

Genetiske analyser av *Mycobacterium tuberculosis*-isolater i Norge 1994–98

Denne undersøkelsen ble foretatt for å fastslå den genetiske diversitet i den populasjon av *Mycobacterium tuberculosis* som ble isolert i Norge i 1994–98, for dermed å kunne anslå graden av aktiv smitteoverføring mellom pasienter. I tillegg ønsket vi å trygge kvaliteten på de mikrobiologiske arbeider som er utført, ved å påvise mulige laboratoriefurensninger.

92 % av alle stammer som ble isolert i Norge i perioden, ble undersøkt med IS6110-restriksjonsenzym-fragmentlengde-polymorfisme (RFLP). Disse var isolert fra 717 pasienter. Isolater med mindre enn fem kopier av IS6110 ble også undersøkt med en RFLP-metode hvor den direkte repeterende enheten (DR) ble benyttet som probe.

20 kulturer (2,8 %) viste seg å være laboratoriefurensninger. Totalt 14,5 % av pasientene med norsk bakgrunn og 19,7 % av pasientene med innvandrerbakgrunn var del av en av 35 smittekjeder.

Resultatene viser at tuberkulose-transmisjonen i Norge i denne perioden var lav og at hoveddelen av tilfellene skyldtes reaktivering av tidligere ervervet smitte. Smitte mellom innvandrere og etniske nordmenn var uvanlig.

I perioden 1994–98 utviklet mellom 205 og 244 personer tuberkulose i Norge hvert år. Dette gav en insidens på 4,7–5,5 per 100 000 innbyggere. Norge er dermed blant de land i verden som har lavest tuberkuloseinsidens. Det er viktig at denne gunstige situasjonen opprettholdes.

I Norge har vi gjennom mange år hatt en god overvåking av tuberkulose fordi sykdommen er nominativt meldepliktig. Det har også vært drevet et aktivt smitteoppsporingsarbeid i tilknytning til hver enkelt pasient med tuberkulose. I de senere år har vi i tillegg fått en ny, viktig metode for å oppdage smittespredning mellom pasienter, i og med at det er blitt utviklet metoder for differensiering mellom ulike *M tuberculosis*-isolater. Dette gjøres ved hjelp av DNA-fingeravtryksanalyser basert på restriksjonsenzym-fragmentlengde-polymorfisme (RFLP) ved hjelp av IS6110 som probe. Denne meto-

Ulf R. Dahle
Per Sandven
Einar Heldal
Dominique A. Caugant
Divisjon for smittevern
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo

Dahle UR, Sandven P, Heldal E, Caugant DA.

Genetic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* in Norway 1994–98.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 697–700.

Background. This study was undertaken to determine the genetic diversity in the population of *Mycobacterium tuberculosis* in Norway and to detect the degree of transmission between patients. The quality of the culturing work was ascertained by analysing the data for possible cross-contamination.

Material and methods. Genotypic relationships among 92 % of all strains isolated in Norway in 1994–98 were assessed using IS6110-restriction fragment length polymorphism analysis. The strains had been isolated from 717 different patients. For isolates with less than five copies of IS6110 the directly repetitive element was also used.

Results. 20 isolates (2.8 %) represented false positive samples. The isolates from 14.5 % of the native Norwegian patients and 19.7 % of the foreign patients were part of one of 35 clusters.

Interpretation. The results indicate that the degree of recent transmission of tuberculosis in Norway was low and that transmission between immigrants and native Norwegians was uncommon. The majority of cases were due to reactivation of previous disease.

Basert på artikkel publisert i *Journal of Clinical Microbiology* (13)

den har vært benyttet på isolater fra mange steder i verden (1–10), men i få land har man muligheten til å utføre den på alle isolater. Den gir stabile og reproducerbare resultater og er vel egnet for epidemiologiske studier (5, 10). Noen isolater av *M tuberculosis* lar seg ikke differensiere tilstrekkelig ved hjelp av RFLP-metoden fordi de har få eller ingen kopier av IS6110. Disse stammene må derfor karakteriseres med andre metoder (f.eks. analyser av en direkte repeterende enhet (DR)) for å klargjøre epidemiologiske sammenhenger.

Dersom to eller flere pasienter er smittet

av *M tuberculosis*-isolat med samme RFLP-mønster, tolkes dette som at smitteoverføring har funnet sted mellom pasientene eller at de har felles smitekilde. Videre benyttes RFLP-analyser til å kvalitetssikre arbeidet med å isolere og dyrke *M tuberculosis* fra pasientprøver (11). Dersom to eller flere stammer med identisk DNA-mønster mottas fra samme laboratorium innen kort tid og ingen epidemiologiske data knytter pasientene til hverandre, kan det indikere at det foreligger en falskt positiv prøve som følge av laboratoriefurensning.

