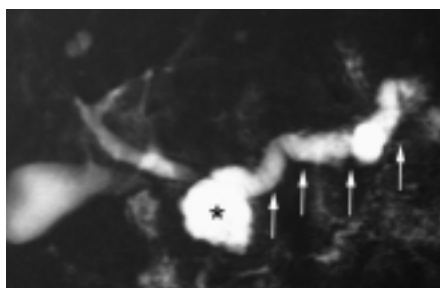
Ved stenoser i pancreasgangen er det et klassisk problem å skille maligne stenoser fra residiverende eller kronisk pankreatitt (7, 8). Det er angitt kriterier for å vurdere forandringer som skyldes kronisk pankreatitt ved S-MRCP (9, 10). I vår undersøkelse har disse kriteriene gitt økt sannsynlighet for å stille denne diagnosen. Allikevel kan vi ikke ut fra de første pasientene vi undersøkte med S-MRCP på denne problemstilling sikkert si om metoden klart kan skille mellom benigne og maligne stenoser.



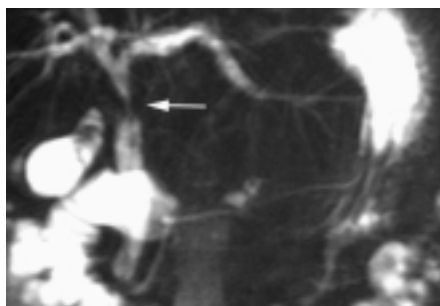
Figur 1a



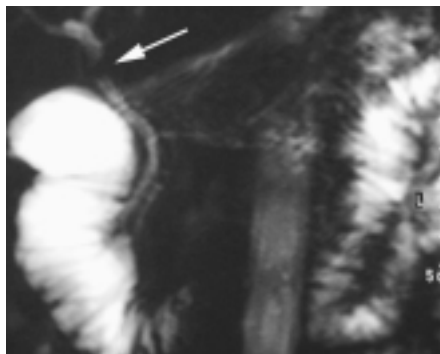
Figur 1b



Figur 2



Figur 3



Figur 4

Pancreas divisum kan teoretisk sett påvises ved ERCP i nesten alle tilfeller. I praktisk klinisk arbeid viser det seg imidlertid at fremstilling kun av galleveiene aksepteres i en del tilfeller. Dette kan man vanskelig kritisere fordi heroisk innsats for å fylle pancreasgangen kan føre til pankreatitt hos noen pasienter. S-MRCP bidrog i vår serie til å avsløre tre tilfeller av ikke-erkjent pancreas divisum. Metoden er således et nyttig verktøy (11), uten risiko for pankreatittutvikling.

Våre erfaringer med S-MRCP ved problemstilling skleroserende kolangitt er foreløpig begrenset. Konvensjonell MRCP har dog vist lovende resultater (12), og metodikken vil sannsynligvis også her være et supplement.

Ved abdominaltraumer forårsaket av stump gjenstand er det i noen tilfeller vanskelig å avgjøre om en pasient bør laparotomeres ved mistanke om alvorlig skade av bukspyttkjertelen. Venter man for lenge, kan pasienten utvikle livstruende sepsis. Laparotomerer man ved minste kliniske mistanke om alvorlig skade, vil mange av inngrepene i ettertid vise seg å være unødvendige. De to refererte pasienter illustrerer at sikkerheten ved konservativ, ekspektativ behandling kan økes med S-MRCP. Den praktiske konsekvens vil forhåpentlig være at antall unødvendige laparotomier reduseres. Også forsinkede inngrep kan unngås hvis S-MRCP gjøres raskt når pancreasgangen er revet over. Tilstanden vil da trolig avsløres tydelig, slik at nødvendig kirurgi kan gjennomføres umiddelbart.

Figur 1 a) Normalt utseende pancreas- og galleganger før sekretinstimulering. (Pil mot pancreasgang og pilspiss mot gallegang)

Figur 1 b) Samme pasient som i figur 1a), bilde tatt mens pasienten hadde abdominal-smarter under sekretinstimulering, gangsystemet sees utvidet. Diagnose: sphincter Oddi-dysfunksjon. (Pil mot pancreasgang og pilspiss mot gallegang)

Figur 2 Utvidet pancreasgang, med kalibervekslinger, typiske for kronisk pankreatitt (piler). I tillegg sees i pancreashodet en pseudocyste (stjerne)

