

LÆGE MAGASINET

MAGASIN FOR PRAKTISERENDE LÆGER og SPECIALLÆGER

Nr. 6 december 2015

29. årgang

ISSN Nr. 0902-1787



www.laegemagasinet.dk

LÆS INDE I BLADET



IMPROVE-IT

AF PROFESSOR OVERLÆGE DR. MED.
JØRGEN JEPPESEN



Familier hyperkolesterolæmi

AF PROFESSOR, OVERLÆGE, DR. MED.
MOGENS LYTKEN LARSEN



Precision medicine

AF PROFESSOR, HANS E. JOHNSEN



Fluticason furoat/vilanterol trifenatet til behandling af astma

AF ADJUNGERET LEKTOR, OVERLÆGE, DR. MED.,
BA, OLE D. WOLTHERS

Få en besked i din indbakke når magasinet er
tilgængeligt elektronisk.

Send din e-mailadresse til hs@scanpublisher.dk

Ansvarshavende:

Adm. direktør Tina Brage Vabø

Journalist:

Gordon Vahle
gordon@sciencejournalist.dk

Redaktionen:

Cand. polit. John Vabø (redaktør)

Speciallæge dr. med.,
Jette Ingerslev

Speciallæge i gynækologi,
Christine Felding

Professor, overlæge dr. med.,
Hans Ibsen

Artikler, pressemeddelelser, produkt-informationer m.v. modtages på e-mail: tbv@scanpublisher.dk, og skal være redaktionen i hænde senest 3 uger før udgivelsestidspunktet. Illustrationer, fotos m.v. skal leveres som originalmateriale eller elektronisk som PDF, JPG. Citat tilladt med kildeangivelse.

Annoncer:

Adriana Radaic
ar@scanpublisher.dk

Abonnement:

6 udgaver (incl. moms):
Kr. 225,-

Adresseændringer m.v. bedes mailet til Hanne Solberg på hs@scanpublisher.dk. Ved henvendelse bedes abonnementsnummer oplyst (otte cifre, påtrykt bag på magasinet).

e-mail:

abonnement@scanpublisher.dk

Redaktionens og udgivers adresse:

SCANPUBLISHER A/S

Forlaget John Vabø A/S

Emiliekildevej 35,
2930 Klampenborg

Tlf.: 39 90 80 00

Fax: 39 90 82 80

www.scanpublisher.dk

ISSN Nr. 0902-1784

Layout og tryk:

Scanprint a/s

INDHOLD 6/2015

PLO byder sundhedsudspil fra KL velkommen

AF VIDENSKABSJOURNALIST GORDON VAHLE

4

IMPROVE-IT

AF PROFESSOR OVERLÆGE DR. MED. JØRGEN JEPPESEN

6

Familiær hyperkolesterolemie

AF PROFESSOR, OVERLÆGE, DR. MED. MOGENS LYTKEN LARSEN, LIPIDKLINIKKEN, KARDIOLOGISK AFDELING, AALBORG UNIVERSITETSHOSPITAL

10

Dyr medicin er ikke altid dyr

AF VIDENSKABSJOURNALIST GORDON VAHLE

14

Precision medicine

AF PROFESSOR, HANS E. JOHNSEN, MD DMSC CLINICAL HAEMATOLOGY, DEPARTMENT OF HAEMATOLOGY, CLINICAL CANCER RESEARCH CENTER, AALBORG UNIVERSITY HOSPITAL

18

Fluticason furoat/vilanterol trifrenatat til behandling af astma

AF ADJUNGERET LEKTOR, OVERLÆGE, DR. MED., BA, OLE D. WOLTERS, SPECIALLÆGEPRAKSIS, BØRNE OG ALLERGI KLINIKKEN RANDERS

22

Nyt fra gynækologifronten

AF GYNÆKOLOG CHRISTINE FELDING

28

Finansiering og gældssammensætning

AF STATS-AUTORISERET REVISOR DENNIS VEJE RASMUSSEN, ACTIV STATS-AUTORISEREDE REVISORER

30

PLO BYDER SUNDHEDS- UDSPIL FRA KL VELKOMMEN



AF VIDENSKABSJOURNALIST
GORDON VAHLE

Kommunernes Landsforening kom i oktober med et sundhedsudspil, der skal styrke det nære sundhedsvæsen. Som titlen på udspillet, 'Sammen om sundhed', lægger op til, mener kommunerne generelt, at det kræver et udbygget samarbejde mellem kommuner, praktiserende læger, regioner, hospitaler, statslige og andre aktører at møde de kommende udfordringer på sundhedsområdet.

»Og vi ser meget positivt på, at kommunerne på denne måde lægger op til at styrke fagligheden i den nære sundhed. For vi står over for en række udfordringer med en ældre befolkning, kortere indlæggelsestider, centralisering af behandlingen og mangel på praktiserende læger mange steder,« påpeger formanden for de Praktiserende Lægers Organisation Christian Freitag, der er enig i, at det vil kræve samarbejde og god vilje af alle aktører, hvis det nære sundhedsområde fortsat skal fungere godt.

Generelt er udspillet blevet godt modtaget af alle i sundhedssektoren. PLO mener, at der er mange spændende ideer i udspillet, og er indstillet på at indgå i en konstruktiv dialog omkring de dele, som berører de praktiserende lægers arbejde.

Win-win for alle parter

KL opfordrer regeringen til at udarbejde en samlet plan for det nære sundhedsvæsen og kommer med over 40 konkrete forslag til, hvad en sådan plan kunne indeholde. Hele behandlingsskæden fra hospitalsindlæggelse til behandling i hjemmet eller på plejehjemmet bliver berørt.

Eksempelvis foreslår kommunerne, at der oprettes akutstuer eller lokale akutcentre til borgere, der ikke kan sendes direkte hjem efter de korte hospitalsindlæggelser, som fremtiden vil byde på.

»Både akutstuer og fx sundhedshuse, der er placeret i områder, hvor der er mangel på praktiserende læger, kan hjælpe på nogle af de problemer, der kan komme i fremtiden, hvis ikke vi gør noget. Sygehusbehandlingen centraliseres, og det betyder faktisk også, at der

kommer et overskud af læger de steder, hvor mindre sygehuse og afdelinger lukker. Mange har måske ikke lyst til at flytte til de større byer, og kunne sagtens drive sådanne sundhedshuse sammen med de praktiserende læger, der ønsker det. Især da kommunerne har givet tilsagn om at stille lokaler og ressourcer til rådighed,« påpeger Christian Freitag og kalder et sådant samarbejde for 'win-win' for alle parter.

I hjem og på plejehjem

Han understreger dog, at det ikke må betyde en øget arbejdsbyrde for de praktiserende læger. Af samme grund kan han ikke love at efterkomme kommunernes ønske om flere hjemmebesøg. Hjemmebesøg er vigtige og skal fortsat prioriteres højt for de borgere, der ikke har andre muligheder, men besøg er også ressourcekrævende. Hjemmebesøg må ikke gå ud over arbejdet med de øvrige patienter.

Kommunerne har dog også forslag til, hvordan særlige hjemmebesøg – nemlig besøg til beboere på plejehjem – kan effektiviseres, så der kan frigøres ressourcer til andet arbejde. KL foreslår, at der oprettes en stab af faste plejehjemslæger på plejehjemmene.

»KL's udspil på dette område er positivt. Hvis man kombinerer det med fx faste stuegangsdage, så kunne man nok få mange af beboerne til at skifte læge. Især hvis det er til en læge, de kender, og som kommer ofte. Det ville kunne spare mange ressourcer, hvis der kun var nogle få læger, som besøgte beboerne på plejehjemmene, i stedet for som nu, hvor måske femten læger skiftevis kommer for at tilse hver deres patient,« siger Christian Freitag.

»Der er i det hele taget mange positive tanker i KL's udspil. Nogle af forslagene er måske vanskelige at gennemføre i praksis, fordi vores og andres ressourcer er knappe. Men det er særdeles positivt, at kommunerne kommer med et gennearbejdet forslag til, hvordan vi kan give hele det nære sundhedsområde et fagligt løft,« konkluderer PLO-formanden.

BRING DET NÆRE PÅ BANEN

Det nære sundhedsområde er et kerneområde for Lægemagasinet, og vi vil løbende behandle emner fra både KL's sundhedsudspil og fra andre. Allerhelst vil dog høre fra lægerne selv. Det er ude i praksis, at udfordringerne med en ældre befolkning, centralisering af sygehusbehandling mv. opstår. Gode ideer til og erfaringer med, hvordan vi håndterer disse udfordringer er mere end velkomne til bladets redaktion eller direkte til videnskabsjournalist Gordon Vahle på gordon@sciencejournalist.dk.

IMPROVE-IT

Tillæg af 10 mg Ezetimibe til 40 mg Simvastatin hos patienter med akut koronart syndrom fører til en beskedne reduktion i myokardieinfarkter og iskæmisk apoplexia cerebri men nedsætter ikke risikoen for at dø (IMPROVE-IT)



AF PROFESSOR, OVERLÆGE DR. MED.
JØRGEN JEPPESEN

Baggrund for kolesterolreduktion hos patienter med akut koronart syndrom

Siden publiceringen af det placebokontrollerede, randomiserede 4S studie (the Scandinavian Simvastatin Survival Study) i 1994 har reduktion af serum kolesterol og LDL kolesterol hos patienter med koronararteriesygdom med statiner udgjort en hjørnesteen i behandlingen af denne patientgruppe. 4S inkluderede 4444 patienter med stabil angina pectoris eller tidligere myokardieinfarkt og serum kolesterol på 5,5 til 8,0 mmol/L. Den Simvastatin-behandlede gruppe fik reduceret sit serum kolesterol med 25 % og LDL kolesterol med 35 % sammenlignet med placebo. Efter en median opfølgningstid på 5,4 år var 256 (11,5 %) døde i den placebobehandlede gruppe mod 182 (8,2 %) i den Simvastatin-behandlede gruppe svarende til en absolut forskel i risiko for død på 3,3 procent point og en relativ risikoreduktion (RRR) for død på 0,70 (95 % CI 0,58-0,85), $P = 0,003$. Reduktionen i død blev først og fremmest drevet af en reduktion i antallet af dødsfald på grund af koronararteriesygdom med 189 (8,5 %) i placebogruppen mod 111 (5,0 %) i Simvastatin-gruppen svarende til en absolut forskel i risiko på 3,5 procent point og en RRR på 0,58 (95 % CI 0,46-0,73), $P < 0,001$. Udover mortalitetsfundene fandt man også i 4S en 30-40 % reduktion i risiko for ikke-dødeligt akut myokardieinfarkt og slagtilfælde samt behov for koronarrevaskularisering.

Efter det skælsættende 4S er der blevet publiceret en lang række studier med statinbehandling af patienter med koronararteriesygdom, og flere af dem inkluderede patienter med akut koronart syndrom (AKS). Nogle af studierne var med placebokontrol, men flere af studierne sammenlignede to forskellige statiner eller to forskellige statindoser (højdosering versus lavdosering). Typisk for studierne efter 4S har været, at man inkluderede patienter med lavere koncen-

trationer af serum kolesterol og LDL kolesterol end i 4S. Det er at gå for vidt at beskrive alle disse studier i detaljer her, men generelt kan man sige, at selv om den RRR var nogenlunde den samme i de nyere studier som i 4S per mmol/L fald i serum kolesterol og LDL kolesterol, var det karakteristisk, at de absolutte reduktioner i kliniske begivenheder, som myokardieinfarkt og slagtilfælde, var langt mindre end i 4S, ligesom der typisk ikke var signifikant forskel i død mellem behandlingsgrupperne. Dette skyldes, at den absolutte kolesterol- og LDL kolesterol-relaterede kardiovaskulære risiko som forventeligt er lavere ved lavere koncentrationer af serum kolesterol og LDL kolesterol hos patienter med koronararteriesygdom. Dog skal to studie omtales lidt nærmere, fordi de danner baggrund for, at vi i kardiologien i dag prøver at starte alle patienter med AKS på 80 mg Atorvastatin hurtigst muligt under indlæggelse. Indledningsvis skal det lige nævnes, at 80 mg Atorvastatin sænker LDL kolesterol mere end 50%. I MIRACLE studiet fra 2001 randomiserede man 3086 patienter med ustabil angina eller NSTEMI til behandling med placebo eller 80 mg Atorvastatin med start på studiemedicinen 24 til 96 timer efter indlæggelsen for AKS. Det primære endepunkt var et sammensat endepunkt bestående af død af alle årsager, ikke-dødeligt myokardieinfarkt, genoplivet hjertestop, eller indlæggelse med symptomer og tegn på myokardieiskæmi. I Atorvastatin-gruppen faldt LDL kolesterol fra 3,2 mmol/L til 1,9 mmol/L. Efter de planlagte 16 ugers opfølgning, havde 228 patienter (14,8 %) i Atorvastatin-gruppen og 269 patienter (17,4 %) i placebogruppen fået et primært endepunkt svarende til en RRR på 0,84 (95 % CI 0,70-1,00), $P = 0,048$. I MIRACLE studiet begyndte endepunktskurverne at separere allerede efter 4 uger. I PROVE-IT studiet fra 2004 randomiserede man 4162 patienter med nyligt AKS til behandling med 40 mg Pravastatin (standard behandling) eller

80 Atorvastatin (intensive behandling). Det primære endepunkt var et sammensat endepunkt bestående af død af alle årsager, myokardieinfarkt, ustabil angina pectoris, koronarrevaskularisering ≥ 30 dage efter randomisering, eller apoplexia cerebri. I Pravastatin-gruppen var median LDL kolesterol koncentrationen 2,46 mmol/L mod 1,60 mmol/L i Atorvastatin-gruppen ($P < 0,001$). Efter en gennemsnitlig opfølgning på 24 måneder, havde 26,3 % i Pravastatin-gruppen og 22,4 % i Atorvastatin-gruppen fået et primært endepunkt svarende til en RRR på 16 % i Atorvastatins favør ($P = 0,005$). I PROVE-IT studiet som i MIRACLE studiet begyndte endepunktskurverne at separere allerede efter 30 dage. Derudover blev risikoen for et prædefineret sekundært endepunkt bestående af død, myokardieinfarkt, eller behov for akut koronarrevaskularisering ≥ 30 dage efter randomisering reduceret med 25 % i Atorvastatin-gruppen ($P < 0,001$). Så på baggrund af MIRACLE studiet og IMPROVE-IT studiet med påvisning af hurtigt effekt af 80 mg Atorvastatin samt muligheden for at sikre sig, at alle patienter med AKS faktisk starter statinbehandling, får alle patienter med AKS typisk tilbudt 80 mg Atorvastatin allerede under deres indlæggelse med AKS.