Målene ved denne undersøkelsen var å fastslå den genetiske diversitet i den populasjon av *M tuberculosis* som finnes i Norge, for dermed å kunne anslå graden av aktiv smitteoverføring mellom pasienter. I tillegg ønsket vi å trygge kvaliteten på de mikrobiologiske arbeider utført ved å påvise mulige laboratoriefurensninger.

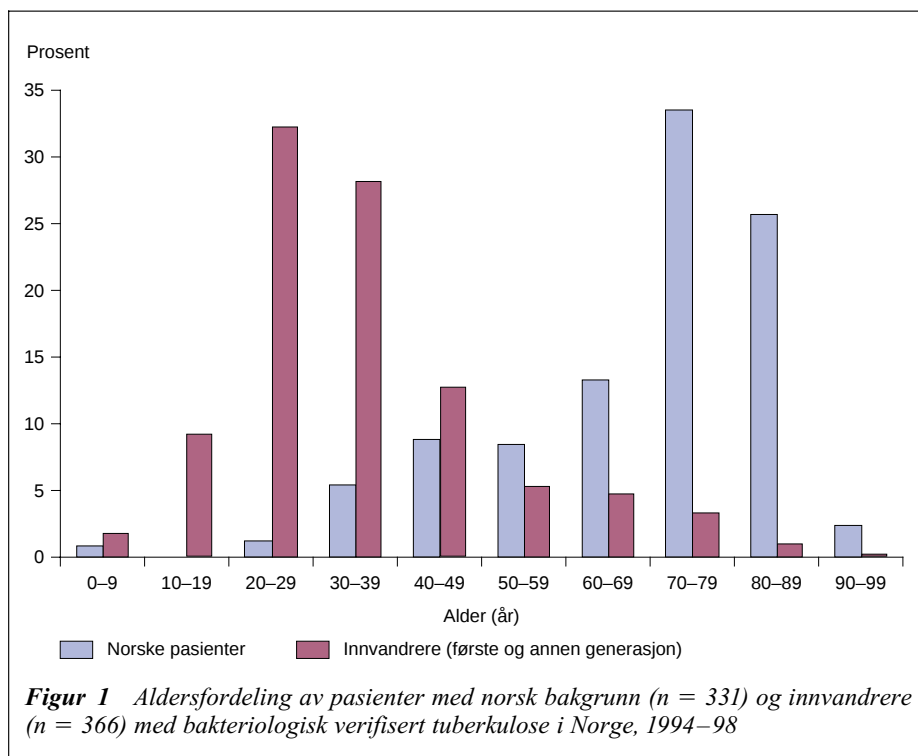
Materiale og metoder

Etter avtale mellom de mikrobiologiske laboratoriene i Norge som utfører dyrking med henblikk på *M tuberculosis* (13 laboratorier), skal alle isolater sendes til Divisjon for smittevern ved Folkehelseinstituttet for videre undersøkelser. Undersøkelsen omfatter alle isolater mottatt i perioden 1994–98. Prøvene ble undersøkt fortløpende. Informasjon om pasientene ble samlet ved Det sentrale tuberkuloseregisteret, Statens helseundersøkelser (nåværende Nasjonalt folkehelseinstitutt).

Identifisering av *M tuberculosis* var basert på 16S-rDNA-hybridisering (AccuProbe; GenProbe Inc., San Diego, USA) og tradisjonelle mikrobiologiske tester (niacin- og nitrattest).

Kromosomalt DNA ble ekstrahert som beskrevet av Van Soolingen og medarbeidere (12). RFLP-analysene omfattet IS6110-analyser for alle isolater og analyser av en direkte repeterende enhet for de isolater som hadde mindre enn fem kopier av IS6110 (13). IS6110-proben er en 245-bp PCR-amplifisert probe og DR-proben er et syntetisk oligonukleotid på 36 basepar.