Figur 3 Stenose i gallegangen (pil), nær innmunningen av ductus cysticus, senere påvist å være et kolangiokarsinom

Figur 4 Stenose i gallegang (pil) forårsaket av feilplassert klips ved laparoskopisk kolecystektomi, forandringen ble bedre visualisert etter sekretinstimulering, samtidig som pasienten fikk sterke magesmerter

Endelig representerer S-MRCP-fremstilling av galleveier etter kirurgiske inngrep en vesentlig nyvinning, både fordi tilgang til galleveier for eksempel etter anleggelse av Roux-Y-anastomose er vanskelig, og fordi fysiologisk sekresjonstrykk i galleveiene gir en mer realistisk fremstilling enn ERCP.

S-MRCP representerer et nyttig supplement innen pancreas- og galleveidiagnostikk, men måltrettet indikasjonsstilling basert på klinisk undersøkelse og supplerende utredning ansees nødvendig.

Litteratur

1. Matos C, Metens T, Devière J, Nicaise N, Braudé P, Van Ypern G et al. Pancreatic duct: morphologic and functional evaluation with dynamic MR pancreatography after secretin stimulation. *Radiology* 1997; 203: 435–41.
2. Nicaise N, Pellet O, Metens T, Devière J, Braudé P, Struyven J et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography: interest of IV secretin administration in the evaluation of pancreatic ducts. *Eur Radiol* 1998; 8: 16–22.
3. Pavone P, Laghi A, Catalano C, Panebianco V, Fabiano S, Passariello R. MRI of the biliary and pancreatic ducts. *Eur Radiol* 1999; 9: 1513–22.
4. Toouli J, Roberts-Thomson IC, Kellow J, Dowsett J, Saccone GT, Evans P et al. Manometry based randomised trial of endoscopic sphincterotomy for sphincter of Oddi dysfunction. *Gut* 2000; 46: 98–102.
5. Brand B, Wiese L, Thonke F, Sriram PVJ, Jaecle S, Seitz U et al. Outcome of endoscopic sphincterotomy in patients with pain of suspected biliary or papillary origin and inconclusive cholangiography findings. *Endoscopy* 2001; 33: 405–8.
6. Schumacher B, Othman T, Jansen M, Preiss C, Neuhaus H. Long-term follow up of percutaneous transhepatic therapy (PTT) in patients with definite benign anastomotic strictures after hepaticojejunostomy. *Endoscopy* 2001; 33: 409–15.
7. Andren-Sandberg A, Dervenis C, Lowenfels B. Etiologic links between chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 97–103.
8. Johnson PT, Outwater EK. Pancreatic carcinoma versus chronic pancreatitis: dynamic MR imaging. *Radiology* 1999; 212: 213–8.
9. Manfredi R, Costamagna G, Brizi MG, Maresca G, Vecchioli A, Colagrande C et al. Severe chronic pancreatic versus suspected pancreatic disease: dynamic MR cholangiopancreatography after secretin stimulation. *Radiology* 2000; 214: 849–55.
10. Cappeliez O, Delhay M, Deviré J, Le Moine O, Metens T, Nicaise N et al. Chronic pancreatitis: evaluation of pancreatic exocrine function with MR pancreatography after secretin stimulation. *Radiology* 2000; 215: 358–64.
11. Manfredi R, Costamagna G, Brizi MG, Spina S, Maresca G, Vecchioli A et al. Pancreas divisum and «santorinicele»: diagnosis with dynamic MR cholangiopancreatography with secretin stimulation. *Radiology* 2000; 217: 403–8.
12. Fulcher A, Turner MA, Franklin KJ, Shiffman ML, Sterling RK, Luketic VAC et al. Primary sclerosing cholangitis: evaluation with MR cholangiography – a case-control study. *Radiology* 2000; 215: 71–80.