Tillæg af 10 mg Ezetimibe til 40 mg Simvastatin hos patienter med akut koronart syndrom: IMPROVE-IT studiet

Mere end 9 år efter studiestart blev IMPROVE-IT studiet publiceret i New

England Journal of Medicine den 18. juni 2015. Før publikation var studiets hovedresultater blevet præsenteret ved American Heart Association (AHA) 2014 Scientific Sessions. En fyldig diskussion af AHA præsentation og studiet i øvrigt kan findes på <http://www.medscape.com/viewarticle/835030>. Formålet med IMROVE-IT studiet var at undersøge, om tillæg af 10 mg Ezetimibe, et ikke-statin kolesterolsænkende medikament, til 40 mg Simvastatin ville reducere AKS patienters risiko for at få yderligere kardiovaskulære hændelser. Da IMPROVE-IT studiet blev påbegyndt i 2005, vidste man, at 10 mg Ezetimibe kunne sænke LDL kolesterol med omkring 24 %, men på daværende tidspunkt forelå der ingen studier med såkaldte hårde endepunkter, så som død af kardiovaskulære sygdomme, ikke-dødeligt myokardieinfarkt eller slagtilfælde, for Ezetimibe. Ezetimibe reducerer koncentrationen af LDL kolesterol ved at hæmme det såkaldte Niemann-Picks C1-lignende protein 1 (NPC1L1), som er den transportør, der er ansvarlig for optagelse af kolesterol fra tarmen til enterocytterne og fra galden til hepatocytterne. I aktuelle sammenhæng er det interessant at nævne, at naturligt forekommende mutationer, som ødelægger funktionen af NPC1L1, nedsætter koncentrationen af LDL kolesterol, ligesom Ezetimibe, og er forbundet med en lavere risiko for aterosklerotiske hjertekarsygdomme. I IMPROVE-IT studiet randomiserede man i alt 18,144 patienter over 50 år, som havde været indlagt med AKS

inden for de forudgående 10 dage, til kombinationen 10 mg Ezetimibe plus 40 mg Simvastatin eller placebo plus 40 mg Simvastatin. For at blive inkluderet i IMPROVE-IT studiet skulle AKS patienterne have LDL kolesterol fra 1,3 til 2,6 mmol/L, hvis de allerede fik lipid-sænkende behandling eller LDL kolesterol fra 1.3 til 3.2 mmol/L, hvis de ikke var på lipid-sænkende behandling. Det primære endepunkt i IMPROVE-IT studiet var et sammensat endepunkt bestående af kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt, ustabil angina, koronarrevaskularisering ≥ 30 dage efter randomisering, eller ikke-dødelig apoplexia cerebri. På grund af langsommere indtræden af endepunkter end beregnet, hvilket jo var glædeligt, måtte IMPROVE-IT studiet forlænges betydeligt. Efter en median opfølgningsperiode på 6 år var omkring 40 % af deltagerne i studiet ikke længere på den planlagte studiemedicin. Medicinophøret var ligeligt fordelt mellem de to behandlingsarme. Igennem studieperioden var den gennemsnitlige LDL kolesterol koncentration 1,4 mmol/L i Ezetimibe-Simvastatin-gruppen mod 1,8 mmol/L i placebo-Simvastatin-gruppen ($P < 0,001$). Efter 7 års opfølgning var det primære endepunkt indtruffet hos 32,7 % i Ezetimibe-Simvastatin-gruppen mod 34,7 % i placebo-Simvastatin-gruppen svarende til en absolut forskel i risiko på 2,0 procent point og en RRR på 0,936 (95 % 0,89-0,99), $P = 0,016$) i Ezetimibe-Simvastatin-gruppens favør. Det skal bemærkes, at endepunktskurverne for

Tabel 1. Primære endepunkt og det primære endepunkts individuelle komponenter over 7 år i IMPROVE-IT

Kliniske begivenheder	Simvastatin, n = 9077	Ezetimibe/Simvastatin, n = 9067	P
Primære endepunkt* (Sammensat endepunkt af kardiovaskulær død, myokardieinfarkt, ustabil angina, koronarrevaskularisering ≥ 30 dage efter randomisering, eller apoplexia cerebri)	34,7 %	32,7 %	0,016
Død af alle årsager	15,3 %	15,4 %	0,782
Død af kardiovaskulære sygdomme	6,8 %	6,9 %	1,00
Død af koronararteriesygdom	5,8 %	5,7 %	0,50
Myokardieinfarkt	14,8 %	13,1 %	0,002
Apoplexia cerebri	4,8 %	4,2 %	0,052
Iskæmisk apoplexia cerebri	4,1 %	3,4 %	0,008
Hæmoragisk apoplexia cerebri	0,6 %	0,8 %	0,11
Ustabil angina	1,9 %	2,1 %	0,618
Koronarrevaskularisering ≥ 30 dage efter randomisering	23,4 %	21,8 %	0,107

*Det primære endepunkt inkluderer første hændelse af de individuelle komponenter i det sammensatte endepunkt.

det primære endepunkt først begyndte at separere et år efter randomisering, hvor de fleste af patienterne må antages at være i en stabil fase. Som det ses i Tabel 1, var forskellen i det primære endepunkt drevet af færre tilfælde med myokardieinfarkt svarende til en absolut forskel på 1,7 procent point og iskæmisk apoplexia cerebri svarende til en absolut forskel på 0,7 procent point i Ezetimibe-Simvastatin-gruppen, mens der ikke var forskel i død af alle årsager, kardiovaskulær død, eller død som følge af koronararteriesygdom. Der var også færre koronarvaskularisering ≥ 30 dage efter randomisering i Ezetimibe-Simvastatin-gruppen svarende til en absolut forskel på 1,6 procent point, men forskellen var dog ikke signifikant ($P = 0,107$). Endelig var antallet af bivirkninger relateret til muskler, galdeblære, og leveren ens i de to grupper, ligesom der ikke var forskel i cancer mellem de to grupper.

Hvad kan man så konkludere omkring Ezetimibe på baggrund af IMPROVE-IT studiet? En vigtig konklusion er, at vi nu ved, at Ezetimibe er et sikkert medikament at bruge til at sænke LDL kolesterol, og at yderligere sænkning af LDL kolesterol med Ezetimibe kan føre til yderligere reduktion i risikoen for at få et myokardieinfarkt og en iskæmisk apoplexia cerebri. En anden vigtig konklusion er, at selv om man kunne påvise signifikante relative forskelle mellem Ezetimibe-Simvastatin-gruppe og placebo-Simvastatin-gruppen, så var forskellene i absolut risiko små, og der var ingen forskel i dødelighed, hvilket viser, at der i forhold til for eksempel 45 skal behandles mange flere patienter for at undgå en sygdomshændelse eller er dødsfald. Forfatterne til IMPROVE-IT studiet har således beregnet, at man skal behandle 100 patienter, som svarer til IMPROVE-IT patienterne, over 7 år for at undgå to primære endepunktsbegivenheder. Dog hvis forfatterne kun inkluderede de patienter, som faktisk tog studiemedicinen gennem hele studiet, skulle der kun behandles 76 patienter over 7 år for at undgå to primære endepunktsbegivenheder. Selv om det ikke er denne oversigts opgave at diskutere sundhedsøkonomi, skal det alligevel nævnes, at det vil koste omkring to million kroner mere i dagens Danmark at behandle 76 patienter, som svarer til IMPROVE-IT patienterne, med 10 mg Ezetimibe i 7 år med en aktuel DDD pris på omkring 12 kr. (76 patienter \times 365 dage \times 7 år \times DDD pris 12 kr. = 2 330 160 kr.) for at undgå to primære endepunkter, som med hensyn til vigtigere kliniske

begivenheder kan fordele sig på sparet myokardieinfarkt, iskæmisk apoplexia cerebri, og koronarvaskularisering. I denne sammenhæng skal det erindres, at der er klausuleret tilskud til Ezetimibe, og at Victoza fra Novo Nordisk har en DDD på 32 kr., selv om der endnu ikke foreligger såkaldte hårde kardiovaskulære endepunktsdata for Victoza.

Hvordan vil IMPROVE-IT studiet påvirke klinisk praksis?

Som det fremgår af diskussionen ovenfor, er 80 mg Atorvastatin førstevalg til den typiske danske AKS patient, og det vil IMPROVE-IT studiet ikke ændre på. Målet for LDL kolesterol hos patienter med overstået AKS er $< 1,8$ mmol/L, og det er min kliniske erfaring, at langt de fleste patienter med overstået AKS i et guideline-baseret rehabiliteringsprogram faktisk når dette mål på 80 mg Atorvastatin, som i dagens Danmark kan fås til en DDD pris på under 1 kr. Så både baseret på relevante studier og pris, er 80 mg Atorvastatin førstevalg og vil ikke blive erstattet med 10 mg Ezetimibe plus 40 mg Simvastatin. Det er dog klart, at hvis patienten med overstået AKS ikke er i mål med sit LDL kolesterol, vil det være relevant at addere 10 mg Ezetimibe til 80 mg Atorvastatin, og jo længere væk fra målet patienten er, jo bedre vil indikationen være. Derudover vil patienter efter AKS, som ikke tåler statiner overhovedet eller kun lave doser af statiner, for eksempel 10 mg Atorvastatin, og som ikke er i mål for LDL kolesterol være kandidater til at få Ezetimibe. Selv om der ikke er publiceret hårde endepunktsdata med Ezetimibe til patienter med stabil angina pectoris, kan man på baggrund af effektdata og sikkerhedsdata fra IMPROVE-IT studiet behandle denne patientgruppe på samme måde som patienten med overstået AKS, hvis målet for LDL kolesterol ikke er nået på 80 mg Atorvastatin, eller der er problemer med hel eller delvis statinintolerans. Hvad angår primær prævention giver effektdata og sikkerhedsdata fra IMPROVE-IT studiet også et rimeligt grundlag for at addere 10 mg Ezetimibe til 80 mg Atorvastatin, hvis de guideline-baserede behandlingsmål ikke er nået, for eksempel hos patienter med familiær hyperkolesterolæmi eller patienter med type-2 diabetes.

Konklusion

Efter at have været på markedet i mange år, er det betrykkende at få afklaret i en meget stor randomiseret undersøgelse

som IMPROVE-IT, at 10 mg Ezetimibe er sikkert at bruge, og at reduktion af LDL kolesterol med Ezetimibe fører til en reduktion af relevante kardiovaskulære endepunkter, selv om dødeligheden ikke blev nedsat i IMPROVE-IT studiet. IMPROVE-IT studiet viser derudover, at når der inkluderes AKS patienter med lavt LDL kolesterol, og effekten af den kolesterolsænkende behandling er beskeden i mmol/L, skal der behandles mange patienter i mange år for at opnå en behandlingsgevinst, og hvis medicinen er dyr, kan det blive en betydelig sundhedsøkonomisk udgift. Afslutningsvis skal det igen nævnes, at Atorvastatin baseret både på effektdata, sikkerhedsdata, og pris er førstevalg til patienter med AKS, ligesom Atorvastatin vel også er førstevalg til andre patientgrupper, hvor kolesterolsænkning med statiner er indiceret.

Referencer

- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Lancet*. 1994;344:1383-9.
- Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1711-8.
- Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
- Genetic variation in the cholesterol transporter NPC1L1, ischaemic vascular disease, and gallstone disease. *Eur Heart J*. 2015;36:1601-8.
- Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.

FAMILIÆR HYPERKOLESTEROLÆMI



AF PROFESSOR, OVERLÆGE, DR.MED.
MOGENS LYTKEN LARSEN, LIPIDKLINIKKEN,
KARDIOLOGISK AFDELING, AALBORG
UNIVERSITETSHOSPITAL

Familiær hyperkolesterolæmi (FH) er en relativt hyppigt forekommende tilstand, der nedarves autosomt dominant. Det vil sige, at hvis man stiller diagnosen FH hos en patient i sin praksis, så må man forvente, at en af forældrene har (havde) sygdommen, og at eventuelle søskende eller børn (mænd som kvinder) må forventes at have 50 procent risiko for at lide af FH.

Sygdommen skyldes overvejende mutationer i det gen, der koder for LDL receptoren (ca. 90% af tilfældene), hvorved antallet af fungerende LDL receptorer i leveren reduceres. Dermed mindskes evnen til at binde og nedbryde de aterogene LDL partikler i blodet.

Årsagen til FH kan også være en gen-defekt i apo B-genet som udgør ca. 5-10% af tilfældene og også kaldes familiær defekt apolipoprotein B (FDB) eller i meget sjældne tilfælde en defekt i PCSK9-genet, der har betydning for nedbrydning af LDL-receptorerne.

FH findes overvejende i den heterozygote form og man har hidtil ment der var tale om en hyppighed på 1:500; men nye tal fra Danmark og Holland tyder på at forekomsten måske er 1:300, så man må formode, at omkring 15.000 personer i Danmark har sygdommen.

Mennesker med heterozygot FH har ét defekt og ét normalt LDL receptor gen. Det medfører, at LDL optagelsen i leveren stort set halveres, og at koncentrationen af LDL kolesterol i plasma bliver to-tre gange højere end normalt. Den meget sjældne homozygote form optræder med en hyppighed på 1:1.000.000. Disse personer har arvet to defekte LDL receptor gener, hvorved LDL optagelsen i leveren stort set er blokeret, og koncentrationen af LDL kolesterol i serum stiger til mere end seks-otte gange det normale (fig. 1.).

Det kliniske forløb

Den kliniske diagnose omfatter triaden dominant arvelig hyperkolesterolæmi fra fødslen, udvikling af senexantomer og disposition til præmatur iskæmisk hjertesygdom. Der findes flere diagnostiske algoritmer for familiær hyperkolesterolæmi, blandt andet de såkaldte Simon Broome kriterier (Tabel 1).

Ved udredning med en almindelig lipidprofil fra laboratoriet vil man derfor som regel finde et betydeligt forhøjet total kolesterol og LDL kolesterol, og diagnosen bør altid overvejes ved total total kolesterol over 7,5 mmol/l og LDL

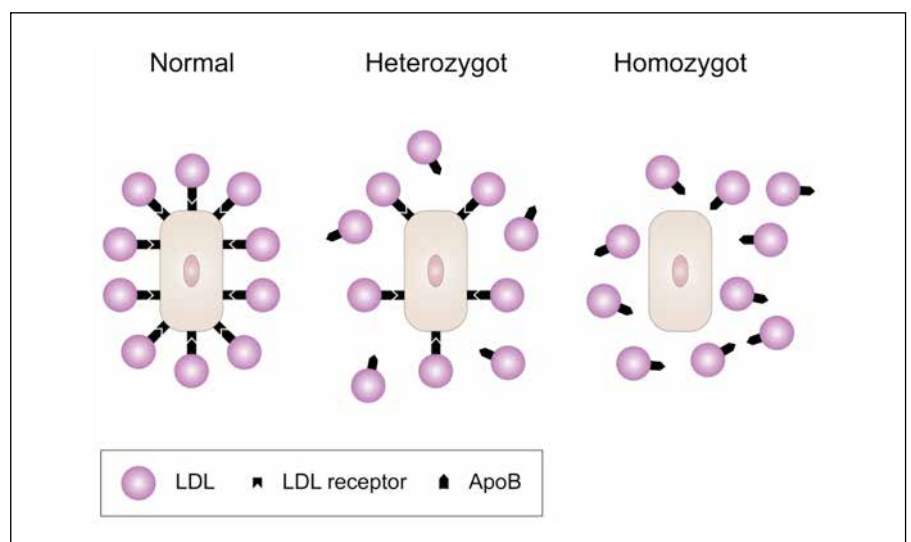


Fig. 1. Normalt kolesterolstofsifte, heterozygot og homozygot

kolesterol over 5,0 mmol/l. Til gengæld er koncentrationen af HDL kolesterol som regel normal (større end 1 mmol/l) og serum triglycerid i normalområdet under 2,5 mmol/l. Man skal være opmærksom på, at der hos patienter med svær triglyceridforhøjelse ofte ses ganske betydelige sekundære stigninger i total kolesterol. Denne tilstand har sjældent noget at gøre med familiær hyperkolesterolæmi.