DNA ble fragmentert med restriksjonsendonukleasen *PvuII* før hybridisering med IS6110-proben og med *AluI* før hybridisering med DR-proben. En ekstern markør på 1 kilobase (Boehringer Mannheim, Tyskland) ble benyttet som molekylærvektkontroll. DNA-fragmentene ble separert med elektroforese, blottet over på en membran og



hybridisert med den merkede proben (12, 13). IS6110-proben var merket med «digoxigenin-dUTP labeling and detection kit» (Boehringer Mannheim, Tyskland) og DR-proben var merket med «enhanced chemiluminescence kit» (ECL, Amersham International plc, Little Chalfont, Storbritannia). De sekvensene som hadde hybridisert til de merkede probene, ble visualisert som anbefalt av produsentene. Analysene ble utført som beskrevet tidligere (13). En klynge (cluster) ble definert som to eller flere isolater med 100 % identiske RFLP-mønstre.

Resultater

I perioden 1994–98 fikk 1 140 pasienter diagnostisert tuberkulose i Norge. Av disse hadde 890 ikke vært diagnostisert med sykdommen tidligere og 783 pasienter var dyrkingspositive. Folkehelseinstituttet mottok isolater fra 92 % av de dyrkingspositive pasientene (13–16). Totalt utgjorde dette 816 isolater av M tuberculosis fra 717 forskjellige pasienter. Antallet IS6110-kopier varierende fra null til 19. Gjentatte isolater fra samme pasient var vanligvis identiske (kun ett isolat fra hver pasient ble tatt med i analysene). Det eneste unntaket var en 64 år gammel mann med pakistansk bakgrunn, som fikk tuberkulose to ganger i løpet av perioden. I 1997 ble en M tuberculosis-stamme med unikt RFLP-mønster isolert fra denne pasienten. Ett år senere var han infisert med et isolat som helt manglet IS6110. Det siste isolatet ble funnet i gjentatte prøver. DR-mønsteret til disse to isolatene var også forskjellig, noe som bekreftet at det siste isolatet representerte en eksogen reinfeksjon.

Blant de 718 isolatene ble 20 (2,8 %) antatt å være laboratoriefurensninger. Slik mistanke ble vakt dersom isolater fra to eller flere pasienter hadde identisk RFLP-mønster og prøvene fra disse pasientene hadde vært behandlet på samme laboratorium i løpet av en kort tidsperiode. Dersom det i tillegg ikke fantes noen epidemiologiske data som knyttet pasientene sammen, var det sannsynlig at en prøve hadde kontaminert en eller flere andre prøver. I noen tilfeller var laboratoriet klar over at slik kontaminasjon kunne ha skjedd. Kliniske funn og resultater fra øvrige analyser ble benyttet for å avgjøre hvilken pasient som var smittet i hvert tilfelle. Laboratoriefurensning ble funnet i prøver innsendt fra ni forskjellige laboratorier, og de 20 isolatene ble ekskludert fra analysene.

Etter at de falskt positive isolatene var ekskludert, gjestod 698 isolater fra 697 pasienter. Av disse var 331 (47,5 %) fra pasienter med norsk bakgrunn og 366 (52,5 %) fra innvandrere av første eller annen generasjon. Innvandrerne kom opprinnelig fra Somalia (n = 92), Pakistan (n = 51), Vietnam (n = 40), tidligere Jugoslavia (n = 32), India (n = 17), Filippinene (n = 12), Sri Lanka (n = 11), Etiopia (n = 9), Thailand (n = 8), Kina (n = 6) og 35 andre land (n = 53). For 35 pasienter var opprinnelig nasjonalitet ukjent, men basert på deres navn ble de antatt å være innvandrere. Aldersfordelingen av pasientene er vist i figur 1.

Blant de 698 isolatene fant vi 570 (81,7 %) med unike RFLP-mønstre da resultatene fra IS6110- og DR-analysene ble kombinert. Disse ble antatt å representere enkeltstående

tilfeller av tuberkulose som ikke var ervervet fra andre pasienter som inngikk i denne undersøkelsen.

De gjenværende 128 pasientene (18,3 %) var infisert med en M tuberculosis-stamme som også minst én annen pasient hadde. Dette indikerer at transmisjon av M tuberculosis hadde funnet sted mellom disse pasientene eller at smitten var ervervet fra en felles smittekilde. Totalt fant vi 35 slike smittekjeder, og de inkluderte mellom to og 14 pasienter (gjennomsnitt 3,7 pasienter, median to pasienter). Pasientene som var del av slike utbrudd, hadde som regel samme etniske bakgrunn. Av pasientene med norsk bakgrunn som var del av et utbrudd, hadde mange problemer knyttet til alkohol- og/eller narkotikamisbruk eller de hadde familie-medlemmer eller venner med slike problemer.