ZOCOR "MSD"

Serumkolesterolsenkende middel
Serumlipidsenkende middel

ATC-nr:C10AA01

- C **Deklarasjon:** TABLETTER, filmstråjerte 10 mg, 20 mg, 40 mg og 80 mg. Hver tablett inneholder: Simvastatin 10 mg, resp. 20 mg, 40 mg og 80 mg, laktose monohydr. 76,7 mg resp. 141,5 mg, 283 mg og 565,8 mg, butylhydrokisonisot (E320), hjelpestoffer. Fargestoff: Titanisulfid (E 171), søtt og gult jernoksid (E 172).
- Egenskaper (farmakologiske):** Klassifisering: HMG-CoA (hydrokymetylglutaryl-coenzym A) reduktasehemmer. Ytterligere klassifisering: Konkurrerende spesifikk hemmer av det hastighetsbegrensende enzymet i kolesterolbiosyntesen. På grunn av hemning tidlig i syntesekjeden unngås akkumulering av potensielt toksiske steroider. I kliniske studier er det vist at simvastatin reduserer total plasma kolesterol, LDL- og VLDL-kolesterol, senker apolipoprotein B, samt øker HDL-kolesterol og reduserer triglyserid. Ved seponering av simvastatin er totalkolesterol vist å gå tilbake til tidligere nivåer. Hos pasienter med hjertefarkst og/eller angina pectoris økte overlevelsen ved reduksjon i risiko for død med 30%, risiko for død pga. koronar hjertesykdom med 42%, risiko for ikke-dødelig hjertefarkst med 37% og risiko ved revasculariseringsinngrep med 37% ved behandling med simvastatin 20-40 mg (45-studien, designet for å undersøke effekt på total dødelighet, total kolesterol ved studiestart: 5,5-8,0 mmol/l, behandlingstid: 3,0-5,2 år). Risiko for slag og TIA ble redusert med 28%. Hos pasienter med diabetes mellitus ble risikoen for alvorlige koronare hendelser redusert med 55%. Beregnet gevinst ved å behandle 100 pasienter med simvastatin i 6 år: Forbygge 4 av 9 ellers forventede dødsfall, forebygge 7 av 21 ellers forventede ikke-dødelige hjertefarkst, unngå 6 av 19 ellers forventede koronare revasculariseringer. **Absorpsjon og proteinbinding:** Rask. Simvastatin er et prodrug. I studier med radioaktivt merket simvastatin ble 13% av oral dose gjennomsnittlig i urin og 60% i feces. Sistevarig funksjon representerer både absorbert og ikke-absorbert legemiddel. Høy førstepassasje effekt i lever (virkningsstedet for stoffet og hvor hydrolyse til aktiv form av simvastatin skjer), med påfølgende uspesifikk direkte via galle. Systemisk disponering av aktivt simvastatin er < 5%. Av dette bindes 99% til plasma-proteiner. Disse dataene indikerer at hemning av kolesterolbiosyntesen i perifert vev er ubetydelig. Maksimal plasma-konsentrasjon etter 1-2 timer. Halveringstid for systemisk sirkulerende inhibitorer er ca. 2 timer.
- Utskillelse:** Hovedsakelig i feces, vesentlig via galle, en mindre del utskilles via urinen. **Indikasjon:** Primær hyperkolesterolemi, kombinert hyperlipidemi, eller aterosklerotisk hjertesykdom (hjertefarkst og angina pectoris) hos kost- og livsstilsendringer ikke gir tilstrekkelig risikoreduksjon. **Kontraindikasjoner:** Graviditet og amning. Aktiv lever sykdom eller påvist forhøyet levertransaminaser eller levertransaminaser på sjiktet årsak. Overensstemmende for simvastatin eller noen av bestanddelene i preparatet. **Bivirkninger:** Preparatet tolereres vanligvis godt. Bivirkningene er oftest milde og forbigående. Vanligst forekommende er førstopp-gesne (2-3%). **Vaerlig:** >=100L GI: Forstoppelse, abdominal smerte, flatulens, kvalme. **Milde:** vanlig: Generelle: Anemi, hodpine, GE: Dyspepsi, diaré, flat: Eksantem, Lever: Økt aminotransferaser (se Lab-verdier) Sjiktet: <1/10000: GE: Oppkast, Hud: Alopeci, Lever: Biliert, hepatitt, pankreatitt, Muskelskjelettsystemet: Myopati, myalg, muskelsmerter, rhabdomyolyse (se Forsiktighetsregler). **Neurologiske:** Parestesier, perifer neuropati. **Øvrige:** Svimmelhet. Hos et fåtall pasienter er det blitt rapportert et hypensmittivitetssyndrom bestående av ett eller flere av følgende symptomer: Feber, rodnne, urtikaria, fotensensitivitet, dyspnoé, generell sykdomsfølelse, artralgi, artralgi, lymfadenitt, sykdomsfølelse, nevralgi, polyaralgi, vaskulitt, trombocytopeni, eosinofili, økt