

Allmennlegens oppfølging av pasienter som mottar TNF- α -hemmere for revmatisk sykdom

Even Lillejordet
Kull V-08



Veileder
Anna Stavdal
Bolteløkka Legesenter

Prosjektoppgave ved Det medisinske fakultet
UNIVERSITETET I OSLO

[06.12.2012]

Abstract

Objective To explore the role of the general practitioner (GP) in the treatment of rheumatic diseases with TNF- α -inhibitors.

Introduction Five TNF- α -inhibitors are approved for the treatment of rheumatic diseases in Norway. They all have potentially hazardous side effects, and their treatment require close attention.

The number of users in Norway keeps increasing, and GPs have an important role in the outpatient setting.

Methods Two different approaches to the objective were used.

The first approach was searching for literature in medical databases and the internet pages of several healthcare organizations. Three main areas of interest to the GP were discovered by the author: adverse events, blood sampling, and vaccination. These were used as a basis to form the search terms.

The second approach was contacting 18 Norwegian Departments of Rheumatology by e-mail to obtain their routines concerning prescription of TNF- α -inhibitors.

Results The risk of serious adverse events during treatment with TNF- α -inhibitors compared with control is increased in the short term.

A standard set of blood sampling as a part of safety monitoring from a central authority was not found. Recommendations from 10 different rheumatologic departments in Norway and other guideline sources have been summarized.

Live attenuated vaccines are generally contraindicated during treatment. Patients are recommended to receive the pneumococcal vaccine and annual refills of the influenza vaccine.

Discussion The general practitioners are expected to have responsibility for several of the control functions of treatment with TNF- α -inhibitors. A clarification of these roles is necessary to meet the future needs for cooperation between the first- and second-line health services. This calls for:

- a clarification of the responsibility of PHC- and SHC-physicians
- a mutual understanding of each other`s roles.

Innledning

Målet med denne litteraturoppgaven var å utforske allmennpraktikerens rolle i behandlingen av revmatiske sykdommer med TNF- α -hemmere. Dette er medikamenter som er underlagt strenge krav til dokumentasjon, forskrivningsrutiner og kontrollopplegg i spesialisthelsetjenesten (1). De har potensielt svært alvorlige bivirkninger (2), og er på RELIS' liste over legemidler under særlig overvåking (3). Antallet brukere av slike medikamenter i Norge øker (tabell 2 og 3). Allmennlegens kunnskap er viktig for ivaretagelsen av pasientene utenfor de behandlende sykehusenes grenser.

Indikasjoner

TNF- α -inhibitorer er en relativt ny gruppe medikamenter og innebar en ny måte å behandle revmatiske sykdommer på. Den første av dem ble godkjent for bruk i 1999 (4).

Gruppen TNF- α -hemmere inkluderer i dag virkestoffene (5,6):

- Adalimumab (Humira®)
- Certolizumab (Cimzia®)
- Etanercept (Enbrel®)
- Golimumab (Simponi®)
- Infliximab (Remicade®)

I Norge er de godkjent for behandling av inflammatorisk revmatisk sykdom, inflammatorisk tarmsykdom og psoriasis (1). I denne oppgaven er fokuset på revmatiske sykdommer. Dette er en bred sykdomsgruppe som WHO deler inn i fire grupper (7):

- Inflammatorisk revmatisk sykdom
- Degenerative revmatiske sykdommer
- Bløtdelsrevmatisme
- Revmatiske manifestasjoner ved primært ikke-revmatiske sykdommer

Det er i den første gruppen TNF- α -hemmere er aktuell behandling for noen av tilstandene.

Gruppen inkluderer:

- Revmatoid artritt (RA)
- Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt)
- Psoriasisartritt
- Barneleddgikt
- Artritt ved inflammatorisk tarmsykdom
- Reaktiv artritt og Reiters sykdom
- Infeksjonsbetingede artritter
- Krystallartritter
- Palindromisk artritt.

Det er først og fremst ved de fem første sykdommene TNF- α -hemmere er aktuelt.

Medikamentene er ikke sidestilt med hverandre, og de ulike virkestoffene har forskjellige godkjente indikasjoner ifølge de nasjonale faglige retningslinjene for bruk av TNF- α -hemmere (1). For de revmatiske sykdommene har adalimumab og etanercept indikasjonene RA, psoriasis artritt, spondylartritt og barneleddgikt. Infliximab og golimumab har de samme indikasjonene bortsett fra barneleddgikt. Certolizumab har kun RA som godkjent indikasjon. Tabell 1 er en oversikt over indikasjonene for de ulike virkestoffene. Her er også de ikke-revmatiske sykdommene tatt med. Før oppstart med TNF- α -inhibitorer er det egne krav til

tidligere gjennomført behandling. For revmatoid artritt er det dokumentert at behandlingseffekten er bedre med metotreksat som komedikasjon enn som monoterapi (1,8).

Virkningsmekanisme

Medikamentene virker inn i immunresponsen ved inflammasjon ved å hemme tumor nekrose faktor-alfa(TNF- α), i både systemisk og lokal inflammasjon. Dette er et viktig proinflammatorisk cytokin som er involvert i patogenesen til revmatoid artritt og enkelte andre kroniske inflammasjonstilstander. Når TNF produseres av makrofager i synovialhinne, bidrar det til de spesifikke vevsskadene sett ved RA. Synovialcellene prolifererer og stimuleres til å produsere kollagenaser, som blant annet ødelegger brusk og bidrar til beinresorpsjon. Videre opprettholder TNF rekrutteringen av inflammatoriske celler, og fører dermed til en ytterligere produksjon av cytokiner (8). Forkortelsene TNF og TNF- α brukes om hverandre, og representerer det samme stoffet (9). Det finnes et TNF- β også kalt LT, men dette er et annet cytokin som ikke omtales ytterligere her.

Det er ulike mekanismer for hvordan medikamentene hemmer TNF- α . Etanercept er en løselig reseptorantagonist som kun virker på fritt TNF- α i serum (6,8). Medikamentet inneholder altså en fri form av reseptoren som kan binde TNF- α i serum i stedet for reseptorer på immunceller. Den fungerer med andre ord som en kompetitiv antagonist.

De fire andre medikamentene er forskjellige former for monoklonale antistoffer(mAb) som kan binde TNF- α i serum og på celler (2).

Forskrivning og praktisk bruk

Forskrivning gjøres av spesialister i revmatologi, gastroenterologi eller dermatologi ved et offentlig sykehus med minst to spesialister i det aktuelle fagfeltet (1). Fagmiljøet ved avdelingen må godkjenne dette. I praksis må altså minst to spesialister godkjenne indikasjonen før oppstart.

Medikamentene administreres på ulike måter (10). Certolizumab(Cimzia®) og golimumab(Simponi®) er tilgjengelig som ferdigfylt penn som pasienten setter subkutant i låret, overarmen eller magen. Adalimumab(Humira®) kommer som ferdigfylt penn eller sprøyte som også settes subkutant. Det er tre ulike former for Etanercept(Enbrel®): ferdigfylt penn eller sprøyte, eller som et sett med pulver og sprøyte som pasienten må blande selv. Medisinering med penn eller sprøyte krever en viss opplæring av pasientene. Dette skjer ved den aktuelle poliklinikken. Alle de selvadministrerte medikamentene må oppbevares i kjøleskap inntil bruk, men må ikke fryses. Infliximab(Remicade®) gis som infusjon ved spesialistavdeling.

Finansiering og bruk i Norge

I Norge var etanercept, adalimumab og infliximab de tre mest solgte reseptbelagte legemidler rangert etter omsetningen i millioner av kroner i 2010 (11). Legemidlene har blitt finansiert av de regionale helseforetakene siden juni 2006 (12).

