

# LÆGE MAGASINET

MAGASIN FOR PRAKTISERENDE LÆGER og SPECIALLÆGER

Nr. 4 september 2017

31. årgang

ISSN Nr. 0902-1787



www.laegemagasinet.dk

## LÆS INDE I BLADET



### Kardiovaskulære endepunktsstudier

AF PROFESSOR, OVERLÆGE, DR.MED. STEN MADSBAD



### Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed

AF PROFESSOR, DR.MED. TORBEN JØRGENSEN



### Transcranial direct current stimulation (tDCS) til behandling af depression

AF PROFESSOR, OVERLÆGE, DR.MED. POUL VIDEBECH



### Forebyggelse af præterm præeklamsi med aspirin

AF OVERLÆGE, PH.D., FORMAND FOR NFOG, KAREN REINHOLD WØJDEMANN

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

Send din e-mailadresse til [info@scanpublisher.dk](mailto:info@scanpublisher.dk)

**Ansvarshavende:**

Adm. direktør Tina Brage Vabø

**Journalist:**Gordon Vahle  
gordon@sciencejournalist.dk**Redaktionen:**

Cand polit. John Vabø (redaktør)

Speciallæge dr. med.,  
Jette IngerslevSpeciallæge i gynækologi,  
Christine FeldingProfessor emeritus, dr. med.,  
Hans Ibsen

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

**Annoncer:**Adriana Radaic  
[ar@scanpublisher.dk](mailto:ar@scanpublisher.dk)**Abonnement:**6 udgaver (incl. moms):  
Kr. 360,-

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

**e-mail:**[abonnement@scanpublisher.dk](mailto:abonnement@scanpublisher.dk)

Redaktionens og udgivers adresse:

**Vabø Publishing ApS**Emiliekildevej 35,  
2930 Klampenborg  
Tlf: 39 90 80 00  
Fax: 39 90 82 80  
[www.scanpublisher.dk](http://www.scanpublisher.dk)  
ISSN Nr. 0902-1784**Layout og tryk:**

Scanprint a/s

## INDHOLD 4/2017

## Planen virker: Færre patienter overnatter på hospitalet 4

AF VIDENSKABSJOURNALIST GORDON VAHLE

## Kardiovaskulære endepunktsstudier 8

AF PROFESSOR, OVERLÆGE, DR.MED. STEN MADSBAD, ENDOKRINOLOGISK AFDELING,  
HVIDOVRE HOSPITAL

## Intensiv blodtryksnedsættende behandling og patientrapporteret helbred 12

AF PROFESSOR EMERITUS, DR.MED. HANS IBSEN

## Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed 15

AF PROFESSOR, DR.MED. TORBEN JØRGENSEN

## Transcranial direct current stimulation (tDCS) til behandling af depression 22

AF PROFESSOR, OVERLÆGE, DR.MED. POUL VIDEBECH, CENTER FOR NEUROPSYKIATRISK  
DEPRESSIONSFORSKNING, PSYKIATRISK CENTER GLOSTRUP

## Forebyggelse af præterm præeklampsi med aspirin 26

AF OVERLÆGE, PH.D., FORMAND FOR NFOG, KAREN REINHOLD WØJDEMANN,  
KIRURGISK AFDELING, BORNHOLMS HOSPITAL

## Nyt fra gynækologifronten 30

AF GYNÆKOLOG CHRISTINE FELDING

## Kæderne kommer – måske også til Almen praksis 33

AF CHEFSPECIALIST ANNETTE PLESNER STEENSTRUP, NYKREDIT

Besøg

**domaine de la Côte d'Or**



[www.cotedor.dk](https://www.cotedor.dk)

PLANEN VIRKER:

# FÆRRE PATIENTER OVERNATTER PÅ HOSPITALET

Hurtigt ind, hurtigt ud. Sådan kan formålet med hele reorganiseringen af sygehusvæsenet, der blev formuleret med den ti år gamle sygehusplan, beskrives. Og det virker. I dag bliver hver tredje patient, som indlægges, udskrevet samme dag.



AF VIDENSKABSJOURNALIST  
GORDON VAHLE

KL's magasin Momentum har kigget på tal fra Landspatientregistret og fundet frem til, at antallet af patienter, som bliver indlagt på hospital og udskrevet samme dag, er steget med 100.000 fra 2008 til 2016. I 2008 var der ca. 250.000 patienter, der blev indlagt uden at behøve en seng at overnatte i. I 2016 var dette tal steget til godt 350.000 – en stigning på ikke mindre end 36 procent.

Antallet af hospitalsindlæggelser er ganske vist også steget i løbet af de otte år, men selv hvis man tager hensyn til det, er der sket en voldsom udvikling. 23 procent af patienterne, der blev indlagt i 2008, kunne tage hjem samme dag. I 2016 gjaldt det for 30 procent.

Forklaringen på de kortere indlæggelser kommer formanden for Sundhedsudvalget i Danske Regioner, Ulla Astman, med til Momentum:

»Mindre operationer, der før krævede flere dages indlæggelse, klares i dag ambulat. Daghospitalsfunktionen klarer mange flere undersøgelser af især de ældre patienter, og vi er blevet bedre til at analysere og hurtigt give svar på prøver,« lyder hendes forklaring.

## Krav til overleveringen

Set fra udvalgsformandens stol er det naturligvis en succeshistorie. Færre og kortere hospitalsindlæggelser er godt for økonomien og til gavn for patienterne. Faldet i antallet af indlæggelsesdage ventes at fortsætte og forstærkes, når de nye fælles akutmodtagelser kommer i gang for alvor. Men der er også en anden side af ligningen...

De patienter, der er kommet gennem hospitalssystemet i lyn tempo, er nok behandlede, men ikke færdigbehandlede og langt fra raske. De har måske

fået stillet en diagnose og fået en behandlingsplan, men ikke indledt selve behandlingen. De er måske blevet opereret, men kræver fortsat både behandling og pleje. Og det er naturligvis den primære sundhedssektor, praktiserende læger og de kommunale plejetilbud, der skal tage over.