SR, artralgi, artritt. **Laboratoriske verdier:** Vanligvis forbigående. Lett økte aminotransferaser kan forekomme ved behandlingstid. I sjeldne tilfeller er rapportert markert og påvirket forhøyet transaminaser, mer enn 3 ganger over referanserverdi, dog uten tegn til ikterus eller andre kliniske symptomer. Økt alkalisk fosfatase og gamma-glutamyl transpeptidase er rapportert. Ingen tegn tydet på overfølsomhet (se også Forsiktighetsregler). Forbigående lett økning av serumkreatininfosfokinasie fra skjelettmuskulatur kan forekomme, vanligvis uten klinisk betydning (se Forsiktighetsregler). **Forsiktighetsregler:** Muskelskjelettlige: Myopati/rhabdomyolyse/svikt er sett hos pasienter behandlet med HMG-CoA-reduktasehemmere (< 0,1%). Mulighet for myopati bør overvåkes hos pasienter med diffus myalg, muskular smerte eller svakhet og/eller markert økning av CK-verdi (> 10 ganger over normalverdi). Hos pasienter med tegn til myopati/svikt eller markert økning i CK bør medikamentet seponeres. Risikoen for myopati/utvikling ved HMG-CoA-reduktasehemmerbehandling er kjent å øke ved samtidig behandling med ciklosporin, fibrater og/eller nikotinylprodrivertater. Det har forekommet rapporter om alvorlig rhabdomyolyse med sekundær akut nyresvikt. Myopati eller rhabdomyolyse er rapportert hos transplanterte og ikke-transplanterte pasienter etter at behandling med det antifungale medikamentet itraconazol ble startet hos pasienter som allerede behandles med simvastatin eller annen HMG-CoA reduktasehemmer. HMG-CoA reduktasehemmer og azol-derivater antifungale midler hemmer ulike trinns i kolesterol biosyntesen. For pasienter som behandles med simvastatin, hvor slik antifungal behandling er nødvendig, bør simvastatin temporært seponeres. Terapi med HMG-CoA reduktasehemmere bør midlertidig seponeres eller avsluttes hos pasienter med akutte alvorlige tilstander som indikere myopati, eller risikopasienter ved kliniske tilstander som disponerer for myopati sekundært til rhabdomyolyse. Pasienter bør oppfordres straks til å informere om uforklarlig muskelsmerter, smerte eller svakhet. Forbigående milde økninger i serum kreatininfosfokinasieverdi (CK) (fra skjelettmuskulatur) er sett. **Hematologiske effekter:** Moderat forbigående økning i serumtransaminasieverdi kan tid til etter behandlingstid er sett. **Hematologiske effekter:** Moderat forbigående økning i serumtransaminasieverdi kan tid til etter behandlingstid er sett. **Markert påvirket økning i serumtransaminaser til over 3 ganger over normalverdi er sett hos enkelte pasienter, dog uten tegn til ikterus eller andre kliniske symptomer. Verdier normaliseres vanligvis langsomt etter seponering. Regelmessig kontroll av leverfunksjonen anbefales for behandlingstid, samt deretter periodisk feka. I hvert halvår det første året eller ett år etter siste doseøkning. Man bør være spesielt oppmerksom hos pasienter med abnormal leverfunksjonspåvisning og/eller høyt alkoholforbruk. Ved transaminasieøkning og spesielt ved stigning til 3 ganger over normalverdi som vedvarer bør preparatet seponeres. Zocor bør generelt brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere lever sykdom (se Kontraindikasjoner). **Ånnat:** Pasienter med hemsyktog form av familiar hyperkolesterolemi har ofte liten nytte av preparatet pga svært sparsomt antall LDL-receptorer. Langtidsdata fra kliniske studier gir ikke holdepunkter for at simvastatin har skadelig effekt på blinsen. Sikkerhet og effekt er ikke dokumentert hos barn. Det er ikke påvist genotoksisk effekt av simvastatin. I karinsingenssak i mus og rotter med svært høye doser (fra ca. 80 ganger maks. anbefalt human dose og oppover), er det observert økt incidens av spontane svulster i lever og lange bus mus, og i lever hos rotte. Man kan ikke med sikkerhet si noe om eventuell risiko ved langvarig bruk. **Graviditet og amning:** Se kontraindikasjoner. **Overgang