Tidligere var det ulik finansieringsordning mellom de ulike medikamentene. Sykehusene finansierte Remicade via sine egne budsjetter, mens Enbrel og Humira var en del av blåreseptordningen. Dette var forbruksvridende, førte til manglende priskonkurranse, og innebar en potensiell mulighet for at økonomiske og ikke medisinske hensyn styrte legemiddelvalget. Endringene i finansieringsansvaret førte til en bruksvridning mot Remicade

som administreres på sykehus (12). Dette på grunn av en refusjonsordning for Remicade som fantes på dette tidspunktet.

I dag skjer finansieringen ved at apotekene fakturerer helseforetakene etter pasientens bostedskommune. Legemidlene blir altså skrevet ut på hvit resept, men regningen går til de regionale helseforetakene.

For å få best mulig kjøps- og leveringsavtaler på visse legemidler har helseforetakene gått sammen om en ordning kalt Legemiddelinnkjøpsamarbeidet(LIS). TNF- α -hemmere er kostbare legemidler (10), og er også omfattet av LIS. Ordningen innebærer at det er en anbudsrunde mellom leverandørene hvert år, og det mest kostnadseffektive alternativet skal få førsteprioritet ved forskrivning av revmatolog. For 2012 var det «25mg Enbrel sett med pulver og sprøyte med injeksjonsvæske»(etanercept) som vant budrunden, og er derfor ansett som førstevalg ved oppstart av behandling med TNF- α -hemmer (1,10). Ifølge LIS-TNF/BIO-gruppen ble utgiftene for biologiske legemidler i 2011 1,6 milliarder kroner. Merk at dette gjelder alle de biologiske legemidlene, noe som innebærer flere enn de fem som dekkes av denne oppgaven. Av disse 1,6 milliardene er over 1,2 milliarder utgifter til etanercept, adalimumab og infliximab alene.

Det var estimert over 2 millioner brukere i verden av adalimumab, etanercept og infliximab i 2009 (13). I Norge er tallene for 2010 gitt i tabell 2, hvor også certolizumab og golimumab er med. Vi ser at det er over 10.000 brukere i Norge av adalimumab, etanercept, certolizumab og golimumab. Legg merke til at tallene for infliximab synker år for år, og står oppført med -1 i antall brukere i 2010. Dette er fordi tabellen er generert fra reseptregisteret.no, som kun har data fra utlevering i apotek. Infliximab blir ikke utlevert i apotek, men administreres intravenøst i sykehus. Disse pasientene er ikke lenger registrert i Reseptregisteret med individuelle resepter. Dermed må man tilbake på grossistnivå for å finne tall som kan fortelle om antall brukere. Dette finner vi i det statistiske materialet til Folkehelseinstituttet. Her er enheten definerte døgndoser(DDD)/1000 innbyggere per år brukt i stedet for antall brukere. Dette gjør det vanskelig å beregne antall brukere, men for å skissere utviklingen kan det nevnes at tallene for infliximab med denne enheten er stigende (11).

I tabell 3 kan vi se trendene for bruken i Norge fra 2004-2010. Bruken av adalimumab stiger år for år, mens bruken av etanercept tilsynelatende har stabilisert seg på rett over 5000 brukere. Betydningen av disse tallene er at det er mange brukere av TNF- α -hemmere i Norge, og det kommer sannsynligvis til å bli flere i fremtiden. Flere legemiddelprodusenter jobber hardt for å lage kopier av disse preparatene, også kalt «biosimilars» (14). Dermed har prisen potensiale til å synke, og den *økonomiske* terskelen for å forskrive et slikt preparat kan bli lavere. Dette kan føre til at vi får enda flere brukere.

Materiale og metode

For å finne litteratur om fastlegens rolle ved behandling med TNF- α -hemmere, måtte først aktuelle problemområder identifiseres. Tre kliniske situasjoner ved oppfølging ble skjønnsmessig valgt ut: bivirkninger, blodprøvetaking og vaksinasjon. Disse ble funnet i Diakonhjemmets følgeskriv til fastlegen ved forskrivning av TNF- α -hemmere (15). Følgeskrivet oppgir disse som spesifikke oppgaver for fastlegen. Dette er områder hvor hun/han kan bidra, spesielt på grunn av lett tilgang og god kjennskap til pasientens generelle helsetilstand.

Først og fremst er oppgaven basert på søk i flere forskjellige databaser og helseinstitusjoner. PICO-skjema ble brukt til å lage en søkestreng (Tabell 4 og 5). Dette er et verktøy som deler opp og systematiserer kliniske spørsmål. Hensikten er å lage en systematisk søkestreng som best dekker en problemstilling (16). Denne ble benyttet i Cochrane Library som ligger høyt i S-pyramiden. S-pyramiden er en modell for å finne hvilken database man skal søke i. Primærstudier ligger nederst og oppsummert forskning ligger øverst i pyramiden (17). For å utvide mengden relevante artikler ble det også gjort søk i PubMed, BMJ(Annals of the Rheumatic diseases), UpToDate, American College of Rheumatology, og European League Against Rheumatism(EULAR). Disse søkene er usystematiske og inneholder emneord og tekstord fra PICO-skjema, men også andre ord.

Norske kilder ble undersøkt. Det ble søkt i nettsidene til Norsk revmatologisk forening, Helse og omsorgsdepartementet, Helsedirektoratet, Statens legemiddelverk og Relis. Bibsys ble brukt for å se etter bøker innen revmatologi. En oversikt over hvilke søkeord som ble brukt i hvilke databaser finnes i vedlegg 1. Antallet databaser og kilder oppgitt her gjenspeiler ikke antallet artikler som ligger til grunn for oppgaven. Mange databaser hadde få eller ingen klart relevante funn.

Fellesbetegnelsen for gruppen av legemidler omtalt i denne oppgaven har mange synonymer og en forvirrende bruk. Biologiske legemidler, biologica, TNF-hemmere, TNF-antagonister, og TNF- α -inhibitorer er noen av eksemplene. Gjersvik og Bretthauer omtalte problemet med de to første begrepene i Tidsskrift for Den norske legeförening i 2010 (18). På engelsk har vi en liknende situasjon. For å rydde opp i dette er MeSH emneord en god løsning. Emneord er det ordet som er satt som standard der mange synonymer finnes. Dette er samlet i MeSH, et verktøy som skal gjøre det lettere å finne relevante artikler uten å skrive akkurat det samme ordet som er brukt i artikkelen. Tekstord er synonymer til dette standardordet (19). Dette ble for eksempel brukt til å identifisere begrepet «general practitioner» til fordel for «general physician». Et MeSH emneordsøk på «TNF- α -inhibitor» viser ingen treff. Det samme gjelder «TNF- α -antagonist». Dersom man søker på virkestoffet i et av de forskjellige medikamentene, for eksempel etanercept, får man en rekke forslag som ikke er veldig håndterbare. Et eksempel på emneord for etanercept er «TNF receptor type II-IgG fusion protein». I stedet for å lete etter emneord ble det heller brukt en annen taktikk. Denne var å søke på ordene i PubMed for å se hvilke begrep som gav flest treff. Tallene er rundet opp til nærmeste hundre. « α » ble fjernet da søkemotoren slet med dette symbolet.

-tnf-antagonists(14000 treff)

-tnf-inhibitors(18000 treff)

-anti-tnf-alpha(4300 treff)

De to første ble brukt i PICO-formuleringen. I tillegg ble virkestoffene adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab og infliximab tatt med under intervensjonsrubrikken.