Udviklingen af senexanthomer er karakteristisk for personer med FH; men ses langt fra hos alle. De optræder som regel først fra 30-40 års alderen, hvor diagnosen for længst bør være stillet. Mest typisk er lokalisationen til achillesener og til håndryggens extensorsener. Forekomst af arcus cornea (delvis eller komplet) før 45 års alderen taler stærkt for FH, mens arcus cornea hyppigt forekommer hos ældre, uden at der foreligger FH (Fig.2.)

Atherosklerotiske symptomer opstår i typiske tilfælde fra 30-40 års alderen hos mænd og fem til ti år senere hos kvinder. Ubehandlet har man fundet, at ca. 85% af alle mænd med FH har haft et myokardieinfarkt omkring 60 års-alderen, men der ses store variationer.

Behandling

Hovedformålet med at behandle personer med familiær hyperkolesterolæmi er at forebygge udviklingen af tidlig atherosklerose. Behandlingen bygger derfor specifikt på at reducere koncentrationen af LDL kolesterol til et niveau så tæt på det normale som muligt, det vil sige et LDL niveau under 2,5 mmol/l og gerne under 1,8 mmol/l, hvis der er tegn på hjertekarsygdom. Med høje udgangsværdier over 5-6 mmol/l i LDL er dette ikke altid muligt trods kostmægning og lipidregulerende behandling; men man bør i sådanne tilfælde bestræbe sig på mindst en 50% reduktion af LDL.

Basisbehandlingen af FH er statinbehandling. I Danmark har simvastatin traditionelt været førstevalgsbehandling; men patienter med FH kan sjældent få



Fig. 2. Xanthalasmata og begyndende arcus cornea hos ung mand med familiær hyperkolesterolæmi

Diagnostiske kriterier for klinisk familiær hyperkolesterolæmi

Modificeret efter Simon Broome kriterierne

LDL > 5 mmol/l (> 4 mmol/l ved < 16 år)

Og mindst et af følgende kriterier er opfyldt:

- Patienten eller førsteleds slægtning har senexanthomer
- Førsteledsslægtning med LDL > 5 mmol/l (voksne) eller > 4 mmol/l (barn < 16 år)
- Forekomst af tidlig hjerte-karsygdom i familien; før 60 års alderen hos førsteledsslægtninge og før 50-års alderen hos andenledsslægtninge

Tabel 1

normaliseret deres LDL kolesterol på denne behandling og bør behandles med et mere potent statin, som atorvastatin eller rosuvastatin. Såfremt LDL kolesterol stadig er forhøjet (større end 3 mmol/l) bør man sætte patienten i kombinationsbehandling med yderligere et LDL sænkende lægemiddel. En videnskabelig undersøgelse har for nyligt vist at kombinationen med statin og kolesterolabsorptions hæmmeren Ezetimibe også kan reducere risikoen for kardiovaskulære hændelser og denne kombinationsbehandling må derfor betragtes som den bedst dokumenterede og kan medføre en ganske betydelig reduktion af LDL (fig.3). Ved behov for yderligere LDL reduktion kan anvendelsen af anionbytter (Cholestyramin pulver, Colestipol pulver, Colesevelam tabl.).

Siden 1. september 2015 er to nye lægemidler, der kan reducere LDL kolesterol blevet markedsført i Danmark. De nye lægemidler (evolocumab og alirocumab) tilhører gruppen PCSK9-hæmmere. Disse nye PCSK9-hæmmere er monoklonale antistoffer, som er i

stand til at hæmme proteinet proprotein-conwertase-subtilisin/kexin-type9 (PCSK9) og dermed reducere LDL-kolesterol ganske betydeligt. Kliniske studier har vist en reduktion af LDL kolesterol med 50-60% både som monoterapi og i kombination med statin. I gang værende studier skal vise om behandlingen også kan reducere risikoen for kardiovaskulær sygdom yderligere. Fælles for antistofferne er, at de gives subkutant med dosering hver anden eller hver fjerde uge, og behandlingen er meget kostbar (60-80.000 pr. år), så der vil være behov for en vigtig diskussion af målgruppen for denne behandling, der formodentlig bliver en specialisopgave i første omgang.

Særlige grupper

Man har hidtil anbefalet at børn af forældre med FH først blev screenet efter 15 års alderen, da man ikke ville tilbyde farmakologisk behandling før. Det er imidlertid blevet tilladt at anvende statiner fra 8-10 års alderen, så man i dag er

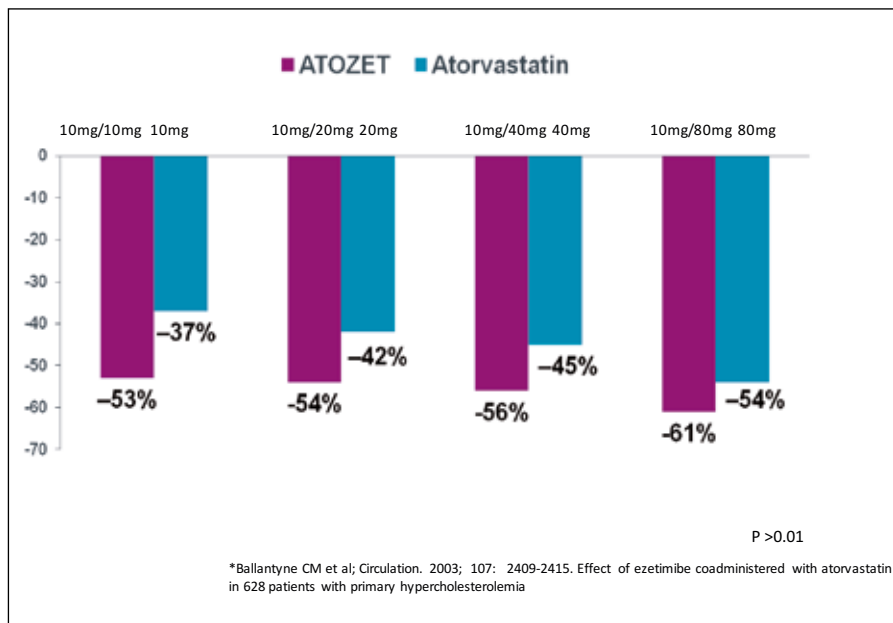


Fig. 3. Den LDL sænkende effekt af forskellige doser af atorvastatin med og uden supplerende behandling med ezetimibe 10 mg.

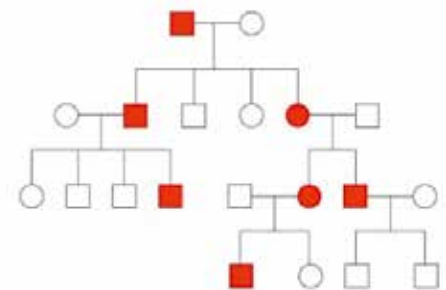


Fig. 4. Typisk stamtræ over familie med familier optræden af FH (røde personer = bærer af gen-fejl).

begyndt at overveje statinbehandling til børn i denne aldersgruppe. Ofte ønsker familien imidlertid børnene diagnostisk afklarede, og påvises hyperkolesterolemia bør børnene rådgives om sunde livsstilsvaner og advares mod tobaksrygning på grund af den familiære disposition; men undlad at plage børnene med yderligere blodprøver indtil den dag man overvejer at begynde den medicinske behandling.

Nogle læger er tilbageholdende med at sætte yngre kvinder i behandling for FH trods massivt forhøjede værdier. Det er forkert. De bør sættes i behandling; men skal informeres grundigt om at holde pause med medicinen hvis de planlægger graviditet, under graviditeten og indtil de ophører med at amme. Der er ikke fundet teratogene effekter af behandling; men viden herom er begrænset.

Familieudredning og molekylær biologisk diagnostik

Molekylær biologisk diagnostik (DNA-undersøgelse) er ikke nødvendig for at diagnosticere og behandle FH, når man anvender ovenstående triade af kliniske kriterier. Der er påvist mere end 1500 forskellige mutationer, som årsag til FH; men i klinisk praksis kan man kun påvise en specifik mutation hos ca. 60% af patienterne, der opfylder de kliniske kriterier. Det betyder ikke, at patienten ikke har FH; men blot at mutationen

findes i områder vi ikke kan undersøge. Mutationsdiagnostik letter imidlertid udredningen af andre familiemedlemmer og har skabt større forståelse for sygdommen og nødvendigheden af behandling hos både patienter og praktiserende læger. Patienter med Familær hyperkolesterolemia kan med fordel henvises til en af landets lipidklinikker, der så vil foretage den fornødne familieudredning med stamtræ (Fig.4.).

Hvad gør man i praksis?

Som praktiserende læge står man som regel med en enkelt person mistænkt for FH, enten på grund af et tilfældigt laboratoriefund eller en sygehistorie med præmatur iskæmisk hjertesygdom – og hvad så?

I nogle tilfælde har den praktiserende læge anvendt SCORE skemaet til vurdering af patienter mistænkt for familær hyperkolesterolemia og i sådanne tilfælde kan SCORE skemaet fejlagtigt indikere, at der ikke er behandlingsindikation hos fx den unge kvinde med FH, som ikke ryger og har normalt blodtryk; men et total kolesterol på 7,5 mmol/l og et LDL kolesterol på 5,5 mmol/l. SCORE skemaet må ikke anvendes til patienter mistænkt for FH og LDL over 5 mmol/l, da disse patienter a priori har meget høj risiko.

Patienten skal udredes og sættes i den relevante forebyggende behandling. I dag informeres patienten som

regel om mistanken om en arvelig betinget årsag til hyperkolesterolemia, og han/hun opfordres til at informere sine slægtninge. I den enkelte praksis har man ofte mange af familiens medlemmer gående og kan tage hånd om hele familien. På en række af landets kardiologiske afdelinger er der også etableret lipidklinikker man kan henvise til med henblik på evt. DNA diagnostik og familieopsporing.

Alle patienter, der i dag indlægges på en medicinsk afdeling med tegn på hjertekarsygdom sættes næsten automatisk i statinbehandling uden at man overvejer om patienten har en tilgrundliggende FH. Så når man møder disse patienter i sin praksis, så prøv at se om der ligger nogle gamle blodprøvesvar med de ubehandlede udgangsværdier og se om det giver mistanke om familær hyperkolesterolemia. Det vil komme patientens familie til gode og give mulighed for en værdifuld forebyggende indsats.

Litteratur

DCS Holdningspapir. Familær Hyperkolesterolemia (FH). www.cardio.dk/rapporter/holdningspapir.

Bundgaard H, Charles M, Corell P, Bang L, Henriksen FL, Larsen ML, Jensen HK. Lettere opsporing af familær hyperkolesterolemia i almen praksis. Månedsskrift for almen praksis november 2015, 882-92.

DYR MEDICIN ER IKKE ALTID DYR



AF VIDENSKABSJOURNALIST
GORDON VAHLE

Når en privat virksomhed investerer i produktionsudstyr eller andet, bliver den totale økonomi analyseret. Det kan være, at en maskine er dyr i anskaffelse, men hvis den er billig i drift og vedligeholdelse og holder længere tid, så er pengene givet godt ud. Det kan derfor være billigere at købe en dyr maskine end en billig.

Sådan fungerer det i princippet også, når det gælder medicin til den primære sundhedssektor. Her er Lægemedelstyrelsen en prioriteringsinstitution, der bestemmer, hvilke lægemidler der skal tilbydes med hvilket tilskud.

Dermed er det også i vid udstrækning også bestemt, hvilke lægemidler lægerne kan og bør skrive recepter på. Og hvis patienten ønsker en dyrere medicin uden tilskud, er det lægens pligt at oplyse om de (eventuelle) fordele der er ved den dyrere løsning. Patienten kan så vurdere, om det er merprisen værd.

»Det er ikke kun medicinens pris, der har betydning, når ny medicin skal vurderes. Faktisk er der tale om en helhedsvurdering, hvor afledte effekter som fx hurtigere helbredelsestid, besparelser på anden behandling, varigheden af sygeperioden og selv tabt arbejdsfortjeneste regnes med,« oplyser Jakob Kjellberg, der er sundhedsøkonom hos KORA, Det Nationale Institut for Kommuners og Regioners Analyse og Forskning.

Mangler prioriteringsinstitution

Når hospitaler og andre i den sekundære sundhedsbranche køber medicin, fungerer økonomien ikke på samme måde. Holdningen er, at medicin, der har været igennem godkendelsesmøllen og har vist en bedre effekt end den hidtidige, skal tilbydes patienterne. Der er ingen central prioriteringsinstitution, der kan hjælpe med at finde den samfundsøkonomisk mest fordelagtige løsning.

Det betyder, at debatten om medicinpriser bliver heftig, fordi den kommer til at dreje sig om følelser. Medicinpriserne stiger, fordi der hele tiden udvikles ny og dyr medicin, som patienterne – med god ret – ønsker. Det etiske dilemma er,

om det er rimeligt, at nogle få skal tilbydes en dyr behandling på bekostning af de mange, som for de samme penge kunne få en lidt bedre behandling?

Debat på forkert grundlag

Men måske foregår debatten på et forkert grundlag? I hvert fald viser et nyt studie, at den dyre medicin ikke altid er det dyreste valg.

I studiet, der netop er offentliggjort i 'European Urology', har blandt andre læge, ph.d. Anne Vest Sørensen undersøgt de samlede sundhedsudgifter for en række patienter med nyrekræft. I 2006 fik man mulighed for en ny målrettet behandling med et nyt og en hel del dyrere lægemiddel. Ph.d.-studiet viser, at de årlige sundhedsudgifter for patienter, der blev behandlet med det billigere gamle præparat, var på niveau med udgifterne til patienterne, der fik den dyre medicin. Efter 2006 var der betydeligt færre udgifter til indlæggelse og strålebehandling, og patienter, der fik den gamle medicin, var mere sengeliggende, end de, der fik den nye behandling.

»Der er ganske vist kun tale om en undersøgelse for ét præparat for én specifik sygdom. Men det viser, at diskussionen om medicinpriser ikke bliver ført på et korrekt grundlag. Vi kan naturligvis ikke altid komme uden om de etiske diskussioner, når vi skal prioritere i sundhedsvæsenet. Men hvis vi havde en prioriteringsinstitution til en bredere vurdering, kunne vi i det mindste sikre, at debatten blev ført på baggrund af viden om, hvad de enkelte behandlingsformer *reelt* koster,« påpeger Jakob Kjellberg, der mener, at erfaringerne fra den primære sundhedssektor vil kunne bruges i den sekundære.

PRECISION MEDICINE

Arbejdet med PRECISION MEDICINE I TIDLIGE KLINISKE FORSØG I NEXT-partnerskabet



AF PROFESSOR, HANS E. JOHNSEN,
MD DMSc CLINICAL HAEMATOLOGY,
DEPARTMENT OF HAEMATOLOGY,
CLINICAL CANCER RESEARCH CENTER
AALBORG UNIVERSITY HOSPITAL

OM PRECISION MEDICINE

MÅL

At sikre den bedste behandling for hver enkelt patient.

METODE

Identifikation af gensignaturer eller specifikke mutationsprofiler i den enkelte patients sygdomsramte væv vil tillade et mere rationelt valg af behandling.