i placenta:** En metabolitt av simvastatin er teratogen i dyreforskning. Kolesterol er viktig i dannelsen av steroidhormoner og cellemembraner. Simvastatin skal derfor ikke brukes ved graviditet. **Overgang i morsmelk:** Det er sannsynlig at barnet kan påvirkes ved amning. Preparatet skal derfor ikke brukes under amning. **Interaksjoner:** Simvastatin har ingen bemerkede virkning på CYP3A4, men risikoen for myopati øker ved samtidig behandling med ciklosporin, itraconazol, ketokonazol, erytromycin, klaritromycin, HIV proteasehemmere, nefazodon og andre preparater som har signifikant hemmende effekt på CYP3A4 ved terapeutiske doser, fibrater eller niacin. Grapefruktjuice inneholder en eller flere stoffer som hemmer CYP3A4, og store mengder (over 1 liter daglig) øker plasma-konsentrasjonen av HMG-CoA reduktasehemmerende aktivitet ved behandling med simvastatin, og bør unngås. I to kliniske studier, en fra friske frivillige og den andre hyperkolesterolemiske pasienter, ga simvastatin 20-40 mg daglig en moderat potensert effekt på kamarin antikoagulantia. Prothrombintid (International Normalized Ratio (INR)) økte fra baseline henholdsvis 1,7 til 1,8 og fra 2,6 til 3,4 (tilsvarende TT-verdi 11% til 7,6%). Simvastatin kan gi en lett økning av warfarin antikoagulerende effekt. Kontroll av prothrombintid (TT) anbefales hos disse pasientene før start av behandling med simvastatin, samt hyppig nok under tidlig behandling til å oppdage endring i prothrombintid. Når stabil prothrombintid er dokumentert, kan den deretter måles ved vanlige intervaller for pasienter som behandles med antikoagulantia i dikumarin-gruppen. Ved doseendring eller seponering av simvastatin bør samme prosedyre brukes. **Dosering:** Primær hyperkolesterolemisk/kombinert hyperlipidemi. Normaldosering: 10-40 mg pr. dag gitt som en dose om kvelden. Vurderige startdose er 10 mg. Maksimal anbefalt dose 80 mg pr. dag. Dosering bør skje basert på kolesterolnivåer. Eventuelle dosejusteringsintervaller bør ikke være mindre enn 4 uker. Densitet LDL-nivået blir lavere enn 1,94 mmol/liter eller totalkolesterol faller under 3,0 mmol/liter bør dosejustering overveies (se Egenskaper). **Aterosklerotisk hjertesykdom (hjertefarkst og angina pectoris):** Normaldosering: 20-40 mg pr. dag gitt som en dose om kvelden. Startdosen er 20 mg. Maksimal anbefalt dose er 80 mg pr. dag. Dosejustering bør skje basert på kolesterolnivåer. Eventuelle dosejusteringsintervaller bør ikke være mindre enn 4 uker. Det er samme behandling for kvinner og menn. **Nedbrett myofibrillarkopier:** Siden simvastatin ikke utskilles i særlig grad renal, vil dosejustering hos pasienter med moderat nedbrett nyrefunksjon vanligvis ikke være nødvendig. Hos pasienter med svært nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) bør behov for doser over 10 mg/dag vurderes nøye, hvis nødvendig, innføres med forsiktighet (se Forsiktighetsregler). **Andre:** Til pasienter som samtidig behandles med ciklosporin, fibrater eller niacin er maksimalt anbefalt dose 10 mg/dag (se Forsiktighetsregler). **Alle:** Behandling av hyperlipidemi bør alltid innledes med diett, som også bør vedvare under behandling med simvastatin. Medikamentet kan gis alene eller i kombinasjon med gallezyraser. **Overdosering:** Noen få tilfeller av overdosering er rapportert. Ingen av pasientene hadde spesifikke symptomer eller fikk mén. Den største dosen rapportert tatt var 450 mg. Generell overvåking bør utføres. **Forsiktighetsregler:** Behandlingen skal være istand ved indre medisinske eller pediatriske avdeling på sykehus/poliklinikk, eller av spesialist i indremedisin, podiatri eller allmennmedisin. **Falning og priber:** 10 mg tablett: 49 stk. endose, kr 428,30, 28 stk. kr 259,50, 98 stk. kr 822,60. 20 mg tablett: 49 stk. endose, kr 626,80, 28 stk. kr 372,80, 98 stk. kr 1219,40. 40 mg tablett: 49 stk. endose, kr 898,00, 98 stk. kr 1761,40. 80 mg tablett: 98 stk. kr. 1988,90**