Søkene foregikk i perioden juli-oktober 2011. TNF- α -hemmere er en relativt ny gruppe medikamenter, noe som førte til en naturlig avgrensning av artiklernes alder. Ingen utvalgte enkeltstående artikler er eldre enn 2003.

Publikasjonene som ligger til grunn for denne oppgaven er valgt ut av forfatteren ved skjønnsmessig vurdering, etter å ha gått gjennom artikkelnavn i søketreffene. Kun artikler på engelsk og norsk er inkludert. Sammendragene ble der tittelen virket lovende. Referanselister er gjennomgått for å se etter relevante publikasjoner. Store systematiske oversikter og beslutningsanalyser ble prioritert. Enkeltartikler er valgt ut der tematikken var relevant. De nyeste retningslinjene for behandling med TNF- α -hemmere utgitt av de store revmatologiske foreningene i verden (EULAR, ACR) har blitt gjennomgått.

Det har også vært et poeng at artiklernes opphavsland har en primærhelsetjeneste og/eller en spesialisthelsetjeneste. Flere av artiklene er imidlertid multinasjonale anbefalinger basert på publikasjoner fra mange land, med og uten primærhelsetjeneste, med de begrensningene dette måtte medføre.

For å finne salgstall og statistikk om medikamentene brukt i innledningen, ble det blant annet søkt i Reseptregisteret (20) og i registeret for grossistbasert legemiddelstatistikk (11).

Reseptregisteret tilbyr en egen søketjeneste, hvor man kan få oppgitt spesifikk statistikk om ulike medikamenter ut ifra salg i apotek. Man velger selv karakteristika hos pasientgruppen man ønsker å undersøke, for eksempel kjønn, alder eller bosted. Tabell 3 er basert på søk etter antall brukere og omsetning i kroner for begge kjønn, alle aldre, og hele landet. Søket var for medikamentene adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab og infliximab i perioden 2004-2010. Tabellen er klippet rett ut av exel-arket som blir generert av nettsiden. Den eneste forskjellen er at navnet virkestoffet er lagt til av forfatteren etter ATC-koden. Dette for at det skal være lettere å lese av tabellen.

Tabell 2 har samme populasjonskriterier etter antall brukere i 2010.

En annen del av oppgaven har var å undersøke samhandlingsdimensjonen mellom første- og andrelinjetjenesten ved oppstart av behandling med TNF- α -hemmere. For å innhente informasjon om dette har 18 revmatologiske avdelinger i Norge blitt kontaktet per e-post (vedlegg 2). En oversikt over alle de revmatologiske avdelingene i Norge ble funnet tilgjengelig på nettsidene til NRRK (Nasjonalt revmatologisk rehabiliterings- og kompetansesenter) (21). Dette for å kartlegge de enkelte avdelingenes retningslinjer for kontroll i allmennpraksis etter oppstart av biologisk medikament. Svarene fra avdelingene ble sammenliknet såfremt det var mulig. Mailkorrespondensen foregikk fra 2/10-11 til 20/12-11. De avdelingene som ikke svarte ved første forespørsel fikk purring inntil to ganger .

De 18 avdelingene er:

- Betanien Hospital
- Diakonhjemmet sykehus
- Haugesund Sanitetforenings Revmatismesykehus
- Haukeland Universitetssykehus
- Martina Hansens hospital
- Nordlandssykehuset
- Revmatismesykehuset på Lillehammer
- Rikshospitalet
- St. Olavs hospital HF
- Sykehuset Førde HF
- Sykehuset Innlandet HF
- Sykehuset Levanger
- Sykehuset Namsos
- Sykehuset Østfold

- Sørlandet sykehus HF avdeling Kristiansand og Arendal
- Universitetssykehuset Nord-Norge
- Vestre Viken HF Drammen Sykehus
- Ålesund sykehus

Nettsidene til de avdelingene som gav respons ble undersøkt for informasjon til fastleger om medikamenter. De ble tatt med i materialet dersom det var en direkte link til slik informasjon fra den enkelte revmatologiske avdelings side. Dette er en metode som er vanskelig å standardisere, så kartleggingen av nettsidene er basert på forfatterens skjønn.

Resultater

Det ble funnet én god artikkel som omhandler fastlegens rolle i den generelle oppfølgingen av pasienter med revmatisk sykdom (22). Artikkelen har franske forfattere, og er en oversiktsartikkel om temaet. Denne handler om RA spesielt, og søker å kartlegge forholdet mellom revmatologer og primærleger fra diagnosesetting til oppfølging. De viser blant annet til en spørreundersøkelse gjort blant primærleger i USA. 54% svarte at de kunne tenke seg å monitorere behandlingen som ble forskrevet av en revmatolog. I Storbritannia viste en optelling at 67% av oppfølgingen ble gjort av primærleger. 41% rapporterte å ha problemer med denne oppgaven. Alle primærlegene ønsket kopi av journalnotater, og nesten alle ønsket kopi av pasientinformasjonen. Artikkelen er fra 2003, da TNF- α -hemmere hadde vært tilgjengelig i veldig kort tid. Det er interessant at fastlegene før alle disse medikamentene ble tilgjengelig oppdaget problemer og spørsmål om oppfølging. Med den store tilkomsten av nye medikamenter i revmatologien kan man anta at dette problemet fortsatt har en sterk gyldighet. Artikkelen er basert på usystematiske søk i Medline. Det er ikke ført noen oversikt over inklusjonskriterier, noe som gjør det vanskelig å tolke gyldigheten av funnene de gjorde. Et problem er at ulike land har forskjellige oppfatninger av hva som skal håndteres i primærhelsetjenesten. Overføringsverdien til norske forhold er det dermed vanskelig å si noe om.

Artikkelens konklusjon enkel og intuitiv. Den konkluderer med at fastlegen har en rolle i den delte omsorgen av pasientene, og oppfordrer til samarbeid mellom primærleger og revmatologer.

Tre viktige faktorer for forsvarlig oppfølging i allmennpraksis er undersøkt nærmere: bivirkninger, blodprøvetaking og vaksiner.

Bivirkninger

To artikler viste seg å være spesielt nyttige for å kartlegge bivirkninger ved bruk av TNF- α -hemmere.

Den første artikkelen er en Cochrane oversiktsartikkel og nettverks-metaanalyse som forteller om bivirkninger ved bruk av biologiske legemidler (6). Denne understreker at det er et begrenset antall randomiserte kontrollerte studier som ser på behandlingssikkerheten ved spesifikke tilstander. De har derfor samlet data om bivirkninger og sikkerhet ved de ulike medikamentene på tvers av diagnoser. 163 randomiserte kontrollerte studier og kontrollerte kliniske studier er inkludert med et totalt antall pasienter på 50010.

Behandling med *biologiske* legemidler som gruppe (inkludert anakinra, rituximab og tocilizumab, som ikke er TNF-hemmere) var assosiert med signifikant høyere risiko for bivirkninger (odds ratio 1,19; med konfidensintervall 1,09 til 1,30; $p=0,00013$) (6). Det er også økt risiko for å måtte avslutte medikamentet på grunn av bivirkningene, og for reaktivering av tuberkulose. Når det gjelder risikoen for *alvorlige* bivirkninger er ikke risikoen signifikant økt sammenliknet med kontrollbehandling. Det er brukt en generell definisjon av hva som er alvorlige bivirkninger. Denne omfatter bivirkninger som fører til død eller gir en livstruende situasjon, og de som krever sykehusopphold eller forlengelse av sykehusopphold. Mer langsiktige virkninger, som funksjonsnedsettelse eller at det må intervenseres for å hindre permanent skade, er med i denne definisjonen (23). Dette gjelder for alle de biologiske midlene. Når man så på TNF- α -hemmerne alene viste det seg imidlertid at risikoen for alvorlige bivirkninger var høyere enn i kontrollgruppen.