PERSPEKTIV

Højere værdi af sundhedsydelse via forbedret effekt af behandlinger og lavere udgifter til lægemidler.

Partnerskabet

NEXT er et nationalt offentligt-privat partnerskab, som arbejder for at styrke Danmark som foretrukket land for tidlig klinisk lægemiddelafrøvnings. Partnerskabet blev opstartet 1. november 2014 med en investering fra Innovationsfonden over en femårig periode.

Partnerskabets aktuelle mål er at fire-doble det beløb, som lægemiddeludviklende virksomheder investerer i tidlige kliniske forsøg i Danmark. Dette skal ske inden for fem år, og det forudsætter, at de danske hospitalsafdelinger er internationalt konkurrencedygtige på kvalitet, hastighed, nærhed og præcision. På NEXT-centrene planlægges derfor ud over optimering af processerne vedrørende kliniske forsøgs gennemførelse også implementering af "precision medicine".

"Precision medicine"

Begrebet "precision medicine" er bedst beskrevet i 2011 i en rapport fra "the National Academies' National Research Council" (1) som en positiv effekt af et forslag om at kombinere patientjournalers kliniske og parakliniske informationer med molekylærbiologiske og genetiske data for store patientgrupper. Herved skabes et "knowledge network", der kan udnyttes til nye taksonomiske sygdomsklassifikationer samt til udvikling af skræddersyet/måltrettet behandling. "Precision medicine" er ikke blot et nyt "buzzword" for "personalized medicine" men har en bredere mening ved at integrere kliniske observationer, biologiske data inklusive prækliniske modeldata og data i biobankregistre. Data skal organiseres, så de kan bruges af både basalforskere og kliniske forskere. Realisering af forslaget om "precision medicine" har det overordnede mål at sikre den bedste behandling for hver enkelt patient ved at forskere og læger har adgang til de store mængder organiserede data koblet til individuelle patienter.

"Precision medicine" er altså i diagnostisk sammenhæng det første skridt

mod en ny taksonomi for sygdomme. I behandlingsmæssig sammenhæng er det en samlebetegnelse for individualiseret og målrettet behandling med et prædiktivt potentiale. Konceptet er, at identifikation af gensignaturer (profiler) eller specifikke mutationsprofiler i den enkelte patients sygdomsramte væv vil tillade et mere rationelt valg af lægemiddel eller lægemiddelkombinationer i behandlingen.

Der er stort fokus på temaet "precision medicine", som det også fremgår af at præsident Obama for nylig lancerede det som et nyt NCI initiativ, hvis indhold og perspektiv er beskrevet detaljeret i de sidste numre af NEJM og Science (2-4).

Individualiseret prædiktiv diagnostik og implementering via tidlige kliniske forsøg

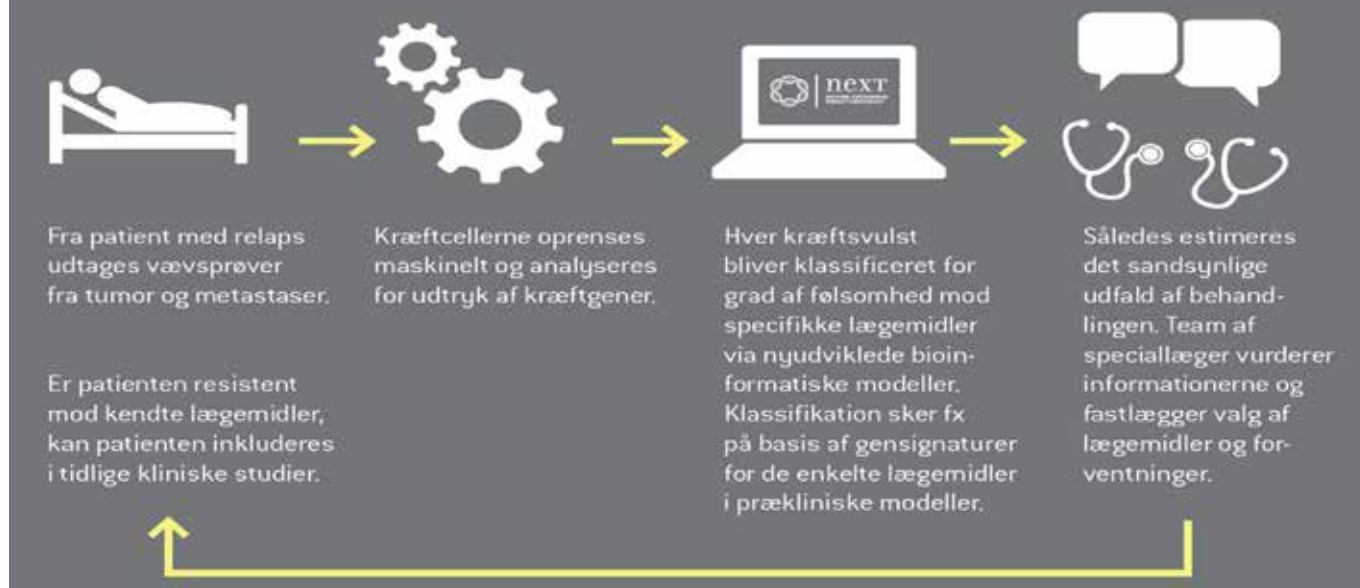
Etableringen af et dansk "knowledge network" vedrørende data fra relaps-patienter er ét af de innovative tiltag i NEXT-projektet, hvor løbende indsamling af de molekylær genetiske analysedata af kræftvævet også vil omfatte prækliniske modeller for lægemiddelfølsomhed.

Effekten af vævstypning for følsomhed vil være at klassificere gruppen af patienter med størst risiko for molekylær resistens over for indregistrerede og tilgængelige lægemidler. Disse patienters konventionelle behandlingsmuligheder er udtømt og derfor kandidater de til tidlig klinisk afprøvning af nye lægemidler, som det for eksempel sker i NEXT-partnerskabet.

Dette initiativ vil kun få succes, hvis den kliniske hverdag inddrager genbaserede klassifikationer frem for traditionel histopatologi alene. Implementeringens nødvendige prospektive kliniske studier vil kræve adækvat indsamling af væv i biobanker, etablering af kliniske kvalitetsdatabaser, udvikling af en række molekylære assays og kapacitet til at screene et stort antal tumorer for kendte mutationer og genprofiler.

Det er NEXT-styregruppens vurdering, at vi i Danmark lever op til disse

DET PRAKTISKE FORLØB



krav, idet partnerne i de sidste år har investeret et trecifret millionbeløb i translational kræftforskning. Danske kræftforskere er klar til at påbegynde opgaven med at implementere vores nuværende viden, som er et resultat af flere universitetshospitals retrospektive valideringsstudier af nye sygdomsklassifikationer baseret på erhvervede gendefekter. Det kræver imidlertid, at den individuelle diagnostik kvalificeres prospektivt som led i den kliniske implementeringsproces. Denne proces vil være tofaset, først med en validering i et registreringsforsøg og dernæst via et egentligt randomiseret forsøg, som sammenligner betydningen af behandlingsvalg baseret på lægemiddelspecifik resistensdiagnostik (arm A) med "doctors best choice" (arm B) og med kliniske effekter som endemål.

Det praktiske forløb

Fra den enkelte patient med relaps (klinisk resistens) udtager vi vævsprøver fra tumor og eventuelle metastaser. Kræftcellerne oprenses maskinelt og analyseres for udtryk af kræftgener.

Ved hjælp af nyudviklede bioinformatiske modeller vil hver enkelt kræftsvulst blive klassificeret for grad af følsomhed mod specifikke lægemidler. Denne form for klassifikation sker for eksempel på basis af gensignaturer for de enkelte

lægemidler i prækliniske modeller. Med den viden kan vi estimere det sandsynlige udfald af behandlingen baseret på de retrospektive valideringsstudier.

Informationer om hver enkelt patients tumor vurderes så af et team af speciallæger, og der tages stilling til valg af lægemidler og til forventningerne til behandlingen. Er patienten resistent mod kendte lægemidler, kan patienten inkluderes i tidlige kliniske studier, som der er sat fokus på med NEXT-partnerskabet.

Den anførte tofasede proces kan påbegyndes af fagpersoner, som skal identificere alle relapspatienter, gennemføre samtaler, foretage diagnostisk udredning, følge op på alle resultater, planlægge behandlinger, kontrollere og, allervigtigst, løbende afstemme effektmål med hver enkelt patient. Parallelt hermed vil molekylærbiologer, bioinformatikere og datamanager arbejde med udviklings- og kvalitetssikringsfunktioner. Alle disse informationer indsamles prospektivt i en "knowledge network"-database til dokumentation af effekt og omkostninger (=værdi).

NEXT bioinformatiker netværk

NEXT forventer, at den foreløbige succes i kræftspecialet fortsætter, hvorfor NEXT-styregruppen har investeret i et nationalt samarbejde mellem bioinfor-

matikere og molekylærbiologer fra de fire universitetshospitaler i Aalborg, Aarhus, Odense og København. Gruppens arbejde vil fokusere på "precision medicine" ved at udvikle, validere og implementere fælles standarder for genskpressionsanalyser, mutationsidentifikation og klassifikationsalgoritmer baseret på data fra next-generation sequencing. Ultimativt vil netværket udvikle et klassifikationsværktøj til prospektiv udnyttelse for udvalgte kræftsygdomme med henblik på at understøtte pilotcentrenes faglige vurderinger med sikker udvælgelse af patienter til fase I og fase II forsøg. Erfaringerne fra dette netværks samarbejde og databaseudvikling vil have betydning for de planer, der aktuelt søsættes omkring et dansk genomprojekt.

NEXT er et offentligt-privat partnerskab, som arbejder for at gøre Danmark til et foretrukket land for tidlig klinisk lægemiddelaufprøvnig.

Læs mere om NEXT og arbejdet med precision medicine på www.nextpartnership.dk



Forventninger til precision medicine

Forventningerne til NEXT-tiltaget vedrørende "precision medicine" er først og fremmest at støtte en faglig udvikling og en ændring af diagnostik- og behandlerkulturen, således at unødigt behandling undgås. Herved identificeres patienter, som kan tilbydes ny eksperimentel behandling i kliniske fase I og II studier, hvilket er formålet med NEXT.

Etablering af en prospektiv database, som kobler kliniske observationer, biologiske data inklusive prækliniske modeldata og biobank-materialer vil være af uvurderlig betydning for basalforskeres og kliniske forskeres identifikation af nye biomarkører (5, 6).

Det ultimative resultat vil være en øgning af værdien af sundhedsydelserne ved både at forbedre effekten af behandlingerne og mindske udgifterne til dyre lægemidler (7).

Referencer

1. Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease, 2011. Committee on a Framework for Development a New Taxonomy of Disease; National Research Council <http://www8.nationalacademies.org/onpinews/newsitem.aspx?RecordID=13284>
2. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med.* 2015 Feb 26;372(9):793-5. doi: 10.1056/NEJMp1500523. Epub 2015 Jan 30. <http://www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>
3. <http://news.sciencemag.org/biology/2015/01/obama-precision-medicine-plan-would-create-huge-u-s-genetic-biobank>
4. Lander ES. Cutting the Gordian Helix – Regulating Genomic Testing in the Era of Precision Medicine. *N Engl J Med.* 2015 Feb 17.
5. Gutman S, Kessler LG. The US Food and Drug Administration perspective on cancer biomarker development. *Nat Rev Cancer.* 2006 Jul;6(7):565-71.
6. Fridlyand J, Simon RM, Walrath JC, Roach N, Buller R, Schenkein DP, Flaherty KT, Allen JD, Sigal EV, Scher HI. Considerations for the successful co-development of targeted cancer therapies and companion diagnostics. *Nat Rev Drug Discov.* 2013 Oct;12(10):743-55.
7. Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2477-81.

OM NEXT BIOINFORMATICS

NEXT bioinformatics er et netværk af landets førende bioinformatikere. Det nationale bioinformatiknetværk fokuserer inden for onkologi og hæmatologi på "precision medicine" ved at generere, validere og implementere fælles standarder for patientklassificeringer baseret på genomanalyser.

NEXT bioinformatics ledes af professor i klinisk bioinformatik og statistik Martin Bøgsted og er forankret fysisk på Aalborg Universitet, Klinisk Institut/Aalborg Universitetshospital, Hæmatologisk Afdeling og Klinisk Kræftforskningscenter. Ud over Aalborg Universitetshospital er Rigshospitalet, Odense Universitetshospital og Aarhus Universitetshospital med i netværket, repræsenteret af:

Aarhus, Department of Molecular Medicine: Torben Ørntoft, Søren Besenbacher, Michael Knudsen, Maria Bach Laursen, Britt Elmedal Laursen

Copenhagen, Center for Genomic Medicine: Finn Cilius Nielsen, Christina Westmose Yde, Lars Jønson, Ole Winther

Aalborg, Department of Haematology: Martin Bøgsted, Lasse Hjort Jakobsen, Anders Ellern Bilgrau, Karen Dybkær Sørensen, Hans Erik Johnsen

Odense, Department of Oncology: Henrik Ditzel, Torben Kruse, Jan Baumbach, Mads Thomassen, Martin Jakob Larsen, Mark Burton

FLUTICASON FUROAT/ VILANTEROL TRIFENATAT TIL BEHANDLING AF ASTMA



AF ADJUNGERET LEKTOR, OVERLÆGE,
DR. MED., BA, OLE D. WOLTERS,
SPECIALLÆGEPRAKSIS, BØRNE OG
ALLERGI KLINIKKEN RANDERS

Resume

Tørpulver fluticason fumarat/vilanterol trifenat (Relvar Ellipta[®]) er en ny inhalator indeholdende en kombination af et inhalationssteroid og en langtidsvirkende β -2 agonist til behandling af astma hos adolescensunge ≥ 12 år og voksne. Denne artikel giver en oversigt over farmakokinetiske forhold, systemisk aktivitet og kliniske effektstudier. Der foreligger ingen publicerede data på lungedeponeringen af fluticason fumarat/vilanterol trifenat. Den systemiske tilængelighed efter oral og pulmonal deponering af fluticason furoat er ca. 15%. I overensstemmelse hermed er fluticason furoat 400, 600 and 800 μ g fundet at suppressere 24-timers urin cortisol udskillelse hos voksne som udtryk for en påvirkning af hypothalamus-hypofyse-binyrebark akse. Forsøg med fluticason furoat/vilanterol trifenat i rekommanderede doser på 100/25 μ g og 200/25 μ g én gang dagligt genfandt dog ikke dette. Sammenlignet med andre inhalerede kortikosteroider har fluticason furoat en høj glukokortikoid receptoraffinitet, men forskelle i receptoraffinitet medfører ikke nødvendigvis forskelle i klinisk effekt. Bronkodilation kunne registreres hos voksne med astma fra 5 minutter efter inhalering af vilanterol trifenat og op til 24 timer. Fem kliniske forsøg, der alle blev sponsoreret af producenten, GlaxoSmithKline, har dokumenteret klinisk effekt af 100/25 μ g og 200/25 μ g én gang dagligt hos patienter ≥ 12 år med astma. Der er ikke ført bevis for, at én gang daglig dosering af fast kombination af et inhaleret kortikosteroid/langtidsvirkende β 2 agonist forbedrer adherens med behandlingen i en grad, så der vil være en bedre astma kontrol end ved to gange om dagen dosering. Kliniske forsøg med henblik på effekt og systemisk aktivitet af fluticason furoat som monoterapi til børn under 12

år, herunder evaluering af risikoen for væksthæmning, afventes.