At der kommer flere og mere syge patienter fra hospitalerne stiller store krav til kommunikationen og samarbejdet mellem de forskellige instanser i sundhedsvæsenet.

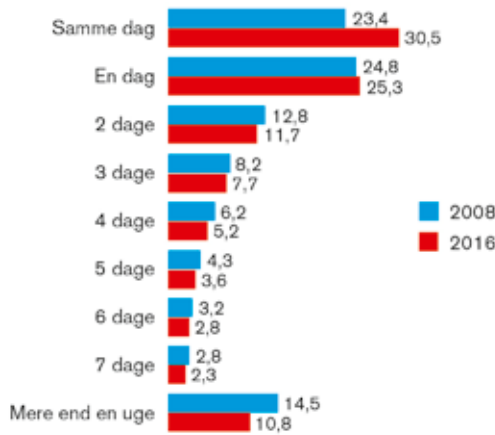
»Vi er ofte tilbøjelige til hurtigst muligt og med mindst muligt besvær at få patienten videre til næste instans. Men hvis denne 'overlevering' ikke sker på en velovervejet måde, så går vigtig information tabt, og patienten får et dårligere og mere tidskrævende forløb det næste sted,« udtalte formanden for PLO, Praktiserende Lægers Organisation, Christian Freitag her i Lægemagasinet for et år siden.

## Arbejdspres giver udbrændthed

I den samme periode, hvor det gennemsnitlige antal indlæggelsesdage er faldet fra 4,2 til 3,3, er andelen af praktiserende læger, der føler sig generet af et stigende arbejdspress steget fra 25 til 58 procent. Det viser en analyse, som PLO udgav i marts i år.

Oplevelsen af gener på grund af arbejdspress skyldes ikke kun flere patienter og mangel på praktiserende læger i store dele af landet. PLO-analysen peger nemlig også på, at en væsentlig del af den øgede arbejdsmængde skyldes de hurtige hospitalsforløb. En læge modtager og sender således mere en dobbelt så mange meddelelser til andre instanser i dag som for ti år siden. En be-

#### Udvikling i fordeling af indlæggelser efter deres varighed, 2008-2016 (%)



Kilde: Momentum. Egne beregninger på baggrund af data fra Landspatientregistret

tydende del af disse meddelelser er epikriser, behandlingsplaner og recepter, som tidligere måske var håndteret internt på hospitalet under indlæggelsen.

"Antallet af sengepladser falder, den gennemsnitlige indlæggelsestid bliver kortere, og behovet for lægefaglig bistand til de patienter, der udskrives, bliver stadig større. En tiltagende del af befolkningen har derfor behov for hyppigt at se deres praktiserende læge," lyder det i PLO-analysen som en del af forklaringen på, at en praktiserende læge i dag har næsten 50 konsultationer pr. dag mod 44 i 2007.

Der ER således et større arbejdspress i praksis, og det giver sig udslag i et dårligere arbejdsmiljø, viser en undersøgelse, som Forskningsenheden for Almen Praksis ved Aarhus Universitet

gennemførte i november sidste år. Ca. halvdelen af PLO's medlemmer valgte at deltage i undersøgelsen.

Undersøgelsen viser bl.a., at praktiserende læger angiver et højere stressniveau sammenlignet med en dansk

normalpopulation. 38 procent af de praktiserende læger er udbændt i 'moderat grad', mens 11 procent lever op til kriterierne for alvorlig grad af udbændthed!

### VIL DU DELE DINE ERFARINGER

Oplever du selv et stigende arbejdspress i din praksis? Hvis du har lyst til at dele dine erfaringer – gode som dårlige – med at håndtere et stigende antal og mere syge patienter, er du velkommen til at kontakte Lægemagasinet's redaktion eller journalist Gordon Vahle på [gordon@sciencejournalist.dk](mailto:gordon@sciencejournalist.dk).

Du kan læse mere om de tre nævnte undersøgelser på henholdsvis [kl.dk/momentum](http://kl.dk/momentum) og [laeger.dk](http://laeger.dk). Overskrifterne er 'Flere og flere patienter når ikke at overnatte i hospitalssengen', 'Stigende antal kontakter og konsultationer i almen praksis' og 'Undersøgelse af praktiserende lægers psykiske arbejdsmiljø 2016'.

Besøg

## domaine de la Côte d'Or



[www.cotedor.dk](http://www.cotedor.dk)

# KARDIOVASKULÆRE ENDEPUNKTSSTUDIER

PRÆSENTERET VED EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY  
OF DIABETES (EASD) MØDE I LISSABON SEPTEMBER 2017

Gennem de senere år er der blevet præsenteret nye store kliniske kardiovaskulære endepunktsstudier ved de årlige diabeteskongresser i USA og Europa. Det var også tilfældet i år ved den europæiske kongres i Lissabon. Nedenfor vil de mest interessante af studier blive diskuteret.



AF PROFESSOR, OVERLÆGE,  
DR. MED. STEN MADSBAD  
ENDOKRINOLOGISK AFDELING,  
HVIDOVRE HOSPITAL

## TOSCA.IT Studiet

De retningslinjer for godkendelse af nye lægemidler, der er udstukket af US Food and Drug Administration (FDA), har medført, at hovedparten af de kardiovaskulære endepunktsstudier er placebo-kontrollerede, og kun få studier har sammenlignet forskellige lægemidler til behandling af hyperglykæmien (se tabel 1). Derfor er TOSCA.IT studiet af interesse. Studiet belyser problemstillingen omkring hvilket præparat, der er mest optimalt at addere til metformin, når den glykæmiske kontrol forværres pga. af den progressive natur af hyperglykæmien ved type 2 diabetes.