Studiene som ligger til grunn for disse tallene er kortvarige, uker til måneder. Den generelle risikoen er altså økt allerede ved kortvarig behandling. For langvarig behandling etterlyses det flere undersøkelser. Det ble inkludert studier i analysen på tvers av diagnoser, med revmatoid artritt om én av disse. Forfatterne tok dermed forbehold om at bivirkningsprofilen vil være lik uavhengig av diagnose. De ulike medikamentene har altså blitt sammenliknet med mange former kontrollbehandling. En svakhet med dette er at kontrollbehandlingene seg imellom også vil ha ulik hyppighet av bivirkninger, og vil dermed ha potensiale til å påvirke analyseresultatene.

Den andre artikkelen er en konsensusrapport fra 2010 av revmatologer fra Europa, Nord- og Sør-Amerika, Asia og Australia (24). Artikkelen forteller om flere sider ved biologiske legemidler, men bivirkninger og vaksinasjon behandles alene. Dette er en grundig gjennomgang av tilgjengelig litteratur om biologiske legemidler brukt ved revmatiske sykdommer. Gjennomgangen av litteraturen ble gjennomført av de 17 forfatterne av artikkelen. Produktet av dette ble senere diskutert i smågrupper og åpen felles diskusjon ved en konsensuskonferanse. Deltakere fra over 23 land deltok ved denne konferansen. En svakhet ved denne artikkelen er mangelen på et konkret metodekapittel som forteller hvordan artiklene som ligger til grunn ble inkludert. Det mangler også en beskrivelse av hvordan deltakerne ble plukket ut. Det står imidlertid at konsensuskonferansen var åpen for alle, men med et begrenset antall deltakere.

Bivirkningene er delt inn i evidens kategorier bestående av fire grupper etter styrken av evidens. Kategori A, som er minst én randomisert-kontrollerte studie, til kategori D som er ekspertuttalelser, klinisk erfaringsbaserte uttalelser etc. I listen under er bivirkningene i kategori A merket. Disse bivirkningene er de med mest sikker assosiasjon til behandling. Bivirkningene under er rangert alfabetisk:

- Autoimmunliknende syndromer
 - Både antifosfolipid-, og lupus-liknende syndromer har blitt observert.
- Hematologiske
 - Pancytopeni og aplastisk anemi.
- Hudsykdom
 - Psoriasis, psoriasiforme lesjoner eller forverring av allerede eksisterende psoriasis er rapportert for alle TNF- α -hemmere. Dette kan virke paradoksalt, da medikamentene tidvis brukes i behandlingen psoriasis (25).
- Infeksjoner
 - Bakterielle infeksjoner. Medikamentene bør ikke bli brukt under aktiv seriøs infeksjon eller opportunistiske infeksjoner. Det er også en økt risiko for infeksjon i hud, bløtvev og ledd.
 - Reaktivering av latent tuberkulose eller økt mottakelighet for tuberkulose er rapportert for alle virkestoffene(A). Man har sett at TNF- α er en viktig komponent for å danne granulomer, noe som er nødvendig i kroppens forsvar mot blant annet mykobakterier (26).
 - Virale infeksjoner. Hepatitt skal utelukkes før oppstart av medikamentet, og det kan være en økt risiko for reaktivering av hepatitt B.
- Kardiovaskulære hendelser er mulig økt, men det er ingen konsistente resultater.
- Lungeaffeksjon. Sjeldne tilfeller av akutt, alvorlig og noen ganger dødelig interstitiell lungesykdom.
- Malignitet. Forekomsten av lymfom er generelt økt hos pasienter med RA, og dette gjelder også ved behandling med TNF- α -hemmere. Om den er ytterligere økt er usikkert. Det er en økt risiko for solide maligne tumorer, inkludert hud, men ulike data viser ulike resultater. Pasienter som har KOLS har en økt risiko for lungekreft(A).

- Nevrologiske sykdommer som perifer og sentral demyelinisering, MS og Guillain-Barré forekommer som en sjeldenhet.
- Reaksjoner på injeksjonsstedet/infusjonsreaksjoner(A). Subkutant administrert er injeksjonsreaksjoner av mild til moderat art antakelig den vanligste bivirkningen. Dette responderer godt på antihistaminer (27). Akutte allergiske reaksjoner etter administrasjon forekommer, men er vanligvis av mild til moderat alvorlighetsgrad.
- Økning i transaminaser kan oppstå ved bruk av alle legemidlene(A). Hos 2,1% av pasientene kan man se en fordobling av normalverdiene.

En artikkel fra Frankrike viste seg å være potensielt svært nyttig for revmatologer, men også for interesserte fastleger. Dette er en omfattende samling fakta-ark for hvordan man skal håndtere ulike kliniske tilstander hos pasienter som bruker TNF- α -hemmere, for eksempel malignitet, KOLS, kirurgi, og samtidig bruk av andre medikamenter for å nevne noen (28). Her er det også anbefalinger for vaksiner. Dette er en systematisk gjennomgang utført av en gruppe franske revmatologer.

Behandling med TNF- α -hemmere innebærer altså en viss risiko for alvorlige bivirkninger, og jevnlig oppfølging med blodprøver er nødvendig for å monitorere både behandlingseffekt og utvikling av bivirkninger.

Blodprøvetaking

Av de 18 revmatologiske avdelingene som ble spurt om å gi tilbakemelding på e-mailen som ble sendt ut(vedlegg 2), var det 10 som svarte. Det er disse ti som er utgangspunkt for de følgende resultatene.

Ved oppstart av TNF- α -hemmer var det to måter å få formidlet til fastlege hvilke blodprøver som skal tas. To av de ti sykehusene har faste maler om oppfølging hos fastlegen som de sender med epikrisen/poliklinisk notat, resten skriver dette inn manuelt i hvert enkelt tilfelle. Disse malene inneholder hvilke blodprøver som skal tas, og hvor ofte. Avdelingene rapporterer at de har arbeidet aktivt i forhold til fastlegene i distriktene rundt med formidling av samme informasjon.

De to malene var samstemte om hvilke blodprøver det gjelder:

- SR
- CRP
- Hemoglobin
- hvite blodlegemer med differensialtelling
- røde blodceller
- trombocytter
- kreatinin
- ALAT

Begge skriver spesifikt at de ikke ønsker kopi av resultatene. Det er ønskelig at pasienten tar med seg siste blodprøvesvar til kontroll hos revmatolog.

Fem av sykehusene har utviklet nettsider som kan være til hjelp for fastleger som leter etter informasjon om blodprøvetaking og hyppighet (29,30,31,32,33). Her er det en lett spredning i hvilke prøver som er et minimum. Hvite blodlegemer med differensialtelling går igjen hos samtlige. Tre av nettsidene ber om de samme blodprøvene som er oppført ovenfor.

Informasjonen er relativt lett tilgjengelig på alle avdelingenes nettsider, og på tre av dem står det merket at informasjonen er til fastleger. Under revmatoid artritt i Norsk elektronisk legehåndbok(NEL), er det en egen seksjon om oppfølging i allmennpraksis. Denne er felles for DMARD og biologiske legemidler. Her er de samme blodprøvene anbefalt, unntatt SR og

røde blodceller. Disse anbefalingene er fra St. Olavs hospital (34). I Kompendium for assistentleger i revmatologi står det oppført Hb, hvite, trombocytter, ASAT, ALAT, GT og kreatinin (35).