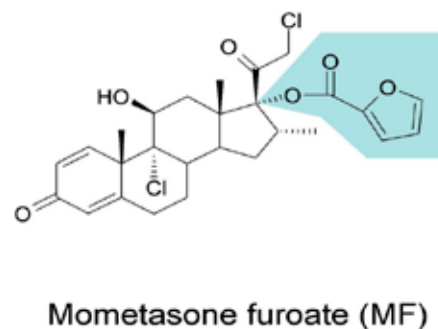
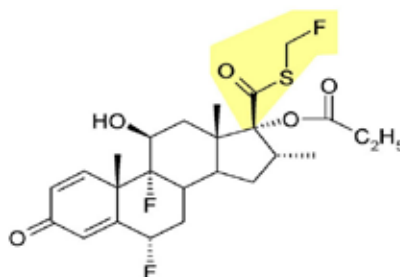
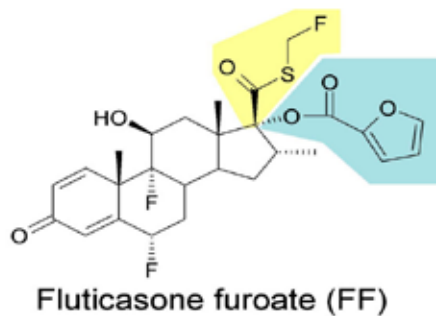
Introduktion

Inhalerede kortikosteroider har været brugt til behandling af astma i mere end fyrre år. Aktuelle guidelines anbefaler, at hvis lungefunktionen ikke normaliseres på monoterapi med et inhaleret kortikosteroid, kan der tillægges en langtidsvirkende β -2 agonist, når det gælder børn ≥ 12 år og voksne [1]. Anvendelse af inhalatorer med en fast kombination af et kortikosteroid og en langtidsvirkende β -2 agonist anbefales frem for to forskellige inhalatorer, fordi det synes at øge adherens med behandlingen [1]. Derfor har der været betydelige lægemiddelindustri interesser i udvikling af kombinationer af velkendte medikamenter som fluticason propionat/salmeterol xinafof, fluticason propionat/formoterol fumarat, beclomethasone dipropionat/formoterol fumarat, budesonid/formoterol fumarat og mometason furoat/indacaterol maleat, snarere end i udviklingen af nye stoffer [2-5]. De seneste år er der imidlertid udviklet en kombination bestående af det nye inhalerede kortikosteroid fluticason fumarat og den nye langtidsvirkende β -2 agonist vilanterol trifenat [2,6]. Forskning i og klinisk afprøvning af fluticason fumarat/vilanterol trifenat tørpulver (Relvar Ellipta[®]) har udover på effekt især haft fokus på receptoraffinitet (potens) og på et én-gang-dagligt doserings potentiale, fordi disse forhold anses for vigtige i bestræbelser på at øge adherens med inhalationsbehandling og på at mindske den systemiske aktivitet [6-9].

Fluticason furoat

Fluticason furoat er et trifluor carbon molekyle, som deler struktur med fluticason propionat fraset, at 17- α positio-

Figur 1. Kemisk struktur af fluticasone furoat, som ligner fluticasone propionate, fraset at 17-positionen er besat af en furoat ester ligesom i mometasone furoat.



nen er besat af en furoat ester ligesom i molekylet mometasone furoat, Fig. 1 [10].

Den anti-astmatiske virkning af fluticasone furoat kendes ikke. Klasseeffekter af kortikosteroider omfatter prævention af væskeexudation og reduktion i antallet af cirkulerende inflammatoriske celler som lymphocytter, mast celler, basophile, eosinophile, macrophager og neutrofile celler. Multiple mekanismer er i spil: Supprimeret eosinophil infiltration nedregulerer cytokin produktion, lokale vævsinfiltrations mekanismer og eosinophil aktivitet [10-12]. Kortikosteroider supprimerer endvidere mediatorer som histamin, tryptase, prostanoider og leukotriener, hæmmer produktionen af cytokiner og chemokiner og dæmper dermed den inflammatoriske aktivitet.

Vilanterol trifrenat

Vilanterol trifrenat er en selektiv β_2 -adrenoceptor agonist med 24 timers aktivitet, Fig 2, [13, 14].

β_2 -agonisters aktivering af β_2 -adrenerge receptorer medfører relaxation af bronkiale glat-muskel celler og dermed bronkodilatation. Mekanismen synes at være aktivering af intracellulært adenylat cyclase, som forårsager stimulation of protein kinase, der medfører glat-muskel celle relaxation [15]. Bronkodilatation er registreret hos voksne med astma fra 5 minutter efter inhalering af vilanterol trifrenat og op til 24 timer efter [16].

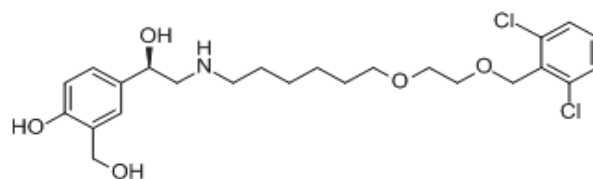
Partikel størrelse

Emitterede partikler fra inhalatorer, som anvendes til behandling af astma, varierer fra <1 til $>10\mu\text{m}$. Partikler $<5\mu\text{m}$ deponeres i luftvejene. Større partikler deponeres i mund og hals og kan medføre lokale bivirkninger [17-19]. Partikelstørrelsen (mass median aerodynamic

diameter (MMAD)) af tørpulver fluticasone furoat/vilanterol trifrenat varierer mellem de to indholdstoffer, idet den er oplyst at være 4.0 (range 3.6-4.8) μm for fluticasone furoat og 2.3 (range 2.0-2.6) μm for vilanterol trifrenat (Medical Information, GlaxoSmithKline, e-mail kommunikation). Det vides ikke, om forskellen i partikelstørrelse betyder, at vilanterol trifrenat deponeres mere perifert i luftvejene end fluticasone furoat. Som det fremgår af tabel 1, er der ingen publicerede data på lungedeponeringen af de to stoffer.

Farmakokinetik

Farmakokinetiske nøgledata for fluticasone furoat og vilanterol trifrenat fremgår af Tabel 1 [10, 11, 13, 16, 20-24]. Data stammer fra in-vitro studier [10, 11, 13, 23], fra farmakokinetiske studier af raske voksne [20] og fra åbne studier [21, 16] af voksne med astma. Nogle studier undersøgte monoterapi med fluticasone furoat [20, 21] eller vilanterol



Figur 2. Vilanterol trifrenat: kemisk struktur.

trifrenat [13], andre studier kombinationen af de to stoffer [24]. De indsamlede data var generelt sammenlignelige. De var ikke påvirkede af, om mono- eller kombinationsbehandling blev undersøgt [24].

Affinitet til glukokortikoid receptoren

Inhalerede kortikosteroider penetrerer cellemembranen i det intrapulmonale epithelium og bindes til den intracellulære glukokortikoid receptor. Denne process afhænger af en række faktorer som molekyle størrelse, ladning, konfiguration og lipofilitet af molekylet [25, 26]. Receptor bindings affinitet, pulmonal retentionstid og varigheden af aktivitet afhænger af lipofiliteten. Lipofiliteten er vanskelig at måle, og der er ingen publicerede data på lipofiliteten af fluticasone furoat. Sammenligninger af den høje receptor bindings affinitet af fluticasone furoat med andre inhalerede kortikosteroider kan være påvirkede

Tabel 1. Farmakokinetiske nøgle-data for fluticason furoat og vilanterol trifrenat. Data stammer fra in-vitro forsøg og kliniske forsøg med deltagelse af raske voksne, som inhalerede den faste kombination fra én inhalator eller hvert medikament fra hver sin inhalator (10, 11, 13, 16, 20-24).

	Fluticason furoat	Vilanterol trifrenat
Pulmonal deponering	NAD	NAD
Systemisk tilgængelighed af oral deponering (%)	1.26	>2
Systemisk tilgængelighed af pulmonal deponering	NAD	NAD
Systemisk tilgængelighed af oral og pulmonal deponering (%)	15.2	27.2%
First-pass lever metabolisering	ekstensiv*	ekstensiv*
Pulmonal retentionstid	19.1-31.7 h**	10.5 h**
Esterificering	Ja	NA
Lipofilitet	NAD	NA
Tid til steady state (dage)	6	6
Middel distributionsvolumen ved steady state*** (L)	661	165
Receptor bindingsaffinitet	279 gange Dexamethason	NA
Plasma protein binding (%)	99.6	93.9
Halveringstid i plasma (t)	24	2.5
Halveringstid ved glukokorticoide receptoren (t)	11	NA

NAD: ingen publicerede data. NA: ikke relevant. *Information fra peer review publikation; dvs specifikke data er ikke publiceret. **90% absorption fra lungerne. ***Efter intravenøs administration.

af forskelle mellem de anvendte forsøgsmetoder. Intracellulær reversibel fedt syre esterificering af inhalerede kortikosteroider har været set som en mekanisme, som kunne forlænge den pulmonale retentionstid og dermed også varigheden af aktivitet [26]. Der er dog ingen tilgængelige data til belysning heraf, når det gælder fluticason furoat.

Plasma binding

Plasma protein bindingsgraden af inhalerede kortikosteroider anses for vigtig, fordi det er den ubundne del, der synes at være farmakologisk aktiv. Plasma protein bindingen af fluticason furoat er relativt stærk, og derfor har man anset den systemiske aktivitet af stoffet for at være tilsvarende svag. Der foreligger dog ingen data herpå.

Halveringstid

Halveringstiden er en funktion af plasma clearance og distributionsvolumen af stoffet [27]. Halveringstiden er altså en sekundær karakteristisk ved et inhaleret medikament, som beroer på andre farmakokinetiske faktorer. En øgning i halveringstiden kan være associeret med en øget pulmonal retentions tid og aktivitets varighed. En høj halveringstid medfører dog også, at stoffet kan spores i det systemiske kredsløb i længere tid,

og bindingsvarigheden til glukokortikoidreceptoren i extrapulmonale væv øges tilsvarende [28]. Der er ingen tilgængelige data, som sandsynliggør en sammenhæng mellem inhaleret fluticason furoats halveringstid og systemisk aktivitet eller effekt af stoffet.

Metabolisering

In vitro studier har vist, at fluticason furoat og vilanterol trifrenat metaboliseres af leverens cytochrom P450 (CYP) enzym CYP3A4 system med en høj primær metaboliseringsgrad [22]. Fluticason furoat metabolitter har lav kortikosteroid aktivitet. Efter oral administration udskilles ca. 99% af fluticason furoat metabolitterne i faeces, 1% i urin; ca. 30% af vilanterol trifrenat udskilles i faeces, 70% in urin.

Systemisk tilgængelighed

Et randomiseret, placebo kontrolleret overkrydsningsforsøg med inhaleret tørt pulver fluticason furoat 100µg x 1 dagligt til børn med astma i 5-11 alderen viste, at den farmakokinetiske profil ikke varierede med alder eller køn [29]. Arealet under kurven fra tiden 0 til den sidste målelige koncentration af fluticason furoat 100µg i plasma var fire gange mindre (121.44pg/mL) [29] end hos voksne, der fik fluticason furoat 200µg

(525pg/mL) [35], hvad der antydede en reduktion i systemisk exponering hos børn. Direkte dosis-til-dosis sammenligninger er dog ikke rapporteret, og pulmonal deponering, systemisk tilgængelighed af oral og pulmonal deponering og lever metaboliserings hastighed kan variere mellem børn og voksne. Et lignende forsøg med en sammenlignelig gruppe af børn blev udført med vilanterol trifrenat 25µg x 1 dagligt [30]. Heller ikke her påvirkede alder eller køn den farmakokinetiske profil, og resultaterne var sammenlignelige med forsøgsdata hos voksne. Et dobbelt blindt, randomiseret overkrydsningsforsøg sammenlignede kombinationen af fluticason furoat 125µg og vilanterol trifrenat 25µg x 1 dagligt med fluticason furoat 100µg monoterapi og anvendte arealet under kurven for plasma fluticason furoat fra tiden 0 til 4 timer efter dosering som et sekundært mål for systemisk exponering i en børnepopulation [31]. Der fandtes ingen påvirkning af vilanterol trifrenat på den systemiske exponering af fluticason furoat. For nyligt fandt et forsøg med kombinationsbehandling af voksne resultater konsistente hermed [24].

Systemisk aktivitet

Eftersom inhalerede kortikosteroider og langtids-virkende β-2 agonister er

systemisk tilgængelige bør nye stoffer og kombinations produkter testes med henblik på mulige systemiske effekter og bivirkninger. Hos børn og voksne bedømmes den systemiske aktivitet af inhalerede kortikosteroider oftest på sekretionen af kortisol som udtryk for hypothalamus-hypofyse-binyrebark-funktionen og desuden hos børn også på deres væksthastighed [32,33]. Hypokalæmi, hyperglykæmi og takykardi er mulige systemiske effekter af langtidsvirkende β -2 agonister [34].

Cortisolsekretion hos adolescensunge og voksne

Et forsøg med fluticason furoat monoterapi [35] og flere randomiserede, placebo eller aktive sammenligningsforsøg med kombinationen fluticason furoat/vilanterol trifenatat [9, 36-40] med fluticason furoat doser fra 100 to 600 [9] eller 800 μ g [35], 100 [36-38, 40] eller 200 μ g [9, 35, 36, 38, 39] x 1 dagligt anvendte 24-timers kortisol udskillelse i urinen som et mål for hypothalamus-hypofyse-binyrebark-funktion. Et af forsøgene målte også serum kortisol [36]. Behandling blev givet fra 1 måned til 1 år. Forsøgspopulationerne varierede fra omkring 100 til flere end 800 patienter med astma; alderen fra 12 to 80 år med en gennemsnitsalder fra omkring 35 til 45 år. Sammenligningsbehandlinger var placebo [9, 35, 36, 40] monoterapi med fluticason furoat [39, 40] eller fluticason propionat [9, 35, 38, 39], eller kombinationen af fluticason propionat/salmeterol [37]. Kun i et af forsøgene blev 24-timers urin kortisol styrkeberegnet som et primært effekt mål [36], i de øvrige forsøg var der tale om sekundære mål. I fluticason furoat monoterapi forsøget var doserne på 400, 600 og 800 μ g associerede med reduktion i kortisol udskillelsen [35]. I et forsøg, der sammenlignede fluticason furoat/vilanterol trifenatat 100/25 μ g og 200/25 μ g x 1 dagligt med fluticason propionat [38], fandtes urin kortisol statistisk signifikant supprimeret af fluticason propionat efter 12 og 28 men ikke efter 52 ugers behandling. Den sidstnævnte observation var konsistent med evalueringer af fluticason furoat/vilanterol trifenatat 100/25 μ g og 200/25 μ g x 1 dagligt, som ikke fandt effekt på 24-timers kortisol udskillelsen sammenlignet med placebo [9, 35, 36, 40], og med serielle placebo sammenligninger af serum kortisol bestemmelser [36]. En farmakokinetisk/farmakodynamisk model blev endvidere anvendt til at teste både 24-timers se-

rum og urin kortisol som mål for den systemiske exponering hos forsøgspersoner \geq 12 år, som blev behandlet med terapeutiske og supraterapeutiske doser af fluticason furoat [41]. Med anvendelse af den specifikke model kunne man prædikere, at et fluticason furoat 24-timers areal under kurven for detekterbart medikament i serum på 1000 pg xh/mL ville være associeret med en reduktion i 24-timers serum og urin kortisol på henholdsvis 20 og 17% [41].