I tabell 1 finnes informasjon om smittekjedene og de involverte pasientene som ble identifisert i Norge i denne femårsperioden. Det største utbruddet inkluderte 14 pasienter. 11 av disse var av somalisk opprinnelse, to var fra Etiopia og en var en norsk ett år gammel gutt (17). Alle disse isolatene var resistente mot isoniazid og seks var i tillegg resistente mot rifampicin (multiresistent tuberkulose). Det nest største utbruddet var blant en vennekrets i Bergens-regionen som har vært beskrevet tidligere (18).

Diskusjon

Populasjonen av M tuberculosis som ble analysert i dette arbeidet, var isolert fra pasienter som ble diagnostisert med tuberkulose i Norge i løpet av årene 1994–98.

RFLP-analyser av M tuberculosis med bruk av IS6110 som probe er en internasjonalt etablert metode som er godt egnet til å studere epidemiologi og transmisjon av tuberkulose (1–10). Metoden er imidlertid dårligere egnet til å skille mellom isolater som har få eller ingen kopier av IS6110. I mange undersøkelser er slike isolater ikke tatt med. Det har imidlertid vært vist at andre metoder, slik som DR-RFLP, kan skille mellom isolater med mindre enn fem kopier av IS6110 (5, 7, 8). I perioden 1994–98 hadde 11,5 % av isolatene i Norge mindre enn fem kopier av IS6110. Når DR- og IS6110-mønstrene ble analysert samlet, stemte resultatene godt med de epidemiologiske data knyttet til pasientene (tab 1).

Laboratoriefurensninger er et problem som kan gi alvorlige kliniske konsekvenser. Det ble nylig vist at blant publiserte studier som oppgir dette, varierer andelen falskt positive fra 2,2 % til 10,5 % (gjennomsnitt 3,1 %) (11). I denne undersøkelsen fant vi at 2,8 % av de kulturpositive prøvene i Norge skyldtes laboratoriefurensning. Av de 20 personene som dette gjaldt, var åtte (40 %) blitt behandlet for tuberkulose. I et forsøk på å få bukt med dette problemet diskuteres RFLP-resultatene nå månedlig, slik at det raskt blir tatt kontakt med det aktuelle labo-

ratorium. Ofte er laboratoriene selv klar over slike forurensninger, men i mange tilfeller vil en slik tilbakemelding være viktig. For årene 1999–2001 ser det ut til at andelen laboratorieforurensninger i Norge har sunket (resultat ikke vist).

Denne undersøkelsen viste at det var en stor genetisk diversitet blant M tuberculosis-isolater i Norge. På dette grunnlag er det klart at det foregikk lite smitte av tuberkulose. Det største utbruddet inkluderte 14 pasienter, hvor indekspasienten ble identifisert i 1994. Dette utbruddet pågikk fortsatt på slutten av år 2000. Da var i alt 20 pasienter blitt syke, hvorav 11 med multiresistent tuberkulose. Mange av de andre utbruddene som oppstod i midten av 1990-årene, pågikk også i år 2000. Omtrent 10 % av dem som smittes med M tuberculosis, utvikler sykdom i løpet av livet, mange etter flere års latenstid. Dersom de smittede personene ikke identifiseres ved screening av kontakter rundt en pasient, vil disse kunne utvikle sykdom mange år etter at indekspasienten er kurert. Dette er en viktig grunn til at det er vanskelig å stoppe utbrudd av tuberkulose, selv i et land som Norge, med lav insidens, god nasjonal overvåking og effektiv behandling.

Den lave andel av transmisjon i Norge var forskjellig fra situasjonen i Danmark. Der var 49 % av dyrkingspositive pasienter i 1992–96 del av en smittekjede (1). Denne store forskjellen skyldtes hovedsakelig at det oppstod to store utbrudd, med henholdsvis 110 og 90 pasienter, i Danmark i denne perioden. Transmisjon av M tuberculosis er også høyere i mange andre land enn i Norge (2, 4, 7–10). Kun to undersøkelser har rapportert så lave tall som denne norske undersøkelsen. Omtrent 15 % av pasientene i Pisa, Italia (3), og 17,5 % av pasientene i Zürich, Sveits (6), var del av en klynge.

De fleste av M tuberculosis-isolatene fra innvandrere hadde unike RFLP-mønstre, og bare 19,7 % var del av en klynge. Dette viser at også blant innvandrere skyldes tuberkulose som regel reaktivering av tidligere infeksjon, sannsynligvis før ankomst til Norge. Tuberkulosekontroll ved ankomst til Norge av innvandrere og andre personer som har oppholdt seg lenge i land med høy forekomst av sykdommen, er derfor et svært viktig tiltak for å redusere forekomsten i Norge. Det var i perioden 1994–98 ikke vanlig at transmisjon fant sted på tvers av etniske grupper. Bare unntaksvis smittet innvandrere nordmenn eller vice versa. Dette var ulikt situasjonen i Nederland, der omtrent halvparten av smitten til etniske nederlendere kom fra innvandrere (2).