Metformin er det etablerede præparat at initiere farmakologisk behandling med ved type 2 diabetes. Problemstillingen i TOSCA.IT studiet var: er det bedre at tillægge pioglitazon (Actos®) end at addere et sulfonylurinstof, f.eks. glimepirid eller gliclazid til metformin<sup>1</sup>. De fleste vil forvente at pioglitazon vil reducere risikoen for en kardiovaskulær hændelse sammenlignet med et sulfonylurinstof, da pioglitazon i det placebo-kontrollerede *PROACTIVE* studie signifikant reducerede risikoen for en kardiovaskulær hændelse. I *IRIS* studiet, hvor patienter med insulinresistens og tidligere iskæmisk apopleksia cerebri blev randomiseret til behandling med pioglitazon eller placebo, reducerede pioglitazon efter 5 års opfølgning risikoen for en ny apopleksia cerebri eller et akut myokardie infarkt med 24 %. Modsat har sulfonylurinstofferne gennem flere år været mistænkt for at øge risikoen for hjertekarsygdom, om end evidensen herfor er svag.

I TOSCA.IT blev 3028 patienter randomiseret til behandling med enten pioglitazon (Actos®) eller sulfonylurinstofferne glimepirid eller gliclazid som tillæg til metformin og fulgt i 57 måneder<sup>1</sup>. Kun 11 % af de inkluderede patienter havde erkendt hjertesygdom på randomiseringstidspunktet. Der fandtes ingen forskel i antallet af kardiovaskulære hændelser mellem de to behandlinger (HR 0.96). Behandling med pioglitazon var associeret med færre tilfælde af hypoglykæmi, og pioglitazon var også bedre til at behandle hyperglykæmien end sulfonylurinstof, således at færre patienter i denne gruppe behøvede insulinbehandling for at kontrollere hyperglykæmien. I begge grupper fandtes en vægstigning på omkring 2 kg. Der var heller ingen forskel på tilfælde af cancer eller osteoporose (pioglitazon er blevet associeret med risiko for udvikling af osteoporose) mellem de to behandlinger.

Studiet viser således, at i relation til risikoen for at udvikle hjertekarsygdom var de to behandlinger ikke forskellige i en population af type 2 diabetes patienter stort set uden hjertekarsygdom (89%). I 2019 vil det eneste andet store studie, der sammenligner to anti-diabetika (*CAROLINA* studiet), blive publiceret. Her sammenlignes DPP-4 hæmmeren linagliptin (Trajenta®) med sulfonylurinstoffet glimepirid®. Sulfonylurinstof er fortsat i de fleste lande det mest brugte præparat som lægemiddel nummer 2 efter metformin, mens antallet af patienter, der behandles med sulfonylurinstof i Danmark, har været støt faldende de senere år. Aktuelt er det omkring 40.000 patienter i Danmark

i behandling med et sulfonylurinstof. Måske vil sulfonylurinstofferne i fremtiden genvinde noget af deres tidligere popularitet.

## Acarbose Cardiovascular Evaluation (ACE) Study

Alfa-glucosidase hæmmeren Acarbose® har aldrig været særlig populær i Danmark. Acarbose® virker ved at hæmme glukoseoptagelsen fra tarmen og er derfor associeret med bivirkninger fra mavetarmkanalen. Acarbose® reducerer den postprandiale glukosestigning og i mindre grad fasteglukose, og effekten på HbA1c er moderat. Acarbose® har i tidligere små studier inkluderende personer med nedsat glukosetolerance vist at reducere risikoen for hjertekarsygdom, og hypotesen har været, at det var den reducerede postprandiale stigning i glukose, der har forklaret reduktionen i hjertekarsygdom.

I et større placebo-kontrolleret studie fra Kina blev 6.522 personer med nedsat glukosetolerance og hjertekarsygdom randomiseret til Acarbose® eller placebo<sup>2</sup>. Efter 5 års opfølgning var der ikke nogen reduktion i risikoen for en kardiovaskulær hændelse i Acarbose® gruppen sammenlignet med placebo behandling, men Acarbose® reducerede risikoen for at udvikle manifest diabetes med 18 procent (number needed to treat (NNT) i 5 år: 41)<sup>2</sup>.

Der er derfor aktuelt ikke holdepunkt for, at den postprandiale glukosestigning per se skulle øge risikoen for en kardiovaskulær hændelse. Hypotesen har dog adskillige "religiøse" tilhængere, så mon ikke diskussionen omkring postprandial hyperglykæmi og hjertekarsygdomme vil fortsætte.

## EXSCCEL studiet

Efter disse to neutrale studier blev der set frem til præsentationen af EXSCCEL studiet, det hidtil største studie, der evaluerer effekten af en GLP-1 receptor agonist på den kardiovaskulære risiko<sup>3</sup>. GLP-1 Receptor agonisten exenatid til injektion én gang om ugen (Bydureon®) blev testet over for placebo i 14.752 patienter, hvor 73 % havde erkendt hjertekarsygdom. Diabetesvarighed var 12 år og HbA1c i gennemsnit 8.0 % (64 mmol/mol). Patienterne blev i gennemsnit fulgt i 3.2 år. Det sammensatte endepunkt (3-punkt MACE): mortalitet pga. hjertekarsygdom, ikke fatalt AMI og ikke fatalt apopleksia cerebri var numerisk reduceret i exenatid gruppen,

men opnåede ikke statistisk signifikans (839 vs. 905 hændelser, HR 0.91, p=0.06). Til gengæld fandtes en signifikant reduktion i total mortalitet (HR: 0.86). Der fandtes ingen øget risiko for pancreatitis eller pankreascancer, som GLP-1 receptor agonister har været mistænkt for at kunne øge risikoen for.

Den samlede konklusion i forbindelse med diskussionen af EXSCCEL studiet var, at GLP-1 receptor agonisterne er sikre når det gælder hjertekarsygdom, samt at de forskelle, der er fundet mellem studierne (tabel 1), hvor LEADER studiet testede liraglutid (Victoza®) og SUSTAIN 6 studiet der testede semaglutid, og hvor der i begge studier blev fundet en signifikant reduktion i risikoen for en kardiovaskulær hændelse, nok var forklaret ud fra forskelle i studiepopulationer, studierne varighed, forskel i compliance til behandlingen der var dårligst i EXSCCEL end i forskelle mellem lægemidternes molekyler. Resultaterne af de aktuelt 4 publicerede studier med GLP-1 receptor agonister er præsenteret i tabel 1. Undertegnede tvivler dog på, at man kan sætte lighedstegn mellem en GLP-1 receptor agonist, der har en varighed på 4-6 timer og de langtidsvirkende agonister, der dækker alle 24 timer i døgnet. Der er forskelle mellem GLP-1 receptor agonisters aktivering af GLP-1 receptoren. Det næste store GLP-1 receptor agonist endepunktstudie bliver med dulaglutid (Trulicity®), der doseres én gang om ugen.