En spørreundersøkelse utført blant revmatologer i USA spurte om oppfølging av behandling med TNF- α -hemmere. Av 1023 respondenter brukte 77% en «full blood count» og 69% leverenzymmer i tillegg til klinisk undersøkelse for å undersøke om pasienten tålte medikamentet (36). En «full blood count» innebærer Hb, røde blodceller, hematokrit, hvite blodceller med differensialtelling og trombocytter (37). Leverenzymmer er for eksempel ASAT, ALAT, ALP eller GT. Dette er i overenstemmelse med hva de norske avdelingene ovenfor anbefaler med tanke på behandlingssikkerhet. Funnene fra de ulike kildene er oppsummert i tabell 6.

Når det kommer til hyppighet av blodprøvetakingen ble det tatt utgangspunkt i de avdelingene som har nettsider og maler. (7 stykker, én forteller ikke om hyppighet). 4 av avdelingene ønsker månedlig kontroll hos fastlege, som er det samme som i Kompendium for assistentleger i revmatologi. To avdelinger ønsker vedlikeholdskontroller hver 3. måned, med kontroller hver 2. uke de første tre månedene. Dette samsvarer med anbefalingene i NEL. Alle avdelingene som svarte på e-posten forventer at fastlegen skal ta seg av blodprøvekontrollene. Første prøve skal tas hos fastlegen allerede 2-4 uker etter oppstart.

E-posten som ble sendt ut var veldig åpen, og skapte stort rom for tolkning. Dette ble gjort bevisst for å stimulere mottakeren av mailen til å fortelle om de lokale løsningene. Denne tilnærmingen er kvalitativ, da det er udefinerte størrelser det er snakk om og at det kreves prosessering av de ulike svarene. Det er flere svakheter ved denne metoden. For eksempel blir spriket i svarene store, og det gjør det vanskelig å sammenlikne de ulike avdelingene. Det var også problemer med å nå fram til riktig mottaker. Tilbakemeldinger ble mottatt fra alt fra overlege til sekretær. Dette betyr at det er vanskelig å kunne stole på at svarene representerer avdelingens faktiske praksis. En formell spørreundersøkelse hadde gitt svar med større validitet og reliabilitet.

Vaksiner

Som immunmodulerende stoffer har TNF- α -hemmere som mål å påvirke en spesifikk del av immunforsvaret. Dette er i kontrast til andre stoffer i samme gruppe som for eksempel kjemoterapi eller glukokortikoider. Man kan si at de virker mer «bredspektret». Til tross for en smalere immunmodulerende virkning, må man ta høyde for at TNF- α -hemmere gir en utilsiktet sekundær immunsuppresjon (38).

Norsk revmatologisk forening i samarbeid med Folkehelseinstituttet har utarbeidet anbefalinger for vaksinasjon av revmatikere (39). Disse sier at levendebaserte vaksiner som hovedregel er kontraindisert hos immunsupprimerte. Dette finnes også i flere andre kilder (24,26).

Disse vaksinene er levendebaserte:

- MMR (meslinger, kuma og rubella)
- BCG-vaksine
- Gulfeber
- Varicellavaksine
- Oral tyfoidvaksine
- Oral poliovaksine (brukes ikke i Norge)
- Rotavirusvaksine

Slike vaksiner må nødvendigvis settes før eventuell oppstart med TNF- α -hemmer. Alle som skal starte med TNF- α -behandling anbefales å ta pneumokokkvaksine og årlig påfyll med inaktivert influensavaksine (26,28,39,40). Alle aktuelle vaksiner i følge nasjonale retningslinjer eller ved spesielle risikosituasjoner, bør være satt før oppstart. Dette er på grunn av en mulig nedsatt antistoffrespons som i noen studier er sett ved bruk av slike medikamenter (24). Vaksinene får altså nedsatt effekt.

Mellom de ulike avdelingene i Norge er det ulik praksis for hvem som setter vaksinene. I Diakonhjemmets følgeskriv ønsker de at fastlegen setter influensa- og pneumokokkvaksinen (15). Én av de spurte avdelingene rapporterte at de setter de aktuelle vaksinene selv på poliklinikken. Ingen av de andre tilbakemeldingene berørte dette temaet, og ingen av nettsidene inneholdt informasjon om dette.

Diskusjon

Behandling med TNF- α -hemmere innebærer en risiko for alvorlige bivirkninger. Det ble ikke funnet noen undersøkelser av hvor gode de ulike blodprøvene er til å fange opp bivirkningene av medikamentene. Tabell 6 kan benyttes som et utgangspunkt for allmennleger som lurer på hvilke blodprøver som et minimum bør tas ved kontrollene. ALP og hematokrit står ikke oppført som parameter i noen av de norske kildene, og det er ikke funnet grunnlag for å inkludere disse i den rutinemessige blodprøvetakingen.

Hyppighet av blodprøvetakingen er det enighet om. 4-6 uker er et trygt intervall for de fleste pasienter i stabil fase. Den første prøven etter oppstart anbefales tatt etter 2-4 uker.

Levendebaserte vaksiner bør unngås, og pasientene anbefales pneumokokkvaksine og årlig influensavaksine. Det er få revmatologiske avdelinger som gir disse vaksinene som rutine, og bør derfor administreres i primærhelsetjenesten. Vaksiner i vaksinasjonsprogrammet bør være satt før oppstart med medikamentet.

Retningslinjer og samhandling

Det er revmatologer, gastroenterologer eller dermatologer som har hovedansvaret for utredning og oppstart av TNF- α -hemmere. Det er en spesialistoppgave (41), noe som også gjenspeiler forskrivningsrutinene som er nedlagt i de nasjonale retningslinjene for bruk av disse medikamentene (1). Oppfølging av behandling av revmatisk sykdom er behandlet i et eget punkt. Pasienter skal kontrolleres regelmessig hos revmatolog. Spesifikke oppgaver ved disse kontrollene er for eksempel dosejustering, fastsettelse av behandlingsmål, og det bør utføres en vurdering av sykdomsaktivitet med egne skåringssystemer (DAS-28, BASFI og BASDAI).

Fastlegens rolle er ikke nevnt i disse retningslinjene. I resultatdelen ble det klart at de revmatologiske avdelingene legger opp til at brorparten av oppfølging, blodprøver og vaksiner skal gjennomføres hos fastlegen. Denne arbeidsfordelingen klargjøres også i «Faglig veileder i revmatologi», hvor det står at fastlegen har «det primære oppfølgingsansvar, også for pasienter som trenger hyppig kontroll hos revmatolog» (42). Som en konsekvens bør fastlegens rolle inkluderes i de nasjonale retningslinjene for behandling med TNF- α -hemmere i løpet av årene som kommer. Fastlegene må inkluderes i arbeidet med å utvikle slike retningslinjer.

Noen retningslinjer er det ønskelig at går på tvers av de ulike delene av helsetjenesten. Det er viktig at spesialisthelsetjenesten engasjerer seg i dette for å sikre godt samarbeid med primærhelsetjenesten. Dette er et politisk og lovfestet mål. Spesialisthelsetjenesten er for eksempel pålagt veiledningsoppgaver ifølge Spesialisthelsetjenesteloven (§6.3). Utarbeidelse av retningslinjer er i utgangspunktet ikke en del av denne plikten. Lovens intensjon er å sikre samarbeid, og som middel for dette kan retningslinjer fungere godt. Mottakeren av veiledningen er imidlertid ikke pålagt å følge innholdet. Fastlegene bryter altså ikke loven dersom de ikke følger veiledningen fra spesialistene. Retningslinjer burde i første omgang anses som et meget nyttig og tungtveiende arbeidsverktøy.