Cortisolsekretion hos børn

To randomiserede, placebo kontrollerede overkrydsningsforsøg testede hypothalamus-hypofyse-binyrebark funktionen hos 5 to 11 år gamle børn behandlet med fluticason furoat 100 μ g [29] og med kombinationen fluticason furoat 125/vilanterol trifenatat 25 μ g x 1 dagligt i to uger [30]. Styrkeberegning blev ikke foretaget, og forsøgspopulationerne var små (ca 26). Ingen af forsøgene fandt påvirkning af serielle serum kortisol koncentrationsbestemmelser.

Længevækst hos børn

Der er ingen tilgængelige evalueringer af længevæksten hos børn behandlet med fluticason furoat/vilanterol trifenatat endsige med fluticason furoat som monoterapi.

Hjertefrekvens, blodsukker og kalium

Risikoen for systemiske effekter af vilanterol trifenatat på hjerte frekvens, QT-interval, blodsukker og serum kalium er testet i flere kliniske forsøg med inhaleret fluticason furoat/vilanterol trifenatat hos patienter med astma \geq 12 år [8, 37-40] og i et enkelt forsøg med børn i alderen 5-11 år [31]. Kun et af disse forsøg fandt indicier i retning af systemiske bivirkninger af vilanterol trifenatat.

Serum glukose koncentrationen var forhøjet under behandling med fluticason furoat/vilanterol trifenatat 100/25 μ g x 1 dagligt sammenlignet med fluticason furoat 100 μ g monoterapi i den pædiatriske population bestående 26 børn [31]. I det forsøg blev serum til bestemmelse af glucose dog ikke taget fastende og måltidsindtagelse var ikke standardiseret. Et andet forsøg med samme design og en sammenlignelig børnepopulation viste ingen effect på serum glucose af vilanterol trifenatat 25 μ g monoterapi.

Effekt

Der er udført 5 store (n=ca 600 til 2000) randomiserede, dobbelt blinde, parallelgruppe, multicenter forsøg med fluticason furoat/vilanterol trifenatat en gang dagligt til patienter med astma i alderen 12 til 80 (gennemsnitsalder 40 til 45) år, der blev behandlet i 12 [40,42], 24 [37, 39] eller \geq 24-78 [8] uger. Oplysninger om antal deltagende pubertetsunge blev ikke givet. Forsøgsdeltagerne havde typisk præ-bronkodilator forceret expiratorisk volumen i første sekund (FEV1) < 80-90% af prædiktet værdi og en FEV1 reversibilitet \geq 12% og \geq 200mL efter β -2 agonist inhalation. Forsøgene var styrkeberegnet til at måle på antallet af akutte astma forværringer [8] eller lungefunktionsparametre [37, 39, 40, 42]. Alle forsøg blev sponsoreret af kombinationsproduktets fremstiller GlaxoSmithKline.

En gang daglig dosering af fluticason furoat/vilanterol trifenatat 100/25 og 200/25 μ g blev sammenlignet med en gang daglig dosering af fluticason furoat 100 og 200 μ g monoterapi [8, 39, 40, 42], placebo [8] eller to gange daglig dosering af fluticason propionat 500 μ g [39]. Fluticason furoat/vilanterol trifenatat kombinationsdoserne 100/25 μ g og 200/25 μ g blev sammenlignet i et forsøg [42], og en gang daglig dosering af fluticason furoat/vilanterol trifenatat

- Behandling med de faste kombinationer fluticason furoat/vilanterol trifenatat 100/25 and 200/25 μ g (Relvar Ellipta[®]) er registreret til adolescensunge \geq 12 år og voksne, hvis astma ikke er velkontrolleret på et inhaleret kortikosteroid og en kort-tids virkende β 2 agonist.
- Børn i skolealderen bør ikke sættes i behandling med et kombinationsprodukt.
- Inhaleret fluticason furoat er som andre inhalationssteroider tilgængelig i det systemiske kredsløb.
- Adolescensunge bør have monitoreret deres højdevækst under behandling.
- Kliniske forsøg til afklaring af effekt og systemisk aktivitet af monoterapi med fluticason furoat afventes hos børn under 12 år.

100/25 μ g blev sammenlignet med fluticason propionat/salmeterol 250/50 μ g to gange dagligt i et andet forsøg [37]. En detaljeret oversigt over forsøgsresultaterne er fornyligt publiceret [5]. Generelt viste forsøgene god effekt af tørpuver fluticason furoat/vilanterol trifrenat på astma. I de fleste forsøg viste effekten af fluticason furoat/vilanterol trifrenat kombinationen sig at være større end fluticason furoat monoterapi [8, 39, 42]; dog fandtes i et forsøg ingen statistisk signifikant forskel for det primære effekt mål FEV1 og ej heller for sekundære mål som antal dage uden behov for β -2 agonist eller antal symptom frie dage [40]. En dosis på 100/25 μ g virkede ligeså godt på lungefunktionen som 200/25 μ g [42]. Sammenligningen mellem fluticason furoat/vilanterol trifrenat 100/25 μ g og fluticason propionat/salmeterol 250/50 μ g blev styrkeberegnet til at teste, om fluticason furoat/vilanterol trifrenat var den mest effektive behandling af de to [37]. Statistisk signifikant forskel i FEV1 mellem behandlingerne efter 24 uger kunne imidlertid ikke påvises [37].

Tolerabilitet

Kliniske forsøg har fundet relativt få bivirkninger hos forsøgsdeltagere behandlet med fluticason furoat/vilanterol trifrenat. Mindre end 15% af patienterne rapporterede behandlingsrelaterede bivirkninger [8, 37-40, 42]. Oropharyngeal candidiasis, dysfonia, extrasystoler og hoste var de hyppigste klager.

Diskussion

I udviklingen og afprøvningen af fluticasone furoat/vilanterol trifrenat til adolescensunge og voksne har der været en del opmærksomhed på farmakokinetiske forhold, som kunne differentiere fluticason furoat fra andre inhalerede kortikosteroider. Karakteristika som en høj affinitet til kortikosteroid receptoren, en lang pulmonal retentionstid og en virkningsvarighed på ≥ 24 timer er blevet fremhævet som vigtige, fordi én gang daglig dosering antages at øge adhérens med behandlingen og dermed dens effekt på astma kontrol [6-10]. Direkte sammenligninger mellem fluticason furoat og andre inhalerede kortikosteroider mht receptor bindingsaffinitet er dog ikke rapporteret. Fluticason furoat synes at have den højeste receptoraffinitet blandt tilgængelige inhalerede kortikosteroider [28]. Farmakokinetiske og

farmakodynamiske forsøg har imidlertid vist, at den topiske selektivitet af kortikosteroider er uafhængig af bindingsaffiniteten og først og fremmest, hvis ikke helt, bestemmes af de farmakokinetiske egenskaber [43]. Forskelle i receptoraffinitet synes ikke at associere til forskelle i klinisk effekt, og en lavere receptor bindingsaffinitet og dermed en lavere potens kan ofte kompenseres ved øgning i den anvendte dosis [44]. Desuden er der endnu ikke ført bevis for, at én gang daglig dosering af fast kombination af et inhaleret kortikosteroid/langtidsvirkende β 2 agonist forbedrer adhérens med behandlingen i en grad, at der vil være en bedre astma kontrol end under to gange om dagen dosering.

Des højere potens et inhaleret kortikosteroid har, des vigtigere er det at bestemme den systemiske aktivitet, fordi en høj bindingsaffinitet vil medføre højere aktivitet også i extrapulmonale væv. Fluticason furoat tørpulver er associeret med en systemisk tilgængelighed efter oral og pulmonal deponering på ca 15%. Derfor må en detekterbar systemisk aktivitet forventes, også selvom den hepatiske metaboliseringsgrad er høj. Specifikke data på metaboliseringsgraden er ikke rapporteret. Den systemiske aktivitet af inhaleret fluticason furoat er testet med bestemmelse af urin kortisol udskillelse hos adolescensunge og voksne, men kun prælimeret hos børn. Inhalerede kortikosteroider er associerede med en dosis afhængig hæmning af længevæksten hos børn og adolescensunge, og risikoen for denne systemiske bivirkning ved behandling med fluticason furoat bør undersøges i begge aldersgrupper [33, 45]. Den mest følsomme non-invasive markør for systemisk aktivitet hos børn er korttidsvækstraten bestemt med knemometri. Der bør udføres forsøg med måling af korttidsvækst med knemometri hos børn under behandling med fluticason furoat.

Referencer

- [1] Global strategy for asthma management and prevention [revised May 2014]: Global Initiative for Asthma [GINA]. Available at: www.ginasthma.com. Accessed April 2015.
- [2] Clarke, J.G., Danahay, H.L., Hassan, I.F. Combinations of formoterol and fluticasone propionate for asthma. US2010034890 (2010).
- [3] Tamm M, Richards DH, Beghè B, Fabbri L. Inhaled corticosteroid and long-acting β 2-agonist pharmacological profiles: effective asthma therapy in practice. *Respir Med* 2012; 106(suppl 1): S9-S19. doi:10.1016/S0954-6111[12970005-7.
- [4] Ankerst J. Combination inhalers containing inhaled corticosteroids and long-acting

beta2-agonists: improved clinical efficacy and dosing options in patients with asthma. *J Asthma* 2005; 42: 715-24.

- [5] Beasley RW, Donohue JF, Mehta R, Nelson HD, Clay M, Moton A, et al. Effect of once-daily indacaterol maleate/mometasone furoate on exacerbation risk in adolescent and adult asthma: a double blind randomised controlled trial. *BMJ Open* 2015; 5:e006131. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006131
- [6] Syed YY. Fluticasone furoate/vilanterol: a review of its use in patients with asthma. *Drugs* 2015; 75: 407-18.
- [7] Oliver A, Quinn D, Goldfrad C, van Hecke B, Ayer J, Boyce M. Combined fluticasone furoate/vilanterol reduces decline in lung function following inhaled allergen 23 h after dosing in adult asthma: a randomised controlled trial. *Clin Translat Allergy* 2012; 2: 1-9.
- [8] Bateman ED, O'Byrne PM, Busse WW, Lötvall J, Bleecker ER, Andersen L, et al. Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. *Thorax*. 2014; 69(4): 312-9.
- [9] Bleecker ER, Bateman ED, Busse WW, Woodcock A, Frith L, House KW, et al. Once-daily fluticasone furoate is efficacious in patients with symptomatic asthma on low-dose inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109(5): 353-8.
- [10] Valotis A, Hogger P. Human receptor kinetics and lung tissue retention of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate. *Respir Res* 2007; 8(1): 54. doi: [10.1186/1465-9921-8-54](https://doi.org/10.1186/1465-9921-8-54).
- [11] Salter M, Biggadike K, Matthews JL, West MR, Haase MV, Farrow SN, et al. Pharmacological properties of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate in vitro and in an in vivo model of respiratory inflammatory disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007; 293(3): L660-667.
- [12] Zhang N, Van-Crombruggen K, Holtapels G, Lan F, Katotomichelakis M, Zhang L, et al. Suppression of cytokine release by fluticasone furoate vs. mometasone furoate in human nasal tissue ex-vivo. *PLoS One* 2014; 9(4): e93754. doi: 10.1371/journal.pone.0093754.
- [13] Slack RJ, Barrett VJ, Morrison VS, Sturton RG, Emmons AJ, Ford AJ, et al. In vitro pharmacological characterization of vilanterol, a novel long-acting β 2-adrenoceptor agonist with 24-hour duration of action. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 344(1): 218-30.
- [14] Lötvall J, Bateman ED, Bleecker ER, Busse WW, Woodcock A, Follows R, et al. 24-h duration of the novel LABA vilanterol trifrenate in asthma patients treated with inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 2012; 40(3): 570-9.
- [15] Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev* 2012; 64(3): 450-504.
- [16] Kempford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifrenate, a novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilatation in subjects with asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26(2): 256-64
- [17] Newman SP, Chan HK. In vitro/in vivo comparisons in pulmonary drug delivery. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2008; 21: 77-84
- [18] Heyder J, Gebhart J, Rudolf G, Schiller CF, Stahlhofen W. Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0.005-15 μ m. *J Aerosol Sci* 1986; 17: 811-25.