I Norge er det mulig å drive detaljert nasjonal overvåking av tuberkulose, da vi har en liten populasjon og lav insidens av sykdommen. Denne undersøkelsen bekrefter tidligere funn at aktiv transmisjon av tuberkulose er lav her i landet (19). Relativt få pasienter, både etniske nordmenn og innvandrere, så ut til å være nylig smittet i Norge.

Tabell 1 Gruppering av Mycobacterium tuberculosis-stammer, isolert fra mer enn én pasient i Norge 1994–98, basert på RFLP-mønster. Pasienter med utenlandsk bakgrunn inkluderer første- og annengenerasjons innvandrere

RFLP-analyse	Antall pasienter	Geografisk opphav (alder eller aldersspenn (år)) og kommentarer om pasientene i klyngen
IS6110	14	11 fra Somalia (21–35), 2 fra Etiopia (31, 32), 1 fra Norge (1)
IS6110	12	Norge (36–86), vennekrets, sosiale problemer, alkoholmisbruk
IS6110 og DR	9	Vietnam (23–49)
IS6110 og DR	8	4 fra Somalia (2–36), 3 fra Norge (36–84), 1 fra Etiopia (29)
IS6110	6	Norge (44–83), vennekrets, 1 fikk diagnostisert tuberkulose i 1959, sosiale problemer, alkohol-/narkotikamisbruk
IS6110	6	Norge (33–66), vennekrets, 2 diagnostisert HIV-positive, 1 reist mye i Thailand
IS6110	4	Norge (74–89), 2 fikk diagnostisert tuberkulose i 1939 og 1950
IS6110	4	Tidligere Jugoslavia (24–46), familie
IS6110	4	Somalia (21–33)
IS6110	4	Norge (39–50), sosiale problemer, alkoholmisbruk
IS6110	4	Norge (45–79)
IS6110	3	Ukjent opphav (27–34)
IS6110	3	India (34), Pakistan (24), ukjent (3)
IS6110	3	Somalia (19–24)
IS6110 og DR	3	Somalia (16–36)
IS6110 og DR	3	2 fra Sri Lanka (25, 33), 1 fra Pakistan (36)
IS6110	2	Norge (35, 35), søstre
IS6110	2	Uganda (36, 52)
IS6110	2	Tidligere Jugoslavia (22, 34)
IS6110	2	Norge (80, 81)
IS6110	2	Norge (73, 84)
IS6110	2	Norge (44, 51), 1 bekreftet narkotikamisbruker
IS6110	2	Somalia (13), ukjent opphav (17)
IS6110	2	Norge (62, 84)
IS6110	2	Norge (42, 88)
IS6110	2	Norge (67, 81), tuberkulose diagnostisert i 1930-årene og i 1941
IS6110	2	Tyrkia (20, 24)
IS6110	2	Norge (82), Somalia (29)
IS6110	2	Sri Lanka (43, 54)
IS6110 og DR	2	1 fra Vietnam (23), 1 fra Thailand (43)
IS6110 og DR	2	1 fra Somalia (32), 1 fra Etiopia (28)
IS6110 og DR	2	Vietnam (38), Pakistan (64)
IS6110 og DR	2	1 fra Somalia (32), 1 fra Vietnam (26)
IS6110 og DR	2	Somalia (36, 79)
IS6110 og DR	2	Somalia (26, 27)

Vi takker de mikrobiologiske laboratorier i Norge for innsendelse av isolater til Folkehelseinstituttet. Takk også til Berit Gregussen, Anne M. Klem, Elisabeth Rønnhild, Solveig Undseth og Ingun Ytterhaug for teknisk assistanse og Nanne Brattås og Vigdis Dahl for hjelp med datainnsamling. Videre vil vi takke American Society for Microbiology for velvillig tillatelse til å publisere dette arbeidet i Tidsskriftet.

Litteratur

1. Bauer J, Yang Z, Poulsen S, Andersen ÅB. Results from 5 years of nation-wide DNA-fingerprinting of Mycobacterium tuberculosis complex isolates in a country with a low incidence of M. tuberculosis infection. J Clin Microbiol 1998; 36: 305–8.