## DEVOTE studiet

I relation til insulinbehandling ved type 2 diabetes blev DEVOTE studiet igen præsenteret og diskuteret. Det blev oprindeligt præsenteret ved American Diabetes Association (ADA) i juni måned i år, og er tidligere diskuteret i Lægemagasinet 2017; 31 (3): 18-19.

DEVOTE studiet er et dobbeltblindet randomiseret studie, hvor 7.637 type 2 diabetes patienter blev inkluderet, hvoraf de 6.509 havde erkendt hjertekar- eller nyresygdom. Resten af patienterne var i høj risiko for at få hjertekarsygdom<sup>4</sup>. Studiet var et "treat-to-target" studie, hvor man tilstræbte et faste blodglukose på mellem 4-5 mmol/l.

Det primære sammensatte endepunkt var: mortalitet pga. hjertekarsygdom, ikke-fatalt myokardieinfarkt og ikke-fatalt apopleksia cerebri. Det vigtigste sekundære endepunkt var risikoen for svær hypoglykæmi, der var defineret ved, at tilfældet krævede hjælp fra anden person.

Patienterne blev randomiseret til insulin Tresiba® eller insulin Lantus® adderet til deres sædvanlige behandling én gang i døgnet. Opfølgningen af patienterne var i gennemsnit 24 måneder.

Gennemsnitsalderen var 65 år, diabetesvarighed 16.4 år, HbA1c på randomiseringstidspunktet 8.4% (68 mmol/mol). Efter 24 måneders opfølgning var HbA1c 7.5 % (58 mmol/mol) i begge grupper. Det primære sammensatte kardiovaskulære endepunkt forekom hos 325 patienter (8.5 %) og 356 patienter (9.3 %) i grupperne behandlet med henholdsvis insulin Tresiba® og Lantus® (HR 0.91), hvilket ikke var signifikant forskellig. Forekomsten af ikke-fatalt myokardieinfarkt var 144 vs. 169, ikke-fatalt apopleksia cerebri 71 vs. 79 og kardiovaskulær mortalitet 136 vs. 142, hvilket ikke var signifikant forskellig mellem grupperne.

Svær hypoglykæmi blev rapporteret i 187 patienter (4.9 %) i Tresibagrupperen mod 252 patienter (6.6 %) blandt patienterne behandlet med insulin Lantus® (Ratio: 0.73, p<0.001). Antallet af hændelser var henholdsvis 280 vs. 452 (Ratio: 0.60, p<0.001). Antallet af patienter med svær natlig hypoglykæmi mellem kl 24.00 og 06.00 var 38 vs. 73 med i alt 49 vs. 106 tilfælde (Ratio 0.47, p<0.001).

Studiet viste således, at insulin Tresiba® er sikkert, når det gælder risikoen for hjertekarsygdom, samt at det sammenlignet med insulin Lantus reducerer risikoen for hypoglykæmi<sup>4</sup>.

Posthoc-analyser præsenteret ved EASD viste, at patienter med type 2-diabetes, som oplever et tilfælde af alvorlig hypoglykæmi (lavt blodsukker), har større risiko for dødsfald<sup>5,6</sup>. Risikoen var fire gange højere 15 dage efter et tilfælde og to en halv gange højere når som helst efter et tilfælde af alvorlig hypoglykæmi sammenlignet med de patienter, der ikke havde haft hypoglykæmi. Resultaterne viste desuden, at størrelsen af variationen i fasteblodglukose fra dag til dag var forbundet med en højere risiko for hypoglykæmi og mortalitet, formentlig af hjertekarsygdom i form af arrytmier, eventuel akut myokardieinfarkt eller apopleksia cerebri. Om hypoglykæmi er en markør for mortalitet eller har en kausal sammenhæng til mortalitet kan ikke afgøres ud fra aktuelle resultater, men undertegnede holder sig til, at det er vigtigt at undgå for store udsving i blodsukkerniveauet og mindske risikoen for alvorlig hypoglykæmi, når man behandler mennesker med type 2-diabetes. Hypoglykæmi bør specielt undgås hos type 2 patienter, der har is-

kæmisk hjertekarsygdom, da deres hjerter er vulnerable for lave blodglukoser.

## Fourier studiet

PCSK-9 hæmmerne, der er meget effektive i behandlingen af forhøjet kolesterol, har indtil i dag ikke rigtigt fundet deres plads, når det gælder behandling af dyslipidemien hos personer med type 2 diabetes. FOURIER studiet er tidligere publiceret i NEJM, men i forbindelse med EASD blev data på type 2 diabetes patienter præsenteret og sammenlignet med resultaterne hos personer uden diabetes<sup>7</sup>.

I alt 27.564 patienter med erkendt hjertekarsygdom og som i forvejen var i statinbehandling blev randomiseret til behandling med PCSK-9 hæmmeren evolocumab (Repatha<sup>®</sup>) eller placebo og fulgt i 2,2 år<sup>7</sup>. Evolocumab blev doseret ved injektion hver 2. uge eller én gang om måneden. I alt 11.031 af de randomiserede patienter havde type 2 diabetes. Til sammenligning havde 16.530 ikke diabetes, men 10.000 havde pre-diabetes i denne gruppe.