Å kunne støtte seg på faglig aksepterte retningslinjer blir viktigere og viktigere. Medisinsk fakultet i Oslo har lagt inn arbeid med retningslinjer som egne læringsmål for medisinstudentene som er i praksis på 10. semester. De skal foreta en kritisk vurdering av faglige retningslinjer og artikler som svarer på kliniske spørsmål de selv har formulert (43). Dette viser til økt oppmerksomhet rundt retningslinjer som arbeidsverktøy for leger i klinisk praksis. Det er også et viktig signal om hvordan Medisinsk fakultet ser for seg at arbeidshverdagen til fremtidens leger blir.

Det er på samme tid viktig at retningslinjer ikke gjør at leger slutter å tenke selv. Det kan fort bli en sovepute dersom man har en «instruks» som forteller hva man skal gjøre. Samtidig som vi skal drive evidensbasert medisin må vi huske at ingen pasienter er helt like, selv om klinikken kan være ganske lik. Som leger må vi kunne balansere dette forholdet mellom det generelle og det spesielle. Skal vi følge retningslinjene til punkt og prikke, eller skal vi behandle alle pasienter som fullstendig uavhengige av hverandre? Som så ofte ellers i verden ligger nok svaret et sted mellom disse ytterpunktene. Pasientene skal behandles som individer samtidig som det anvendes kunnskap som er vitenskapelig fundert.

Pasientens plass i samhandlingen må også drøftes. Det oppstår en kjedelig situasjon dersom man har innarbeidet et velfungerende samarbeid mellom helsetjenestene og innholdet ikke er akseptabelt for pasienten. Ønsker virkelig pasienten å gå til blodprøvekontroller hver 4.-6. uke? Kan vi pålegge en pasient dette? Kan vi si til en pasient at hun ikke får et potensielt livsforbedrende medikament dersom hun ikke går til kontroller? Det kan bli en etisk utfordring for legen som oppdager at pasienten ikke følger opp behandling. Kan man her avvike fra retningslinjene og la pasienten gå på behandling uten kontrollopplegg? Potensielt alvorlige bivirkninger kan bli resultatet. Fastlegene er veldig lojale overfor pasienten sine, og ønsker kanskje ikke å «sladre» til revmatologen. Her må fordeler og ulemper veies opp mot hverandre, effekten av behandlingen og risikoen for bivirkninger. Utgiftene for samfunnet er heller ikke ubetydelige i en slik vurdering.

Før oppstart må pasientens mening høres, og informert samtykke må oppnås før man fatter beslutninger om deres liv. Dette er lovbestemt (Pasient- og brukerrettighetsloven kapittel 3). Pasientens autonomi er det viktigste å ta høyde for, og denne er absolutt.

Fra 1. januar 2012 startet en gradvis innføring av tiltakene for norsk helsevesen fastsatt av Samhandlingsreformen (44). Noen av målene med denne reformen er å flytte fokus til å forebygge framfor bare å reparere, og det skal settes inn tidlig innsats framfor sen. Videre ønsker man å få ulike ledd i helsetjenesten til å jobbe bedre sammen, og flytte tjenester nærmere der folk bor. Det skal gis flere oppgaver til kommunene og penger til å utføre dem, og det er et mål å samle spesialiserte fagmiljøer som er sterke nok. Samarbeidsavtaler skal inngås, og har allerede blitt inngått, mellom kommuner og sykehus. Det skal for eksempel utarbeides «retningslinjer for samarbeid i tilknytning til innleggelse, utskrivning, habilitering, rehabilitering og lærings- og mestringstilbud for å sikre helhetlige og sammenhengende helse- og omsorgstjenester til pasienter med behov for koordinerte tjenester.» Denne oppgavens problemstilling er et lite eksempel på mange av områdene der retningslinjer for samarbeid er nødvendig.

Revmatologene har en svært omfattende rolle i behandlingen av revmatiske sykdommer. Med Samhandlingsreformen kommer fastlegene rundt om i landet til å få mer ansvar, sannsynligvis også for sykehusenes polikliniske virke. Som et ledd i det som kalles lokalmedisinske tjenester står «spesialisthelsetjenester som kan gis lokalt, for eksempel poliklinikk» som et eksempel på Helsedirektoratets sider om Samhandlingsreformen (45). Om dette kommer til å omfatte revmatologi som felt gjenstår å se. Det er ikke uproblematisk å flytte så spesialiserte funksjoner ut av sykehusene. Det vil kreve betydelige ressurser for at dette skal være ansvarlig. For eksempel må det gjennomføres omfattende opplæring og kursing av fastlegene, i tillegg til at det utarbeides gode nasjonale retningslinjer. Det vil også være svært utfordrende med tanke på at timelistene til fastlegene allerede er overfylte.

Den nye reformen påpeker viktigheten av at informasjonsflyten mellom sykehus og kommunene er god. Det er en fordel at fastlegene vet hvordan de skal håndtere det økte ansvaret de kommer til å bli pålagt. Det er allerede satt i gang flere tiltak for å bedre dette. Mange sykehus har blant annet ansatt praksiskonsulenter. Disse er en del av en organisasjon kalt Praksiskonsulentordningen (PKO). Dette er et nettverk av allmennleger som ofte er ansatt

i deltidsstillinger ved sykehusavdelinger. Hovedmålet til PKO er å bedre samarbeidet mellom første- og andrelinjetjenesten (46). De har en svært viktig oppgave foran seg som et bindeledd i prosessen med å innføre Samhandlingsreformen. Fordelen med praksiskonsulentene er at de jobber med lokale forhold, og lettere kan fungere som en informasjonskanal for fastlegene i området. Med klinisk erfaring fra førstelinjetjenesten, er det lettere for disse legene å sette seg inn i problemstillinger som angår samhandling og pasientforløp. Et slikt eksempel kan være rolleavklaring som omtalt av denne oppgaven.

Det er strenge regler for hvilke pasienter som skal få TNF- α -hemmere. To eller flere spesialister må være enige i om en pasient skal få medikamentet. På samme måte burde det være en sterkere klargjøring av roller i forhold til oppfølging, og hva oppfølgingen burde inneholde.

Det etterlyses en klargjøring av fastlegens rolle i de nasjonale faglige retningslinjene for bruk av TNF- α -hemmere.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Tabeller og figurer

Tabell 1: De ulike indikasjonene for behandling med TNF- α -hemmere (1)

	Revmatoid artritt	Psoriasisartritt	Ankyloserende spondylitt	Barneleddgikt	Crohns kolitt	Ulcerøs kolitt	Psoriasis
Adalimumab	X	X	X	X	X		X
Certolizumab	X						
Etanercept	X	X	X	X			X
Golimumab	X	X	X				
Infliximab	X	X	X		X	X	X

Tabell 2: Antall brukere av TNF- α -hemmere i Norge i 2010. Merk at det ikke finnes tilgjengelige tall for infliximab (se tekst s.5)						Antall brukere
L04AB01 Etanercept	2010	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet		5 078
L04AB02 Infliximab	2010	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet		- 1
L04AB04 Adalimumab	2010	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet		3 992
L04AB05 Certolizumab	2010	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet		135
L04AB06 Golimumab	2010	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet		1 038
<u>Sum</u>						<u>10 242</u>
ATC/DDD-versjon: 2010						
Valgte måltall: Antall brukere				Valgte søkekriterier:		
Rapport dato: 25.01.2012 21:27				Legemiddel: - L04AB01 Etanercept - L04AB02 Infliximab - L04AB06 Golimumab - L04AB05 Certolizumab pegol - L04AB04 Adalimumab		
http://www.reseptregisteret.no Nasjonalt folkehelseinstitutt				Periode: 2010		
				Ikke valgte søkekriterier:		
				Alder: tallene i rapporten er for alle aldre Kjønn: tallene i rapporten er for begge kjønn Bosted: tallene i rapporten er for hele landet		