2. Borgdorff MW, Nagelkerke N, Van Soolingen D, De Haas PE, Veen J, Van Embden JDA. Analysis of tuberculosis transmission between nationalities in The Netherlands in the period 1993–1995 using DNA fingerprinting. Am J Epidemiol 1998; 147: 187–95.
3. Garzelli C, Lari N, Nguon B, Pistello M, Falcone G. DNA restriction fragment length polymorphism of Mycobacterium tuberculosis isolates in Pisa, Italy. Eur J Epidemiol 1997; 13: 845–51.
4. Hermans PW, Messadi F, Guebrexabher H, Van Soolingen D, de Haas PE, Heersma H et al. Analysis of the population structure of Mycobacterium tuberculosis in Ethiopia, Tunisia, and The Netherlands: usefulness of DNA typing for global tuberculosis epidemiology. J Infect Dis 1995; 171: 1504–13.

5. Kremer K, van Soolingen D, Frothingham R, Haas WH, Hermans PWM, Martin C et al. Comparison of methods based on different molecular epidemiological markers for typing of Mycobacterium tuberculosis complex strains: interlaboratory study of discriminatory power and reproducibility. J Clin Microbiol 1999; 37: 2607–18.
6. Pfyffer GE, Strassle A, Rose N, Wirth R, Brandli O, Shang H. Transmission of tuberculosis in the metropolitan area of Zurich: a 3-year survey based on DNA fingerprinting. Eur Respir J 1998; 11: 804–8.
7. Sahadevan R, Narayanan S, Paramasivan CN, Prabhakar R, Narayanan PR. Restriction fragment length polymorphism typing of clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis from patients with pulmonary tuberculosis in Madras, India, by use of direct-repeat probe. J Clin Microbiol 1995; 33: 3037–9.
8. Sola C, Horgen L, Goh KS, Rastogi N. Molecular fingerprinting of Mycobacterium tuberculosis on a caribbean island with IS6110 and DRr probes. J Clin Microbiol 1997; 35: 843–6.
9. Torrea G, Levee G, Grimont P, Martin C, Chanteau S, Gicquel B. Chromosomal DNA fingerprinting analysis using the insertion sequence IS6110 and the repetitive element DR as strain-specific markers for epidemiological study of tuberculosis in French Polynesia. J Clin Microbiol 1995; 33: 1899–904.
10. Warren R, Hauman J, Beyers N, Richardson M, Schaaf HS, Donald P et al. Unexpectedly high strain diversity of Mycobacterium tuberculosis in a high-incidence community. S African Med J 1996; 86: 45–9.
11. Burman WJ, Reves RR. Review of false-positive cultures of Mycobacterium tuberculosis and recommendations for avoiding unnecessary treatment. Clin Infect Dis 2000; 31: 1390–5.
12. Van Soolingen D, de Haas PEW, Hermans PWM, Van Embden JDA. DNA fingerprinting of Mycobacterium tuberculosis. Methods Enzymol 1994; 235: 196–205.
13. Dahle UR, Sandven P, Haldal E, Caugant DA. Molecular epidemiology of Mycobacterium tuberculosis in Norway. J Clin Microbiol 2001; 39: 1802–7.
14. Statens helseundersøkelser. Tuberculosis in Norway 1996–1997. MSIS-rapport 1998; 26: 21.
15. Statens helseundersøkelser. Tuberkulose i Norge 1997–1998. Resistens 1999; 3: 5.
16. Haldal E. Tuberculosis in Norway 1995–1996. MSIS-rapport 1997; 25: 44.
17. Olbjørn C, Bjørnvold M, Wathne K-O, Gausstad P, Abrahamsen TG. Tuberkulose hos barn i Norge – diagnostiske utfordringer. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 1721–5.
18. Nordtvedt S, Gulsvik A, Hexeberg A, Hofstad T, Caugant DA. Tuberkulose i Bergen 1996. Tidsskr Nor Lægeforen 1999; 119: 30–3.
19. Haldal E, Döcker H, Caugant DA, Tverdal A. Pulmonary tuberculosis in Norwegian patients. The role of reactivation, re-infection and primary infection assessed by previous mass screening data and restriction fragment length polymorphism analysis. Int J Tuberc Lung Dis 2000; 4: 300–7.

○

LIPITOR® Serumlipidsenkende middel ATC-nr.: C10A A05 C

TABLETTER 10 mg, 20 mg, 40 mg og 80 mg:
Hver tablett inneholder atorvastatin kalsium tilsv. atorvastatin 10 mg, 20 mg, 40 mg og 80 mg. Hvitt, bleggult, hjulpestoffet, fargeløst, 11 mm diameter (10 mg), 12 mm diameter (20 mg), 13 mm diameter (40 mg) og 14 mm diameter (80 mg).