På randomiseringstidspunktet var LDL i begge grupper med eller uden diabetes og som var i statinbehandling 2,4 mmol/l. Behandlingen med evolocumab (Repatha<sup>®</sup>) medførte en reduktion i LDL på omkring 60 % uanet glukose tolerance, og LDL faldt til 0,8 mmol/l. Evolocumab reducerede signifikant risikoen for det primære endepunkt (mortalitet af hjertekarsygdom, non-fatal myokardie infarkt, non-fatal apopleksia cerebri, hospitalisation for ustabil angina eller koronar revaskulation) med 17 % efter 2,2 års opfølgning, (HR =0,83 for DM og 0,87 for patienter uden DM). På grund af den større reduktion i absolut risiko for det primære endepunkt hos patienterne med type 2 diabetes var NNT 37 for type 2 diabetes og 62 for patienter uden diabetes for at undgå et tilfælde af det primære endepunkt. Det sekundære endepunkt (mortalitet af hjertekarsygdom, myokardie infarkt, apopleksia cerebri) blev signifikant reduceret med 18 % for diabetikere og med 22 % for patienter uden diabetes. Total- og kardiovaskulær mortalitet blev ikke reduceret med Evolocumab, der ikke øgede risikoen for at udvikle type 2 diabetes under studiet. Bivirkningerne for evolocumab var på placebo niveau.

Evolocumab (Repatha<sup>®</sup>) reducerer risikoen for hjertekarsygdom hos type 2 diabetespatienter og øger ikke risikoen for diabetes eller forværrer den glykæmiske kontrol hos patienter, der allerede

Tabel 1

Studie	Behandling	Total mortalitet	CVD mortalitet	MACE
ORIGINE	Glargin vs Placebo	↔	↔	↔
DEVOTE	Degludec vs lantus	↔	↔	↔
SAVOR	Saxagliptin vs. Placebo	↔	↔	↔
EXAMINE	Alogliptin vs placebo	↔	↔	↔
TECOS	Sitagliptin vs placebo	↔	↔	↔
EMPA-REG	Empagliflozin vs placebo	↓	↓	↓
ELIXA	Lixisenatid vs placebo	↔	↔	↔
LEADER	Liraglutid vs placebo	↓	↓	↓
SUSTAIN-6	Semaglutid vs placebo	↔	↔	↓
EXSCEL	Exenatid vs placebo	↓	↔	↔
PROACTIVE	Pioglitazon vs placebo	↔	↔	↓
RECORD	Rosiglitazon vs placebo	↔	↔	↔
TOSCA.It	Pioglitazon vs sulfonylurstof	↔	↔	↔
ACARBOSE	Acarbose vs placebo	↔	↔	↔

har diabetes og som er i behandling med et statin.

I Danmark er det vanskeligt at få tilskud til behandling med en PCSK-9 hæmmer og det letteste er aktuelt at henvise relevante patienter til en lipidklinik eller kardiologisk afdeling. Se i øvrigt vejledning fra Lægemiddelstyrelsen, Medicintilskuds-nævnet om retningslinjer for tilskud til behandling med en PCSK9 hæmmer.

## Kommentar

I relation til kardiovaskulære endepunktstudier har vi tre DPP-4 studier, der er neutrale over for placebobehandling (tabel 1). Vi har i relation til GLP-1 receptor agonisterne ELIXI studier, der testede lixisenatid (Lyxumia<sup>®</sup>), og som var neutralt. Liraglutid (Victoza<sup>®</sup>) blev testet i LEADER studiet og semaglutid i SUSTAIN-6 studiet. Begge GLP-1 receptor agonister reducerede risikoen for en kardiovaskulær hændelse. Total- og kardiovaskulær mortalitet var også reduceret med Liraglutid (Victoza<sup>®</sup>) i LEADER. I EMPA-REG studiet, der testede SGLT-2 hæmmeren empagliflozin (Jardiance<sup>®</sup>) fandtes også en reduktion i total- og kardiovaskulær mortalitet samt i risikoen for det sammensatte endepunkt: mortalitet af hjertekarsygdom, non-fatal myokardie infarkt, non-fatal apopleksia cerebri. Patienterne, der er inkluderet i nævnte studier, havde alle erkendt hjertekarsygdom eller var i høj risiko for at udvikle hjertekarsygdom. Liraglutide (Victoza<sup>®</sup>) og empagliflozin (Jardiance<sup>®</sup>)

har i deres indlægssedler fået anført, at de beskytter mod hjertekarsygdom hos patienter med erkendt hjertekarsygdom eller er højrisikopatienter for at udvikle hjertekarsygdom.

Behandlingen af hyperglykæmien ved type 2 diabetes skal være individuel, så valg af præparat afgøres af om der ønskes vægttab, nyrefunktion, forekomst af hjertekarsygdom, blodglukosesænkende effekt, hyppighed af dosering, evt. pensystemet og patientens pengepung. De mange nye lægemidler og den meget ny information har ikke medført, at det er blevet lettere at behandle hyperglykæmien ved type 2 diabetes.

Tabel 1 viser resultaterne fra de vigtigste randomiserede studier i relation til lægemidler som benyttes i behandlingen af hyperglykæmien ved type 2 diabetes. MACE står for "major adverse cardiovascular events" og omfatter i de fleste studier det kombinerede endepunkt: mortalitet pga. hjertekarsygdom, ikke-fatal myokardieinfarkt og ikke-fatal apopleksia cerebri. I alle studierne er inkluderet patienter med type 2 diabetes med erkendt hjertekarsygdom eller i høj risiko for at udvikle hjertekarsygdom. I ACARBOSE studiet blev inkluderet patienter med nedsat glukose tolerance. De vandrette pile angiver, at resultaterne er neutrale, mens de røde pile angiver en reduktion i risikoen for at udvikle det nævnte endepunkt.

Fortsættes side 13

# INTENSIV BLODTRYKSNEDSÆTTENDE BEHANDLING OG PATIENTRAPPORTERET HELBRED

En rapport om livskvalitet ved intensiv behandling i SPRINT-studiet



AF PROFESSOR EMERITUS,  
DR. MED. HANS IBSEN

Debatten om hvor langt blodtrykket kan nedsættes ved behandling af hypertension med fortsat positive virkninger på reduktion i kardiovaskulære hændelser – og uden negative konsekvenser for livskvalitet – er til stadighed en vigtig diskussion. Eksempelvis blev emnet berørt i sidste nummer af lægemagasinet under emnet behandling af mild hypertension.