- [19] Devadason SG, Huang T, Walker S, Troedson R, Le Souëf PN. Distribution of technetium-99m-labelled QVAR delivered using an autohaler device in children. *Eur Respir J* 2003; 21(6): 1007-11.
- [20] Allen A, Bareille PJ, Rousell VM. Fluticasone furoate, a novel inhaled corticosteroid, demonstrates prolonged lung absorption kinetics in man compared with inhaled fluticasone propionate. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 37-42.
- [21] Rossios C, To Y, To M, Ito M, Barnes PJ, Adcock IM, et al. Long-acting fluticasone furoate has a superior pharmacological profile to fluticasone propionate in human respiratory cells. *Eur J Pharmacol* 2011; 670(1): 244-51.
- [22] European Medicines Agency. Relvar Ellipta (fluticasone furoate/vilanterol): summary of product characteristics 2013. <http://www.ema.europa.eu>. Accessed May 4 2015.
- [23] Hughes SC, Shardlow PC, Hollis FJ, Scott RJ, Motivaras DS, Allen A, et al. Metabolism and disposition of fluticasone furoate, an enhanced-affinity glucocorticoid, in humans. *Drug Metab Dispos*. 2008; 36(11): 2337-44.
- [24] Kempford R, Allen A, Bareille P, Hamilton M, Cheesbrough A. The pharmacodynamics, pharmacokinetics and tolerability of inhaled fluticasone furoate (FF) and vilanterol (VI) administered alone or simultaneously as fluticasone furoate/vilanterol. *Clin Pharmacol Drug Development* 2015; (41): 2-11.
- [25] Miller-Larsson A, Jansson P, Runström A, Brattsand R. Prolonged airway activity and improved selectivity of budesonide possibly due to esterification. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4): 1455-61.
- [26] Nave R, Gunawardena KA, Zeth K, Bethke TD. Pharmacokinetic disposition of inhaled ciclesonide and its metabolite desisobutyrylciclesonide in healthy subjects and patients with asthma are similar. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44(1): 1-7.
- [27] Derendorf H, Hochhaus G, Meibohm B, Möllmann H, Barth J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(4): S440-446.
- [28] Daley-Yates PT. Pharmacological aspects of glucocorticoid therapy. In: Wolthers OD, editor. *Exogenous Glucocorticoids in Paediatric Asthma*. Kerala: Transworld Research Network, 2007.
- [29] Oliver A, Allen A, VanBuren S, Hamilton M, Tombs L, Kempford R, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of fluticasone furoate, a novel inhaled corticosteroid in children aged 5-11 years with persistent asthma: A randomized trial. *Clin Pharmacol Drug Development* 2013; 3(2): 144-50.
- [30] Oliver A, VanBuren S, Allen A, Hamilton M, Tombs L, Kempford R, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of vilanterol, a novel inhaled long-acting β -agonist in children aged 5-11 years with persistent asthma: A randomized trial. *Clin Pharmacol Drug Development* 2013; 3(3): 215-21.
- [31] Oliver A, VanBuren S, Allen A, Hamilton M, Tombs L, Inamdar A, et al. Tolerability of fluticasone furoate/vilanterol combination therapy in children aged 5-11 years with persistent asthma. *Clin Therapeutics* 2014; 36(6): 928-39.
- [32] Wolthers OD, Honour JW. Hypothalamic-pituitary-adrenal function in children with asthma and rhinitis treated with topical glucocorticosteroids. *Clin Exper Allergy* 1998; 28: 545-50.
- [33] Wolthers OD. Methodology and implications of knemometry in growth assessment of inhaled glucocorticoids. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21(1-Part 2): e190-8.
- [34] Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma related deaths. *Ann Intern Med* 2006; 144: 904-12.
- [35] Busse WW, Bleecker ER, Bateman ED, Lötval J, Forth R, Davis AM, et al. Fluticasone furoate demonstrates efficacy in patients with asthma symptomatic on medium doses of inhaled corticosteroid therapy: an 8-week, randomized, placebo-controlled trial. *Thorax* 2012; 67(1): 35-41.
- [36] Allen A, Schenkenberger I, Trivedi R, Cole J, Hicks W, Gul N, et al. Inhaled fluticasone furoate/vilanterol does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in adolescent and adult asthma: randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Respir J* 2013; 7: 397-406.
- [37] Woodcock A, Bleecker ER, Lötval J, O'Byrne PM, Bateman ED, Medley H, et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate/vilanterol compared with fluticasone propionate/salmeterol combination in adult and adolescent patients with persistent asthma. *Chest* 2013; 144(4): 1222-9.
- [38] Busse WW, O'Byrne PM, Bleecker ER, Lötval J, Woodcock A, Andersen L, et al. Safety and tolerability of the novel inhaled corticosteroid fluticasone furoate in combination with the β_2 agonist vilanterol administered once daily for 52 weeks in patients ≥ 12 years old with asthma: a randomized trial. *Thorax* 2013; 68: 513-20.
- [39] O'Byrne PM, Bleecker ER, Bateman ED, Busse WW, Woodcock A, Forth R, et al. Once daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. *Eur Respir J* 2014; 43(3): 773-82.
- [40] Bleecker ER, Lötval J, O'Byrne PM, Woodcock A, Busse WW, Kerwin EM, et al. Fluticasone furoate-vilanterol 100-25 mcg compared with fluticasone furoate 100 mcg in asthma: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2(5): 553-61.
- [41] Allen A. The relationship between fluticasone furoate systemic exposure and cortisol suppression. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 885-96.
- [42] Bateman ED, Woodcock A, Toler WT, Forth R, Jacques L, Nunn C, et al. Efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) and FF over 12 weeks in patients with persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189: A6671.
- [43] Hochhaus T, Derendorf H, Möllmann H, Gonzalez-Rothi R. Pharmacokinetic/pharmacodynamic aspects of aerosol therapy using glucocorticoids as a model. *J Clin Pharmacol* 1997; 37(10): 881-92.
- [44] Hochhaus G. Relative receptor affinity comparisons among inhaled/intranasal corticosteroids: perspectives on clinical relevance. *Respir Res* 2008; 9(1):75.
- [45] Kelly HW, Sterneberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med* 2012; 367(10): 904-12.



AF GYNÆKOLOG
CHRISTINE FELDING

Årets sidste spalte, som indeholder forskellig vigtig information

HPV-vaccinen

Som man har kunnet læse i dagens Medicin, har det været en del polemik omkring HPV-vaccinen (Gardasil®) og dens mulige bivirkninger; træthedssyndromet POTS og smertesyndromet CRPS. POTS er dog beskrevet helt tilbage i 1800-tallet, og i flere artikler fra begyndelsen af 90'erne – altså længe før Gardasil® blev introduceret. CFS (Chronic Fatigue syndrome)/ME (Myalgisk Encephalomyelitis) har deres egen hjemmeside, med malende beskrivelser – og hovedparten af referencerne fra før HPV-tiden.

Usikkerheden har gjort, at mange piger (oftest p.g.a. deres forældre) ikke er blevet vaccineret. Man kan derfor frygte en stigning i antallet af celleforandringer (og dermed også cervixcancer) igen og ikke mindst i antallet af kondylomer, som er faldet markant efter indføringen af vaccinen.

Det europæiske lægemiddelagentur EMA har kritisk gennemgået alle data og har nu endelig fastslået, at Gardasil® ikke er årsag til de førnævnte syndromer.

Det er meget glædeligt synes vi gynækologer, specielt de mange af os, som enten har arbejdet med fremskreden cancer på Finsen-instituttet, eller som bare i al almindelighed har siddet med kvinder med en inoperabel cervixcancer.

Lige p.t. har SST valgt at bruge Cervarix® i børnevaccinationsprogrammet fra 1 januar 2016, uagtet at denne ikke beskytter mod kondylomer.

Det ville have været bedre, at vente til den ni-valente vaccine kommer på banen senere på foråret.

Barn nr. 2

FAPS har på vegne af regionerne udsendt en mail vedrørende fertilitetsbehandling:

Beslutningen er med umiddelbar virkning og skyldes at regionerne ikke

mener man er ufrivilligt barnløs, når man har et fælles barn. Fremover vil konsultation, udredning og behandling til barn nr. 2 derfor være for egenbetaling.

Tolkning af lovgivning vedr. fertilitetsbehandling i speciallægepraksis

Danske Regioner har udsendt nedenstående information til de 5 regioner:

I henhold til § 1a i bekendtgørelse af lov om assisteret reproduktion i forbindelse med behandling, diagnostik og forskning m.v. må regionsrådene på deres sygehuse kun yde behandling med assisteret reproduktion til enlige kvinder, der ikke har børn, og par, der ikke har fælles børn. Loven omtaler imidlertid ikke assisteret reproduktion herunder insemination i speciallægepraksis.

Ifølge Sundheds- og Ældreministeriets fortolkning af lov om assisteret reproduktion i forbindelse med behandling, diagnostik og forskning m.v. (se bilag) omfatter begrænsningen af målgruppen for fertilitetsbehandling hele det offentlige sundhedsvæsens tilbud om vederlagsfri behandling med assisteret reproduktion, herunder også behandling med assisteret reproduktion – hvad enten der er tale om insemination eller IVF-behandling – som finder sted hos speciallæger med ydernummer, som praktiserer i henhold til overenskomst om speciallægehjælp.

Sundheds- og Ældreministeriet vurderer således, at enlige eller par, der allerede har fået et fælles barn ved IVF-behandling på et offentligt sygehus, ikke kan blive udredt og undersøgt i speciallægepraksis med henblik på at blive insemineret i speciallægepraksis og få barn nummer to (Sundheds- og Ældreministeriets fortolkning af lov om assisteret reproduktion i forhold til inseminationsbehandling i speciallægepraksis, august 2015).

Svar i
Lægebrevkassen:
"Nej, spis De roligt
lammekød, det får
De ikke fåresyge af".

Ovenstående gælder for nye patienter. For igangværende forløb i speciallægepraksis, som ellers vil falde ind under ovenstående fortolkning gælder det, at disse forløb kan færdiggøres.

EPI-nyt

Pligt til indberetning af vaccinationer i Det Danske Vaccinationsregister

Ifølge *Bekendtgørelse om adgang til og registrering m.v. af lægemiddel- og vaccinationsoplysninger* af 8. maj 2014 får alle læger pligt til at indberette givne vaccinationer i Det Danske Vaccinationsregister (DDV) fra den 15. november 2015. Pligten omfatter fremadrettet alle givne vaccinationer inklusiv rejsevaccinationer, influenzavaccinationer givet på arbejdspladser og lignende. Pligten gælder alle læger, herunder læger tilknyttet lægepraksis, hospitaler og vaccinationsklinikker. Indberetningen skal foretages som led i aktuell behandling af en borger. Det er muligt for læger at bemyndige medhjælp til

at se og indberette vaccinationer på deres vegne. Indberetningen kan enten foretages via www.fmk-online.dk eller ved integration af DDV i det anvendte elektroniske journalsystem. For mere information om status for integration af DDV i lægepraksis-journalsystemer, se venligst her.

Vaccinationer, der afregnes med Regionen (fx børnevaccinationer og influenzavaccinationer til risikogrupper), vil fortsat automatisk blive importeret til DDV. Hvis en børnevaccination først er blevet indberettet direkte i DDV og siden bliver afregnet med Regionen og herved importeres i DDV med forsinkelse, vil de to registreringer blive forbundet ud fra oplysninger om personen, vaccinen og vaccinationsdato, så der ikke optræder dubletter af den samme vaccination.

Årsagen til at det er vigtigt, at vaccinationer indberettes umiddelbart i DDV, er at opnå et tidmæssigt opdateret overblik over givne vaccinationer, da afregninger med Regionen importeres med op til tre måneders forsinkelse. Derudover

betyder den direkte indberetning i DDV også, at der vil foreligge oplysninger om batchnummer og produkt navn, som er vigtige oplysninger ved overvågning af vaccinationers sikkerhed og effekt.

Se mere information om DDV herunder om, hvordan vaccinationer indberettes.

Igen et dekret med umiddelbar virkning. Vores lægesystemer skal dog bruge nogle uger på at installere passende software, så indtil videre er det håndskrevne lister.

Medicin ikke restordre

Estrogel[®] fra firmaet Takeda. Hormongelen er igen på apotekerhylderne.

Zoely[®] fra firmaet MSD. P-pillen er igen på markedet.

Vivelle Dot[®] fra firmaet Novartis. Alle hormonplastre er igen i handelen.

Tak til Overlæge Kim Toftager-Larsen for hjælp til HPV-indlægget.

FINANSIERING OG GÆLDSSAMMENSÆTNING

En Praktiserende læge eller speciallæges finansiering og gældssammensætning er et ganske væsentligt spørgsmål, der skal tages stilling til i forbindelse med køb af praksis eller ved en større investering. Væsentligheden understreges af størrelsen på kapitalbehovet samt tilbagebetalingstiden, der strækker sig over en længere årrække, men også af den store omtale af forholdet i danske medier.



AF STATS-AUTORISERET REVISOR
DENNIS VEJE RASMUSSEN,
ACTIV STATS-AUTORISEREDE REVISORER

Et væsentligt i forbindelse med køb af praksis eller investeringer i praksis er opnåelse og sammensætning af finansieringen. Det er spørgsmål som alle praktiserende læger eller speciallæger vil møde på et eller flere tidspunkter i forbindelse med driften af deres praksis.

Nedenfor vil vi gennemgå de mest gængse finansieringsmuligheder samt gennemgå de fordele og ulemper samt andre karakteristika der er forbundet med de enkelte muligheder.

Indhentning af finansieringstilbud

Flere banker specialiserer sig i læger og andre behandlere i sundhedssektoren. Ofte har lægen et ønske om at ville fortsætte i en bank, som denne har et særligt tilhørsforhold til. Men det er vores erfaring, at der skal indhentes tilbud fra en række forskellige banker, når et større kapitalbehov skal dækkes. Som oftest vil praktiserende læger og speciallæger ikke have problemer med at få tilbudt finansiering, da der er tale om en branche med en god og stabil indtjening. Virksomheder i sundhedssektoren er

forbundet med meget lille risiko, set fra banken eller pengeinstituttets side.

I forbindelse med investering i en praksis, skal den praktiserende læge eller speciallæge være indstillet på et bankskifte. Såfremt der tidligere har været tale om normale bankforretninger, skal lægen også fremadrettet være indstillet på at have kontakt til en erhvervsrådgiver, i stedet for en privatrådgiver. Dette skyldes naturligvis de virksomhedsmæssige forhold, der gør sig gældende i forbindelse med en virksomheds engagement. Der er tale om større beløb, og en erhvervsrådgiver er specialiseret i regnskaber samt begreber som drift, afskrivninger med videre. Det skal dog bemærkes, at ofte bliver lægen meget glad for erhvervsrådgiveren, da denne kan bidrage med flere rådgivningsaspekter og lignende.

Sammensætningen af gælden

Som hovedregel tilbyder banker og pengeinstitutter et reelt anlægslån og en kassekredit. Bankernes foretrukne finansieringsform ved større investeringer er anlægslån, hvor tilbagebetalingen sker ved månedlige ydelser over en fastlagt årrække, i takt med at investeringen afskrives.

Denne finansieringstype giver bankerne sikkerhed for at tilbagebetalingen sker løbende og at gælden nedbringes i takt med at investeringen afskrives. Afskrivningerne i regnskabet for den praktiserende læge eller speciallæge er nemlig et udtryk for indregnede afdrag på den optagede gæld.

Finansieres en investering via en kassekredit, vil der som oftest ikke være fastlagte månedlige betalinger, der skal foretages og tilbagebetalingen af investeringen sker derfor i takt med, at der genereres likviditet gennem driften. Det

ses dog at der er aftalt en nedbringelse af trækingsretten på en kassekredit, hvilket skal ses som bankens forventede afdrag på den optagede gæld.

Såfremt der er tale om anlægslån og/eller flere kassekreditter og den daglige drift genererer likviditet i et omfang der gør, at saldoen på driftskrediten bliver positiv, vil det være mest rentabelt, at der overføres midler til den eller de konti, hvor der er gæld. Dermed vil virksomhedens samlede renteomkostninger minimeres.

Der kan forekomme anlægslån, hvor banken ikke vil tillade en ekstraordinær nedbringelse. Det er således vigtigt at holde denne mulighed åben. Det er særligt i forbindelse med fastforrentede lån, at der kan være særlige vilkår i forbindelse med ekstraordinære afdrag.

Når det drejer sig om låntagere i sundhedssektoren, er mange banker og pengeinstitutter indstillet på at tilbyde samme renter for både den praktiserende læge eller speciallæges personlige og erhvervsmæssige forhold.

Forrentning af gælden

Det vil altid være genstand for overvejelser om finansieringen skal optages med fast eller variabel rente. Variabelt forrentede lån vil ofte være billigere end fast-forrentede lån på tidspunktet for låneoptagelsen. Dette skyldes, at der skal betales en risikopræmie for at sikre renteniveauet i tilbagebetalingsperioden med hensyn til de fastforrentede lån.

Ved at vælge en variabel rente i stedet for en fast rente, vil den praktiserende læge eller speciallæge naturligvis løbe en risiko for øgede renteomkostninger såfremt renten stiger. Dette er at sammenligne, når der skal optages realkreditlån i forbindelse med ejendoms-

finansiering, hvilket mange kan nikke genkendende til.

I forbindelse med finansiering af en praksis eller større investering heri anbefales variable renter, da de giver større fleksibilitet. Med hensyn til eventuelle rentestigninger og eksponeringen herfor, så skal der en kraftig rentestigning til for at variable lån ikke vil være de billigste set over en længere årrække.

Dette skyldes, at det vil kræve en stor rentestigning for at udjævne den rentemarginal, der kendetegner forskellen mellem et fast og et variabelt forrentet lån. Et andet meget væsentligt forhold er ligeledes, at det er lettere og ofte mindre omkostningsfuldt at opsige et variabelt forrentet lån.