Egenskaper: Klassifisering: HMG-CoA (3-hydroksy-3-metylglutaryl-coenzym A)-reduktasehemmer. Kolesterol-løselighetsforbedrer. Selektivt kolesterol-senkende middel. Hemmer HMG-CoA-reduktase som er det viktigste enzymet i kolesterol-syntesen. Atorvastatin har en dose-respons studie vist seg å kunne redusere totalt kolesterol (20–40%), LDL-kolesterol (40–60%), apolipoprotein B (14–20%) og triglyserider (5–12%) i varierende grad. HDL-kolesterol samt apolipoprotein A. Disse resultatene er sammenfallende hos pasienter med heterozygot familiar hyperkolesterolem, ikke-familie former av hyperkolesterolem, kombinert hyperlipidemi samt hos pasienter med ikke-insulinavhengig diabetes mellitus. Atorvastatin reduserer effektivt LDL-kolesterol hos et flertall av pasienter med homozygot familiar hyperkolesterolem, en pasientgruppe som vanligvis ikke responderer på lipidsenkende farmakologisk behandling. Ved doser opp til 80 mg/dag er det observert gjennomsnittlig 20% LDL-C reduksjon. Absolutte risiko, maks. plasmaplasma-konsentrasjon innen 12 timer. Absolutt livstidsgjengselighet av atorvastatin er ca. 20%, gjennom gastrointestinal- og førstegangs- og andregangs metabolisme. Systemisk livstidsgjengselighet av HMG-CoA-reduktasehemmeraktivitet er ca. 30%. Plasmaplasma-konsentrasjonen øker markant hos pasienter med kronisk alkoholisk leversykdom. Proteinbinding > 98%. Fordeling: Distribusjonsvolum er ca. 80 liter. Halveringstid: Atorvastatin: Ca. 14 timer. Metabolitter: 20–30 timer. Metabolitter: Via cytochrom P-450 3A4. Ca. 70% av sirkulerende HMG-CoA-reduktasehemmer aktivitet kan tilskrives aktive metabolitter (aktive). Primært via galle. **Indikasjoner:** Hyperlipoproteinemi når kost- og livsstilsforandringer ikke gir tilstrekkelig risikoreduksjon. **Kontraindikasjoner:** Aktiv leversykdom eller uforklarlig vedvarende forhøyede serumtransaminaser til over 3 ganger øvre normalnivå, myopati, graviditet og amning. Kanner i fertil alder som ikke benytter egnet antikonseptjonsmiddel. Overfølsomhet for atorvastatin eller noen av hjelpestoffene i preparatet. **Bivirkninger:** Toleransen vanligvis god. Bivirkninger har vanligvis vært milde og forbigående. Hyppige (> 1/100): Gastrointestinale: Øvre og nedre, flatulens, dyspepsi, abdominale smerter, diaré, kvalme. Muskel-skjelettsystemet: Myalg, sentralnervesystemet: Søvnforstyrrelse. Øvrige: Hodepine, asteni, sjeldne (< 1/1000): Gastrointestinale: Oppkast. Hud: Hårtap, kløe, utslett. Lever: Funksjonsforstyrrelse, kolestatisk ikterus. Metaboliske: Hyperglykemi, hypoglykemi. Muskel-skjelettsystemet: Muskelkramper, myopati, myopati, rabdomyolyse. Sentralnervesystemet: Parestesier, pefiler, nesepati. Øvrige: Anoreksi, impotens, brystsmerte, svimmelhet, trombocytopeni og allergiske reaksjoner inkludert angioødematisk ødem er også rapportert i enkelte tilfeller. Forhøyede serumtransaminaser er rapportert. Disse forandringene er vanligvis milde, forbigående og krever ikke avbrudd av behandling. Klinisk viktige økninger (> 3 ganger øvre normalnivå) av serumtransaminaser oppsto hos 0,8% av pasientene. Disse forandringene er doserelaterte og reversible. Forhøyede serumnivåer av kreatinkinase (CK) (> 10 ganger øvre normalnivå), oppsto hos 0,4% av pasientene. 0,6% av disse pasientene hadde samtidig muskelsmerter, ømhet eller kraftløshet. **Forsiktighetsregler:** Levereffekten leverfunksjonstester anbefales utført før behandlingstart og regelmessig under behandlingen. Pasienter som utvikler forhøyede transaminaser bør monitoreres i et tilstander er normalisert. Der serumtransaminaser stiger til over 3 ganger øvre referanses verdi og fortsetter på dette nivået, anbefales dosejustering eller seponering av preparatet. Atorvastatin bør brukes med