En meget detaljeret analyse er nu publiceret i N Engl J Med 24. august, på baggrund af SPRINT – studiet (Systolic Blood Pressure Intervention Trial).

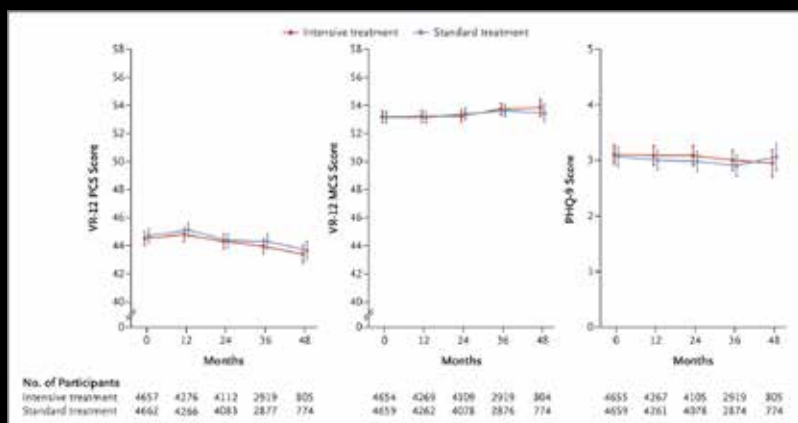
SPRINTs hovedresultater blev publiceret i slutningen af 2015. 9361 patienter med middelsvår hypertension og høj risiko for hjerte- og kar sygdomme

var randomiseret til at opnå et systolisk blodtryk på 120 mmHg eller mindre versus 140 mmHg eller mindre.

I den intensivt behandlede gruppe var systolisk blodtryk i forløbet gennemsnitligt 121 mmHg versus 136 mmHg i den standard behandlede gruppe – en forskel på 15 mmHg. Der var en markant lavere forekomst af kardiovaskulære hændelser og total død i den intensivt behandlede gruppe versus standardgruppen. Undersøgelsen blev afsluttet i utide, efter godt 3 år, på grund af den markante behandlingsgevinst. SPRINT blev detaljeret kommenteret i Lægemagasinet nr. 1/2016 af Overlæge Ib Abildgaard Jacobsen. Der skal blot her erindres om, at blodtryksmålingerne blev udført som uobserverede målinger med automatiseret udstyr – en metode der fører til 5-10 mmHg lavere værdier end almindelige klinikmålinger.

Det hævdes jævnligt, at for intensiv behandling fører til ugunstig virkning på helbred og alment velbefindende – eller unødvendig sygeliggørelse. Dokumentationen har dog ikke været særlig stærk eller omfattende.

## Patient-Reported Outcomes in the Two Treatment Groups over Time.



Patient rapporteret helbredstilstand i de 2 behandlingsgrupper: intensiv (rødt) versus Standard (Blå). Scoring for fysisk helbredstilstand (VR-12 PCS Score), Mentale tilstand (VR-12 MCS Score) og depressions scala (PHQ-9 Score).

Forløbet er meget stabilt uden forskel mellem de 2 grupper. Modificeret fra N Engl J med p. 738, 24. August 2017



I den aktuelle SPRINT undersøgelse havde forfatterne opstillet den hypotese, at intensiv behandling ville have en negativ effekt på patientrapporteret helbreds-udkomme, og man ville besvare følgende 3 spørgsmål:

1. Var der forskel på helbredsstatus under intensiv behandling versus standard behandling vedrørende fysisk og mentalt helbred?
2. Havde ældre (28% var 75 år eller ældre)- med formodet lavere fysiske og kognitive funktioner – en negativ effekt på helbredsvariable?
3. Var der på grund af eventuelle bivirkninger en ringere compliance hos de intensivt behandlede?

Patientrapporteret helbred blev vurderet ud fra velvaliderede spørgeskemaer, omhandlende fysisk og mentalt helbredsrelateret livskvalitet. Depressive symptomer blev ligeledes vurderet ved et 9-punkts "depression scale". Tilfredshed med blodtryksbehandling, medicin og fastholdelse af behandling blev vurderet ved hjælp af diverse skalaer.

## Resultater

På trods af den store forskel i behandlingsblodtryk på 15 mmHg var de målte variable for fysisk og psykisk helbred, herunder depression, meget stabile over tid – op til 36-48 måneder – og der var ingen signifikant forskel mellem de 2 behandlingsgrupper. Blandt 75-årige og ældre var fysiske helbredsforhold lavere ved baseline sammenlignet med yngre, men i behandlingsforløbet var

der ingen forskel på fysisk eller mental helbredsstatus i intensiv versus standard gruppen.

Patienter med flere co-eksisterende følgesygdomme ved baseline havde forventeligt lavere helbreds-score, men ingen forskel i behandlingforløbet mellem de 2 grupper.

Tilfredshed med såvel blodtryksbehandling som medikamenter var lidt større blandt de intensivt behandlede versus standardgruppen.

Undersøgelsen har naturligvis svagheder: Da undersøgelsen blev afsluttet tidligt i "utide", er der begrænset langtids follow-up. Det er altid en diskussion, hvor generel rekrutteringen er. Men det er estimeret, at 16,8 millioner vokse i USA opfylder kriterierne for hypertension med høj risiko for kardiovaskulære hændelser. Patienterne var vidende om den behandlingsgruppe de tilhørte, hvilket måske kan have haft indflydelse på deres helbreds opfattelse.

Som redegjort for i hovedartiklen fra november 2015, findes der selvfølgelig patienter, der har haft uacceptable bivirkninger ved et behandlingsblodtryk på under 120mmHg. Dette understreger selvfølgelig vigtigheden af, at den behandelende læge, som altid, om nødvendigt justerer behandlingen for at maksimere patientens helbredsstatus og samtidig yde den bedste beskyttelse mod kardiovaskulære hændelser.

## Konklusion

På trods af stor blodtryksforskelle, var benefit i reduktion af kardiovaskulære

hændelser hos de intensivt behandlede ikke ledsaget af forværring i fysiske, mentale funktioner eller depressive symptomer.