Det acceptable niveau for renterne ved en investering i en praktiserende lægepraksis eller speciallægepraksis er meget afhængig af de konkrete forhold, og det er ikke kun renteniveauet der skal afgøre valget af bank eller pengeinstitut. Der er forhold vedrørende sikkerhed, samarbejde og ikke mindst omkostninger som også skal indgå i overvejelserne.

Det skal dog tilføjes, at praktiserende læger og speciallæger ofte kan opnå en rigtig god rente i forbindelse med køb af praksis.

Fastforrentede lån prissættes som regel mellem 1 % og 3 % højere end variabelt forrentede lån, alt afhængigt af løbetid og forventninger til rentens udvikling.

Rentesikring

Finansieringsinstitutter kan tilbyde rentesikring ved optagelse af variabelt forrentede lån. Det er vores erfaring, at de fulde konsekvenser af indgåelsen af en rentesikringskontrakt ikke er kendt ved indgåelsen af låneaftalen.

Valutalån

Valutalån har tidligere været anvendt i forbindelse med virksomhedsfinansiering, men der har været stor kursrisiko forbundet hermed, og der er ikke forskelle i renterne på de forskellige valutaer. Derfor anbefaler vi ikke at der optages lån i fremmed valuta.

Sikkerheder

Ved større investeringer er det almindeligt, at bank eller pengeinstitut kræver sikkerhed for engagementet. Ofte i form af kaution fra den praktiserende læge eller speciallæge. Såfremt den praktiserende læge eller speciallæge vil drive virksomhed i virksomhedsordningen, skal man være meget opmærksom på hvordan sikkerheder og pant med videre optages.

Afslutning

Finansieringen er et væsentligt element i enhver virksomheds drift, særligt i de først år. Der er tale om et forhold med stor betydning for virksomhedens resultat. Selve gældens sammensætning og karakteristika er meget afhængig af de konkrete forhold.

Vi anbefaler, at forholdet gennemarbejdes med revisor og bankfolk med det fornødne branchekendskab, idet der ofte er væsentlige beløb at spare i finansieringsomkostninger såfremt branchens muligheder udnyttes.



GF TILBYDER BEDRE FORSIKRINGSVILKÅR FOR DIABETIKERE

Der har længe været stor efterspørgsel på en bedre forsikring for diabetikere. GF Forsikring imødekommer dette ønske med en indboforsikring, der dækker langt mere, end hvad markedet hidtil har udbudt.

Er du medlem af Diabetesforeningen, kan du med fordel drage nytte af foreningens stærke partnerskab med GF Forsikring. Forsikringen dækker både insulinpumpe og blodsukkersensorer i langt højere grad, end hvad forsikringsmarkedet hidtil har kunnet tilbyde. Normalt dækker forsikringer kun insulinpumperne, hvis de er udsat for brand- eller vandskade eller bliver stjålet – og ofte kun i en begrænset tidsperiode. GF Forsikring gør op med dette og har udviklet en særlig dækning af pumperne og blodsukkersensorerne under deres indboforsikring.

GF's indboforsikringen dækker insulinpumperne i langt større udstrækning – hvis man vælter på cyklen, glemmer at tage pumpen af, inden man går i bad, eller hvis der pludselig opstår funktionsfejl. Derudover dækker forsikringen naturligvis også ved både tyveri, brand- og vandskade.

En lettere hverdag

Insulinpumper og blodsukkersensorer letter hverdagen og forøger livskvaliteten for mange diabetikere. Hos GF Forsikring gør man en dyd ud af altid at imødekomme kundernes behov, og den kundedejede virksomhed indgår udelukkende samarbejdsaftaler med andre virksomheder, der deler GF's værdier og store kundefokus.

Diabetesforeningen og GF's partnerskab er et ønske om at centralisere kundens behov og udvikle løsninger baseret på deres fælles værdier og potentiale.

Pressenyt

CANCERPATIENTER HAR ADGANG TIL BRYSTKRÆFT TEST, MAMMAPRINT VIA INTERNETTET

Mindst 20 % mindre kemoterapi takket være MammaPrint brystkræfttesten, som optimerer personlig behandling af patienter og sænker udgifterne for sundhedssektoren

MammaPrint er en brystkræft-test, som udføres ved hjælp af mikroarray chip-teknologi.

MammaPrint måler mRNA-niveaue af 1.900 forskellige gener, hvorved ekspresionen af 70 specifikke gener måles seks gange med henblik på at undersøge dem nærmere. Resultatet af en MammaPrint giver en indikation: der er enten en lav risiko for metastaser ("god

prognose") eller en høj risiko for metastaser ("dårlig prognose").

Testet hjælper læger til at afgøre, om den enkelte patient kræver yderligere kemoterapi eller kan give afkald på det. Undersøgelser har vist, at mindst 20 % kvinder med brystkræft i et tidligt stadium kan undgå kemoterapi med MammaPrint. Dette giver disse kvinder en bedre livskvalitet, og hjælper også

med at skabe en mere sparsommelig økonomi i sundhedsplejen. Hidtil har testen ydet et betydeligt bidrag til livene for over 50.000 patienter, der har overlevet brystkræft, på verdensplan. MammaPrint-testen har modtaget seks FDA-godkendelser og CE-certificering og bakkes op af grundige videnskabelige "peer reviewed" forsøgsdata.

Medtaget i internationale retningslinjer for brystkræft

Der henvises til MammaPrint-testen i "ESMO Clinical Practice Guidelines" (ESMO retningslinjer for klinisk praksis) for primær brystkræft og i "NCCN Clinical Practice Guidelines" (NCCN retningslinjer for klinisk praksis) for brystkræft.

MammaPrint blev opfundet af hollandske molekylærbiolog prof. Laura van 't Veer på det hollandske kræftinstitut "Het Nederlands Kanker Instituut". Testen blev yderligere udviklet og markedsført af Agendia. I 2015 vandt prof. van 't Veer den prestigefyldte European Inventor Award fra Den Europæiske Patentmyndighed, da "hendes arbejde har revolutioneret kræftdiagnostikken ved at gøre det muligt at skræddersy behandlinger til enhver patients individuelle behov", ifølge juryens rapport.

Guido du Pree, administrerende diagnostisk direktør ved myTomorrows, siger følgende om lanceringen af MammaPrint:

"Vi er stolte af at medtage MammaPrint i vores tilbud. Denne type molekylær diagnostisk test er en vigtig service på vores patient-centrerede platform ved siden af tidlige adgangsprogrammer for lægemidler, som vi allerede tilbyder. Læger og deres patienter kan få adgang til en omfattende portefølje af de nyeste molekylære tests, med det formål at hjælpe dem med at finde den passende behandling. I sidste instans er vores mål at øge datastyret beslutningstagning til medicinske behandlinger og muliggøre rationel farmakoterapi. Ved at tilbyde

MammaPrint, er vi klart på vej i den retning.

Guido Brink, Agendias vicedirektør for Regulatoriske forhold & EU-markedsadgang siger:

"Hos Agendia er vi meget stolte af at tilbyde MammaPrint og relaterede tests igennem den innovative myTomorrows platform, som hjælper læger og deres patienter med et højt medicinsk behov at få hurtigere adgang til behandlinger med testpræparater og vigtig diagnostik."

"MammaPrint FFPE ændrer samtaler mellem læger og patienter på det kritiske punkt, hvor der tages beslutninger om behandlinger. Testresultatet eliminerer tvetydigheden af det "mellemliggende resultat", som ses på andre test-platforme, og gør, i samråd med andre faktorer, en afgørelse fra både patienter og læger om den relative fordel ved kemoterapi og endokrin behandling lettere."

Adgang til MammaPrint

Sundhedspersonale og patienter, som er interesserede i MammaPrint-testen, kan finde mere information på <https://mytomorrows.com/dx/brystkraeft-i-et-tidligt-stadie/?lang=da>. Kun registreret sundhedspersonale kan bestille testen igennem myTomorrows platformen. Patienter, der er interesserede i testen, kan rekvirere testen via deres læge.

OM MAMMAPRINT

MammaPrint er en brystkræft-test, som udføres ved hjælp af mikroarray chip-teknologi. Dette er en lille fast overflade, der er opdelt i tusindvis af små net. Hvert net indeholder DNA.

I hvert net har DNA'et en anden kode, som svarer til koden for præcist ét gen. Kun RNA'en for dette bestemte gen kan knytte sig til dette særlige net. DNA mikroarrays gør det muligt at undersøge aktiviteten af hundrede eller endda tusinder af gener samtidigt.

MammaPrint måler mRNA-niveauet af 1.900 forskellige gener, hvorved eksplosionen af 70 specifikke gener måles seks gange med henblik på at undersøge dem nærmere. Resultatet af en MammaPrint er ganske karakteristisk: der er enten en lav risiko for metastaser ("god prognose") eller en høj risiko for metastaser ("dårlig prognose").

For kræftspecialister supplerer denne test traditionel diagnostik, som kun ser på tumorens fysiske egenskaber, og på mulige metastaser i lymfeknuderne. Denne metode har vist sig at være fyldestgørende. Ved at bruge MammaPrint data, kan lægerne foretage mere præcise diagnoser og tage bedre beslutninger om behandlingen.

OM AGENDIA

Agendia, der er baseret i Amsterdam, Holland og Irvine, Californien, USA, er en privatejet førende virksomhed inden for molekylær diagnostik, der udvikler og markedsfører FFPE-baserede genomiske diagnostiske produkter, der hjælper til at støtte læger med deres beslutninger ved komplekse behandlinger. Agendias brystkræft suite er udviklet ved hjælp af et uvildigt genvalg ved at analysere det komplette humane genom.

MammaPrint® er den første brystkræft-test, der har modtaget seks godkendelser fra den amerikanske Food and Drug Administration (FDA). FDA-godkendelse kræver kliniske og analytiske validerings- og rapporteringssystemer, der sikrer patientsikkerheden.

Agendia tilgang består af tre komplementære brystkræft-tests, MammaPrint®, og relaterede tests TargetPrint® og Blueprint®, som giver kræftspecialister en detaljeret molekylærdiagnose, der forbedrer deres evne til at afgøre, om brystkræftpatienter ville drage fordel af hormonbehandling, kemoterapi og/eller specifik behandling. Dette gør det muligt at bruge terapier mere effektivt, og at håndtere udgifter til sundhedsvæsenet mere effektivt.

Derudover er Agendia i færd med at udvikle andre genomiske produkter. Virksomheden samarbejder med farmaceutiske virksomheder, førende kræftcentre og akademiske grupper for at udvikle ledsagende diagnostiske tests inden for onkologi, og er en kritisk partner i I-SPY 2 og MINDACT forsøgene.

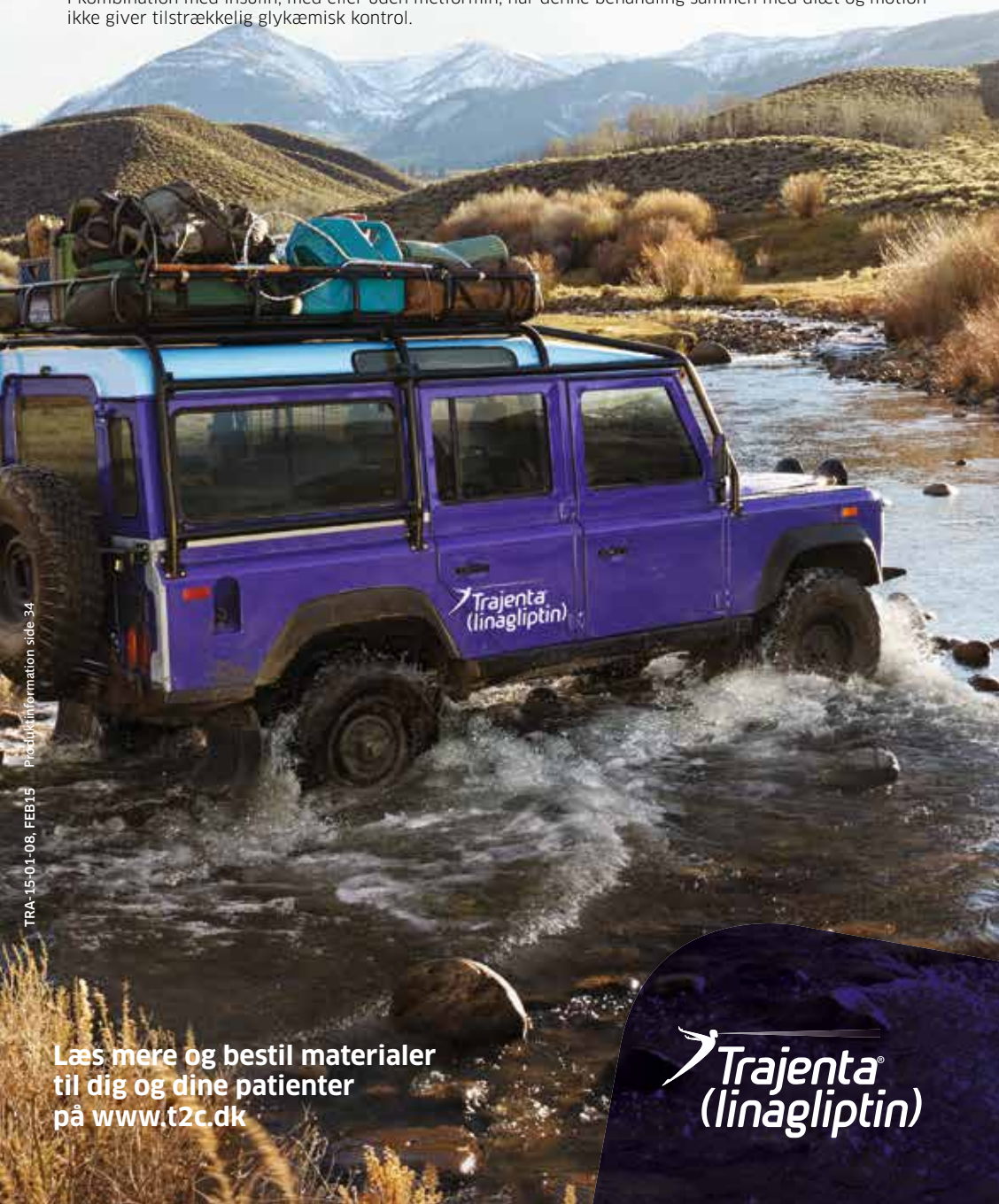
For mere information, besøg www.agendia.com.

Vælg en behandling der tager højde for patientens udfordrende vej frem

Trajenta® (linagliptin)

- Enkelt dosering – 5 mg én gang dagligt – uanset nyrefunktion¹
- Signifikant reduktion af HbA_{1c}^{2,3,4}
- Hypoglykæmi på placebo niveau og vægtneutral¹

Trajenta® (linagliptin). *Indikationer:* Trajenta er indiceret til at forbedre den glykæmiske kontrol hos voksne patienter med type 2-diabetes mellitus: Som **monoterapi** til patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med diæt og motion alene, og når metformin ikke er hensigtsmæssig pga. intolerans eller kontraindiceret pga. nedsat nyrefunktion. Som **kombinationsterapi** i kombination med metformin, når metformin sammen med diæt og motion, ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol. I kombination med et sulfonylurinstof og metformin, når disse præparater sammen med diæt og motion, ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol. I kombination med insulin, med eller uden metformin, når denne behandling sammen med diæt og motion ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.



Læs mere og bestil materialer til dig og dine patienter på www.t2c.dk

 **Trajenta®**
(linagliptin)