forsiktighet hos pasienter med høyt alkoholkonsum og/eller med leversykdom i anamnesen. Forsiktighet bør utvises ved samtidig behandling med andre substanser som metabolismen via cytochrom P-450 3A4. Muskel-effekten: Dersom markert forhøyede serumkreatinkinase-nivåer (CK) oppstår eller ved diagnose av eller mistanke om myopati, bør behandlingen seponeres. Hos pasienter som utvikler tegn eller symptomer på myopati må CK måles. Dersom betydelige økninger i CK vedvarer (over en ti ganger øvre normalnivå), anbefales dosejustering eller seponering av medikamentet. Fertile kvinner skal benytte egnet antikonseptjonsmiddel under behandling. Farmakokinetiske data hos barn foreligger ikke. I en karsinogenisitet studie utført på mus med svært høye doser (ca 250 ganger maks. anbefalt humandose, basert på mg/kg kroppsvekt), er det sett økt forekomst av hepatocellulære adenomer og karsinomer. **Graviditet/fødsel:** Se kontraindikasjoner. Overgang i placent: Risiko ved bruk under graviditet er ikke klarlagt. Dyrstudier indikerer at HMG-CoA-reduktasehemmer kan influere på utviklingen av embryo eller fetus. Overgang i morsmelk: Risiko ved bruk under amning er ikke klarlagt. **Interaksjoner:** Risikoen for myopati ved behandling med andre legemidler i denne klassen øker ved samtidig administrasjon av ciklosporin, fibrate, erytromycin, antituberkulose i azolgruppen eller niacin, og i sjeldne tilfeller har det resultert i rabdomyolyse med renal dysfunksjon sekundært til myoglobinuri. Plasmaplasma-konsentrasjonen kan påvirkes ved samtidig behandling med erytromycin (konsentrasjonen av atorvastatin øker), digoksin (konsentrasjonen av digoksin øker ca. 20%), orale antikonseptjonsmidler (økte konsentrasjoner av norethisteron og ethinylradiol). Kolestipol (konsentrasjonen av atorvastatin reduseres med 25%), inntakstid er den lipidsenkende effekt store enn ved monoterapi. Antacida inneholdende magnesium- og aluminiumhydroksid reduserer konsentrasjonen av atorvastatin med 35%, dette påvirker inntakstid ikke i LDL-kolesterolreduksjonen. Samtidig administrasjon av atorvastatin og warfarin fordraker de første behandlingsdagene en liten reduksjon i protrombintiden, som gjikk tilbake til det normale innen 15 dager med atorvastatin-behandling. **Dosering:** Pasienten skal settes på standard kolesterol-løselighetsdiett før atorvastatin-behandling initieres, og skal fortsette dietten under behandling med atorvastatin. Den vanlige startdosis er 10 mg i gang daglig. Dosering bør individualiseres basert på LDL-kolesterolnivå ved behandlingstart, behandlingsmål og pasientens respons på behandling. Terapeutisk respons sees innen 2 uker, og maks. respons oppnås vanligvis innen 4 uker. Dosejusteringsintervaller bør være 4 uker eller mer. Maks. dose er 80 mg i gang daglig. Medikamentet kan gis alene eller i kombinasjon med gallesyrebindere (40 mg atorvastatin plus resin). Dosen kan tas når som helst på dagen, med eller uten mat. Hos eldre og pasienter med nyringsykdom er dosejustering ikke nødvendig. **Overdosering/forgiftning:** Behandling: Symptomatisk leverfunksjonstester og serumkreatinkinase-nivåer skal følges. Grunnet stor proteinbinding og grad av antas hemodialyse ikke å ha effekt. **Relevante effekter:** Behandlingen skal være knyttet ved indremedisinsk eller pediatrisk sykehusavdeling, apotek, eller av spesialist i indremedisin, pediatri eller allmennmedisin. **Pakninger og priser:** 10 mg: Endo: 30 stk kr 297,00, 100 stk kr 888,20. 20 mg: Endo: 100 stk kr 1345,20. 40 mg: Endo: 100 stk kr 230,00. 80 mg: Endo: 100 stk kr 269,00 T.2. **Basert på preparatets (SPC), godkjent av SIV 10.05.2001. Se denne for utdypende informasjon.**



Life is Our Life's Work

Pfizer AS, Strandveien 55, N-1366 Lysaker. Tlf. 67 52 61 00. www.pfizer.no