Implementeringen af SPRINT resultater er stadig en udfordring. Men de aktuelle resultater er beroligende, og understøtter de tidligere publicerede hovedresultater.

Hertil skal lægges, at i en artikel i samme nummer af N Eng J Med er cost-effectiveness ved intensiv behandling i SPRINT beregnet til at omkostningerne for et "Quality-adjusted- life – year" (QALY) ligger under den grænse, man sædvanligvis er villig til at betale i USA (USD 50.000)

## Referencer

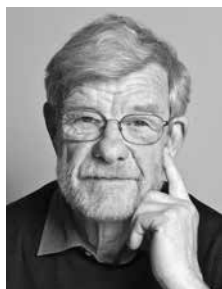
- (1) The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. N Engl J Med 2015;373:2103-2116
- (2) Ortiz E, James PA. Let's not SPRINT to judgment about new blood pressure goals. Ann Intern Med 2016;165:889-890
- (3) Dan R, Berlowitz, M.D., M.P.H., Capri G. Foy, Ph.D., Lewis E. et al for the SPRINT Research Group\* Effect of Intensive Blood-Pressure Treatment on Patient-Reported Outcomes N Engl J Med 2017; 377:733-744 August 24, 2017
- (4) Adam P. Bress, Pharm.D., Brandon K. Bellows, Pharm.D et al for the SPRINT Research Group\* Cost-Effectiveness of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control N Engl J Med 2017; 377:745-755 August 24, 2017

Fortsat fra side 10

## Referencer

1. Vaccaro O et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicenter study. Lancet Diab & Endocrinology 2017, Epub ahead of print.
2. Holman R et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diab & Endocrinology 2017, Epub ahead of print.
3. Holman R et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New Engl J MED 2017, Epub ahead of print.
4. Marso SP et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. New Engl J Med 2017; 377:723-732.
5. Zinman B et al. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). Diabetologia. 2017; (In press)
6. Pieber TR et al. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. Diabetologia. 2017; (In press)
7. Sabatine MS et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. Lancet Diab & Endocrinology 2017, Epub ahead of print.

# FORSKNINGSCENTER FOR FOREBYGGELSE OG SUNDHED



AF PROFESSOR, DR. MED.  
TORBEN JØRGENSEN

Den 12. april 1945 døde USA's præsident FD Roosevelt af apopleksi med et blodtryk på 330/190. Han led dermed samme skæbne som mange amerikanere på den tid, hvor lægerne endnu ikke havde styr på sygdomme som hypertension, apopleksi og AMI. Præsidentens død fik afløseren – HS Truman – til at bevillige penge til at afdække disse nye sygdomme. Det førte til Framinghamstudiet i 1948-50, en befolkningsundersøgelse, som var med til at initiere den moderne epidemiologi. Senere fulgte "Seven Country Study" (1957-1964) med tilsvarende befolkningsundersøgelser i fem europæiske lande, USA og Japan. En dansk læge – Per From Hansen – overværede på et besøg i Jugoslavien dataindsamlingen, og lod sig inspirere til at starte den første befolkningsundersøgelse af voksne personer i Danmark, hvor et tilfældigt udsnit af befolkningen omkring Glostrup hospital kom til en grundig helbredsundersøgelse. Leif Hagerup gennemførte undersøgelsen i 1964 (1914 kohorten i Glostrup) og skabte dermed grundlag for, hvad der senere blev til Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed (FCFS) (Boks 1 & 2).

Det primære formål var at forstå hjertekarsygdomme og i løbet af de næste 10-20 år dannedes der et mere og mere klart billede af disse sygdomme. Lokalt var der imidlertid stor mistillid til, hvad denne type studier kunne bruges til, men efterhånden blev det accepteret, og snart fandt andre specialer end kardiologien ud af, at denne type undersøgelser var guld værd. Psykiatrien var med fra starten, og i dag findes der næppe det medicinske speciale, som ikke har været involveret i "Befolkningsundersøgelserne i Glostrup" (1). Først mere end 10 år senere startede Østerbrounderøgelsen (1976), og i dag er der en lang række befolkningsundersøgelser landet over.

I starten var hverken IT teknologien eller den nødvendige epidemiologiske viden kommet på plads. I begyndelsen af 1970'erne anskaffede Københavns

Amt en datamaskine (IBM 1800), hvor de første brugbare IT-programmer blev udviklet af to civilingeniører Mogens og Svend Larsen. Hvad angår den epidemiologiske metode, opstod der et miljø omkring Glostrup, hvor Leif Hagerup og Marianne Schroll (der stod for genundersøgelsen af 1914 kohorten i 1974) sammen med andre epidemiologer i København grundlagde Epidemiologisk Forskningsgruppe, som senere blev til Dansk Epidemiologisk Selskab.

I dag – mere end 50 år efter starten på FCFS – hersker der generel enighed om, at epidemiologiske undersøgelser er nøglen til at forstå kroniske sygdomme i samfundet. Epidemiologien giver ikke blot basis for at forstå, hvorfor folk bliver syge, men giver også indsigt i patientforløb. Begge dele er et fundament for at forebygge sygdom og sikre rationel behandling og rehabilitering.

## Fra data indsamlingssted til translationelt forskningscenter i folkesundhed

I de første mange år var der fokus på den befolkningsbaserede epidemiologi, hvor beskrivelse og afdækning af risikofaktorer for kroniske sygdomme blev gennemført. Imidlertid stod det hurtigt klart, at den epidemiologiske metode også var velegnet til at studere patientforløb (klinisk epidemiologi), hvilket fik et kraftigt skub fremad med dannelsen af de kliniske kvalitetsdatabaser, hvor FCFS blev et af de epidemiologiske kompetencecentre. Efterhånden som den epidemiologiske viden øgedes, blev ønsket om at forebygge sygdomme og forbedring af patientforløb mere fremtrædende, hvilket ligeledes blev et forskningsområde på FCFS. Disse tre områder fik særlig vind i sejlene, da FCFS i 1996 ikke blot fik den første faste amtslige bevilling, men også fik stillet flere lokaler til rådighed, så et egentligt forskningsmiljø kunne udvikles, hvor vi – i perioder – var mere end 70 ansatte. Samspillet mellem disse tre forskningsområder (Befolkningsbaseret epidemio-