Tabell 3: Antall brukere og omsetning for de ulike medikamentene					Antall brukere	Omsetning i kroner
L04AB01 Etanercept	2004	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	2 816	263 961 728
	2005	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	3 602	383 809 856
	2006	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	4 122	467 589 248
	2007	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	4 565	475 283 200
	2008	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	5 280	523 627 360
	2009	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	5 162	499 649 952
	2010	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	5 078	466 586 784
L04AB02 Infliximab	2004	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	- 1	- 1
	2005	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	- 1	- 1
	2006	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	20	756 486
	2007	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	426	41 431 116
	2008	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	278	17 036 090
	2009	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	83	3 582 961
	2010	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	- 1	- 1
L04AB04 Adalimumab	2004	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	935	92 661 656
	2005	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	1 125	123 993 656
	2006	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	1 631	172 852 688
	2007	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	1 791	207 504 064
	2008	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	2 329	238 814 256
	2009	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	3 519	306 281 568
	2010	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	3 992	395 324 992
L04AB05 Certolizumab	2010	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	135	6 892 695
L04AB06 Golimumab	2010	Alle aldre	Begge kjønn	Hele landet	1 038	57 299 312
					Valgte søkekriterier:	
Valgte måltall:					Legemiddel:	
Antall brukere					- L04AB01 Etanercept	
Omsetning i kroner					- L04AB02 Infliximab	
Rapport dato: 25.01.2012 21:37					- L04AB06 Golimumab	
www.reseptregisteret.no					- L04AB05 Certolizumab pegol	
Nasjonalt folkehelseinstitutt					- L04AB04 Adalimumab	
					Periode: 2010, 2009, 2008, 2007, 2006, 2005, 2004	
					Ikke valgte søkekriterier:	
					Alder: tallene i rapporten er for alle aldre	
					Kjønn: tallene i rapporten er for begge kjønn	
					Bosted: tallene i rapporten er for hele landet	

Tabell 4: PICO-skjema for formulering av søkestreng

	Population/Problem	Intervention	Comparison	Outcome
Norske ord	revmatisk sykdom	TNF- α -hemmer TNF- α -inhibitor TNF- α -antagonist adalimumab certolizumab etanercept golimumab infliximab		allmennlege fastlege
MeSH	rheumatic diseases	adalimumab certolizumab etanercept golimumab infliximab		general practitioner primary care physician
Tekstord	rheumatic diseases	TNF-inhibitor TNF-antagonist adalimumab certolizumab etanercept golimumab infliximab		general practitioner primary care physician primary physician monitoring followup

Tabell 5: Funn i Cochrane Library ved hjelp av PICO-søkestreng

		Treff
P	1. rheumatic diseases	1850
I	2. TNF-inhibitor 3. TNF-antagonist 4. adalimumab 5. certolizumab 6. etanercept 7. golimumab 8. infliximab 9. 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8	40 31 271 45 496 41 606 1163
C		
O	10. general practitioner 11. primary care physician 12. 10 OR 11	4919 6185 10132
PICO kombinert	13. 1 AND 9 AND 12	11

	Kompendium for assistentleger i revmatologi	På internettsider (5 stk)	I mal fra revmatologisk avdeling	På NEL	Brukt av revmatologer i USA
Senkning		x	x		
CRP		x	x	x	
Leukocytter med differensialtelling	x	x	x	x	x
Hemoglobin	x	x	x	x	x
Hematokrit					x
Erytrocytter		x	x		x
ASAT	x				x
ALAT	x	x	x	x	x
Alkalisk fosfatase					x
Gamma-GT	x				x
Kreatinin	x	x	x	x	
Trombocytter	x	x	x	x	x

Tabell 6: Oppsummering av blodprøveanalyser ved oppfølging av TNF- α -behandling.

Vedlegg 1

Søkeordene for de usystematiske søkene

Norske kilder:

Helse og omsorgsdepartementet

-TNF-hemmere

Helsedirektoratet

-TNF-hemmere

Norsk elektronisk legemiddelhåndbok(NEL)

-TNF-hemmere oppfølging

-TNF- α -hemmere oppfølging

Relis

-TNF-hemmere

Statens legemiddelverk

-TNF-hemmere

Tidsskrift for den norske legeforening

-TNF-hemmere

-biologiske legemidler

-TNF- α -hemmere oppfølging

Engelske kilder:

ACR(American College of Rheumatology)

-recommendations biologic dmards

-recommendations followup biologic dmards

-followup laboratory monitoring

-primary physician followup recommendations tnf-inhibitors

-routine followup

BMJ-Annals of the Rheumatic diseases

-general practitioners tnf antagonists

-concensus bloodsample monitoring tnf-inhibitor treatment

Eular

-general practitioners tnf antagonists

-concensus bloodsample monitoring tnf-inhibitor treatment

Cochrane library

-guidelines for monitoring tnf-inhibitor therapy

-tnf-inhibitor follow-up

-tnf-inhibitor monitoring

-biologics monitoring

PubMed/Medline

-guidelines for monitoring tnf-inhibitor therapy

-tnf general practitioner

-family physician tnf-inhibitors

-tnf-inhibitors biosimilars

UpToDate

-tnf-inhibitor monitoring

-tnf-alpha-inhibitor monitoring

Vedlegg 2

Mitt navn er Even Lillejordet, og jeg går på 8. semester på medisinstudiet i Oslo. I løpet av studiet må vi skrive en studentoppgave, og jeg har valgt en oppgave i sjiktet mellom revmatologi og allmenmedisin. Oppgaven min omhandler fastlegens oppfølging av behandling med TNF-alfa hemmere. Som en del av oppgaven prøver jeg å finne ut hva ulike revmatologiske avdelinger har av informasjon om dette. Jeg jobber som ekstravakt ved revmatologisk avdeling på Diakonhjemmet, og jeg har lett i den elektroniske kvalitetshåndboken der. Der fant jeg for eksempel et følgeskriv til fastlegen ved oppstart av TNF-alfa hemmere, som beskriver et minimum av blodprøver som bør tas i oppfølgingen av behandlingen. Det er også nevnt hvilke vaksiner som bør settes.

Jeg lurte på om dere ved deres avdeling har noen tilsvarende skrivelser som kan være til nytte i forbindelse med oppgaven min? Dersom dette er tilfellet, hvordan bør jeg gå fram for å få tilgang til disse dokumentene?

Håper dere kan være behjelpelig med dette.

Med vennlig hilsen
Even Lillejordet

Litteraturhenvisninger

1. Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av TNF- α hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet; 2010.
2. Aukrust PA, Hartmann A. L18.4 Immunmodulerende immunglobuliner. Norsk legemiddelhandb ok for helsepersonell, Oslo; 2010.
3. Statens Legemiddelverk. Legemidler under særlig overvåkning. [Online].; 7.8.2011 [cited 19.11.2011]. Available from: <http://www.legemiddelverket.no/upload/159060/2011-10-28%20Legemidler%20under%20s%20C3%A6rlig%20overv%20C3%A5king.pdf>.
4. Statens Legemiddelverk. Remicade 100mg. [Online]. [cited 16.11.2011.]. Available from: http://www.slv.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=359edc49-19b2-4933-84b2-61f473d0a002.
5. Stone JH. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: Induction of antibodies, autoantibodies, and autoimmune diseases. UpToDate, Basow DS, editor. Waltham MA; 2011 [16. 11. 2011].
6. Singh J, Wells G, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database Syst Rev, Issue 2; 2011.
7. Gran JT. Innf ring i klinisk revmatologi. 1st ed. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2009.
8. Stone JH. Overview of biologic agents in the rheumatic diseases. UpToDate, Basow DS, editor. Waltham, MA; 2010 [18.11.2011].
9. Bogen B, Munthe LA. Immunologi. 2nd ed. Oslo: Universitetsforlaget; 2007.
- 10 LIS-TNF/BIO spesialistgruppe. LIS-TNF/BIO avtaler 2012. . Legemiddelinnkj pssamarbeid; 2012.
- 11 Sakshaug S. Legemiddelforbruket i Norge 2006-2010(www.legemiddelforbruk.no). Oslo: . Folkehelseinstituttet; 2011.
- 12 Hagen T, Bjarkum I, Hobbel S, et al. Effekter av endringer i finansieringsansvaret for . TNF-hemmere. Sluttrapport. Oslo: Universitetet i Oslo, Institutt for helseledelse og helseøkonomi; 2009.
- 13 Sfikakis P. The first decade of biologic TNF antagonists in clinical practice: lessons . learned, unresolved issues and future directions. Curr Dir Autoimmun. 2010;11:180-210.
- 14 Geiler J, Buch M, McDermott M, al e. Anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis. Curr

- . Pharm Des. 2011;17(29):3141-54.
- 15 Diakonhjemmet Sykehus. [Elektronisk Kvalitetshåndbok].; 2011 (7.2011).
.
- 16 Senter for kunnskapsbasert praksis, Høgskolen i Bergen (HiB) og Nasjonalt . kunnskapssenter for helsetjenesten. Lage søkestrategi. [Online].; 2011 [cited 8.2011]. Available from: <http://kunnskapsbasertpraksis.no/litteratursok/lage-sokestrategi/>.
- 17 Senter for kunnskapsbasert praksis, Høgskolen i Bergen (HiB) og Nasjonalt . kunnskapssenter for helsetjenesten. Kildevalg. [Online].; 2011 [cited 8.2011]. Available from: <http://kunnskapsbasertpraksis.no/litteratursok/kildevalg/>.
- 18 Gjersvik P, Bretthauer M. Unngå biologiske legemidler. Tidsskr Nor Legeforen. . 2010;130:1846-7.
- 19 Senter for kunnskapsbasert praksis, Høgskolen i Bergen (HiB) og Nasjonalt . kunnskapssenter for helsetjenesten. Emneord og tekstord. [Online].; 2011 [cited 8.2011]. Available from: <http://kunnskapsbasertpraksis.no/litteratursok/emneord-og-tekstord/>.
- 20 Folkehelseinstituttet. Reseptregisteret. [Online]. [cited 25.01.2012]. Available from: . <http://www.reseptregisteret.no/>.
- 21 Revmatologiske avdelinger. [Online].; 01.12.2010 [cited 23.1.2012]. Available from: . http://www.diakonsyk.no/modules/module_123/proxy.asp?D=2&C=591&I=7890.
- 22 Rat AC, Henegariu V, Boissier MC, et al. Do primary care physicians have a place in the . management of rheumatoid arthritis? Joint Bone Spine. 2004;71:190-197.
- 23 U.S Food and Drug Administration. What is a Serious Adverse Event? [Online].; 06.2011 . [cited 01. 2012]. Available from: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/howtoreport/ucm053087.htm>.
- 24 Furst D, Keystone E, Braun J, et al. Updated consensus statement on biological agents for . the treatment of rheumatic diseases, 2010. Ann Rheum Dis. 2011;70:2-36.
- 25 Hult-Nystrøm T. T16.4 Psoriasis, Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell, Oslo; . 2010.
- 26 Stone JH. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: Risk of bacterial, viral, and fungal . infections. UpToDate, Basow DS, editor. Waltham, MA; 2011 [02.04.2012].
- 27 Rajakulendran S, Deighton C. Adverse dermatological reactions in rheumatoid arthritis . patients treated with etanercept, an anti-TNFalpha drug. Curr Drug Saf. 2006 Aug;1(3):259-64..

- 28 Pham T, Bachelez H, Jean-Marie B, et al. TNF alpha antagonist therapy and safety monitoring. *Joint Bone Spine*. 2011;78 Supplement 1:15-185.
- 29 Sørlandet sykehus - Medikamentell behandling av revmatoid artritt. Biologiske DMARD (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs). [Online].; 2012 [cited 03.04.2012]. Available from: http://eqs.sshf.no/docs/doc_3614/index.html.
- 30 Helse Førde - Samarbeid om kontrollar. [Online].; 2011 [cited 03.04.2012]. Available from: <http://helse-forde.no/omoss/avdelinger/revmatologi/Sider/samarbeid-om-kontrollar.aspx>.
- 31 Revmatismesykehuset Lillehammer - Medikamenter. [Online].; 2012 [cited 03.04.2012]. Available from: http://www.revmatismesykehuset.no/index.php?option=com_content&view=article&id=114&Itemid=128.
- 32 Universitetssykehuset Nord-Norge - Medikamentinformasjon til primærleger. [Online].; 2009 [cited 03.04.2012]. Available from: <http://www.unn.no/medikamenter/category23061.html>.
- 33 Oslo Universitetssykehus - Om medikamentbruk. [Online].; 2011 [cited 03.04.2012]. Available from: <http://www.oslo-universitetssykehus.no/omoss/avdelinger/voksenrevmatologi/Sider/om-medikamentbruk.aspx>.
- 34 Norsk Elektronisk Legehåndbok. Revmatoid Artritt. [Online].; 24.02.2012 [cited 02.04.2012]. Available from: <http://legehandboka.no/revmatologi/tilstander-og-sykdommer/artritter/revmatoid-artritt-3233.html>.
- 35 Gran JT. Kompendium for assistentleger i revmatologi. 8th ed. Oslo: Revmatologisk avdeling, Rikshospitalet; 2009.
- 36 Cush J. Biological drug use: US perspectives on indications and monitoring. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:18-23.
- 37 wikipedia.org. Complete blood count. [Online].; 29.03.2012 [cited 02.04.2012]. Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/Complete_blood_count.
- 38 Ballou M, Fleisher TA. Secondary immune deficiency induced by drugs and biologics. UpToDate, Basow DS, editor. Waltham, MA; 2012 [03.04.2012].
- 39 Prøven A, Nøkleby H. Norsk revmatologisk forening. Om vaksiner og influensavaksine for revmatikere. [Online].; 01.2008 [cited 02.04.2012]. Available from: <http://legeforeningen.no/fagmed/norsk-revmatologisk-forening/nyheter/om-vaksiner-og->

[influensavaksine-for-revmatikere-/-](#).

- 40 van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for . vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:414-422.
- 41 Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management . of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(6): 964–97.
- 42 Haldorsen K. Samarbeid med førstelinjetjenesten. Norsk revmatologisk forening - Faglig . veileder i revmatologi. [Online].; 2009 [cited 03.04.2012]. Available from: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-revmatologisk-forening/Faglig-veileder-i-revmatologi1/ny-faglig-veileder-i-revmatologi/>.
- 43 Frich JC, Gran SF, Vandvik PO, et al. Kunnskap, ledelse og kvalitet i studiet. *Tidsskr Nor . Legeforen*. 2012; 132:1768-70.
- 44 Helse- og omsorgsdepartementet. St.meld. nr. 47 Samhandlingsreformen- Rett behandling, . på rett sted, til rett tid. Oslo.; 2008-2009.
- 45 Helsedirektoratet. Lokalmedisinske tjenester. [Online].; 27.11.2011 [cited 11.7.2012]. . Available from: <http://www.helsedirektoratet.no/samhandlingsreformen/lokalmedisinske-tjenester/Sider/default.aspx>.
- 46 Thorsen O, Kvamme OJ. PKO håndboka. [Online].; 2004 [cited 18.11.2011.]. Available . from: <http://www.legeforeningen.no/id/47568.0>.