## MARKANTE ÅRSTAL I FCFS' HISTORIE

- 1964: 1914 kohorten etableres – som 50-årige  
 1967: 1897 kohorten etableres – som 70-årige  
 1974: Første genundersøgelse af 1914 kohorten. Stedet permanentgøres med løbende befolkningsundersøgelser  
 1976: 1936 kohorten etableres. Stedet kaldes nu "Befolkningsundersøgelserne i Glostrup"  
 1982: Marianne Schroll sikrer, at FCFS kommer med i det ambitiøse internationale MONICA studie med deltagelse af 32 centre i 21 lande over en 10 års periode  
 1983: Stedets initiativtager og mentor – Per From Hansen – dør. Der etableres ledelse og repræsentantskab, så stedet kan fortsætte  
 1990: Hans Ibsen bliver overlæge på medicinsk afdeling og får det overordnede ansvar. Marianne Schroll skaffer penge til en epidemiologisk halvdagsleder, hvilket fortsætter i en fast stilling  
 1996: Centret får en fast bevilling fra Københavns Amt, og der skabes plads til, at forskere kan sidde i centret. Et forskningsmiljø etableres, og stedet skifter navn til "Center for Sygdomsforebyggelse"  
 2000: Centret udpeges som et af de epidemiologiske kompetencecentre for de kliniske kvalitetsdatabaser.  
 2002: Centret flyttes fra medicinsk afdeling og bliver til en virksomhed i Københavns Amt. Skifter navn til Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed (FCFS)  
 2006: FCFS får sit første kliniske professorat  
 2007: Regionerne dannes, og FCFS lægges ind under en af koncernstabene. FCFS får tildelt arbejdet med de regionale sundhedsprofiler og står for rådgivning af kommunerne og regionen i forebyggelsesspørgsmål.  
 2009: Grundet væksten i de forskellige forskningsområder organiseres FCFS med tre forskningsenheder (Befolkningsbaseret epidemiologi, Klinisk epidemiologi og Sundhedsfremme/forebyggelse) med hver deres sektionsleder  
 2014: 50-års jubilæum fejres med bøgerne: "Trædesten til et sundere samfund" (2) og "Århundredes børn" (3)  
 2017: De kliniske kvalitetsdatabaser centraliseres i Region Midt, men det epidemiologiske personale forbliver i FCFS  
 2018: FCFS fusioneres med Afdeling for Klinisk Epidemiologi på Frederiksberg Hospital. Indtil videre bliver de løbende befolkningsundersøgelser på Glostrup

## FCFS' LEDERE 1964-2017

### I 1964-2001 hørte FCFS under Medicinsk Afd., Glostrup Hospital

#### Adm. overlæger:

- 1964-1983: Per From Hansen  
 1983-1987: Arne Leth  
 1987-1990: Svend Strandgaard  
 1990-2001: Hans Ibsen

#### Daglige ledere:

- 1964-1974: Leif Hagerup  
 1974-1990: Marianne Schroll  
 1990-1993: Torben Jørgensen  
 1993-1997: Knut Borch-Johnsen  
 1997-2001: Torben Jørgensen

### I 2002-2006 var FCFS en virksomhed i Københavns Amt med reference til Amtssygehusedirektør Peter Orebo Hansen

#### Administrerende overlæge:

- 2002-2006: Torben Jørgensen

### I 2007-2017 var FCFS en del af en koncern i Region H (KPU, KPUK, CSU)

#### Enhedschef:

- 2007-2017: Torben Jørgensen  
 2017- : Allan Linneberg

logi, Klinisk epidemiologi, Sundhedsfremme og forebyggelse) blev en del af den overordnede forskningsstrategi, hvilket har gjort, at FCFS udviklede sig til en integreret translationel forskningsinstitution inden for folkesundhed: Den befolkningsbaserede epidemiologi og den kliniske epidemiologi afdækker, hvorfor sygdomme opstår, og hvorfor nogle patientforløb går dårligere end andre, mens forskning i sundhedsfremme og forebyggelse benytter den opnåede viden i opbygning af modeller for forebyggelse. Disse resultater benyttes efterfølgende i de epidemiologiske sektioner med henblik på yderligere af-

dækninger af de ofte komplekse årsagsnet for kroniske sygdomme.

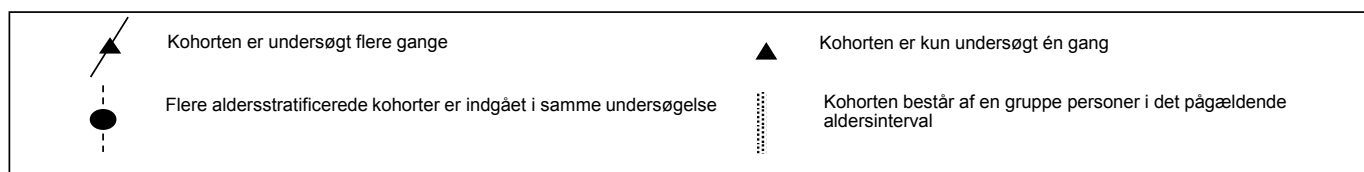
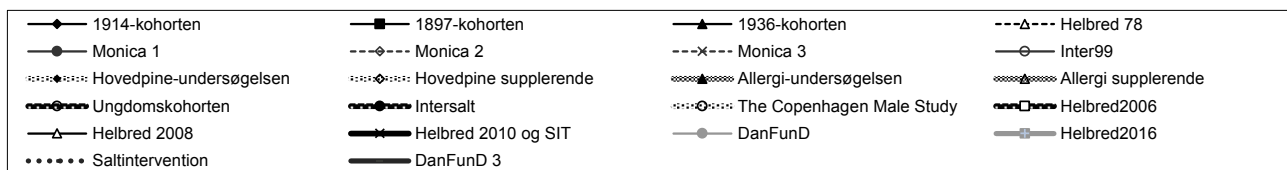
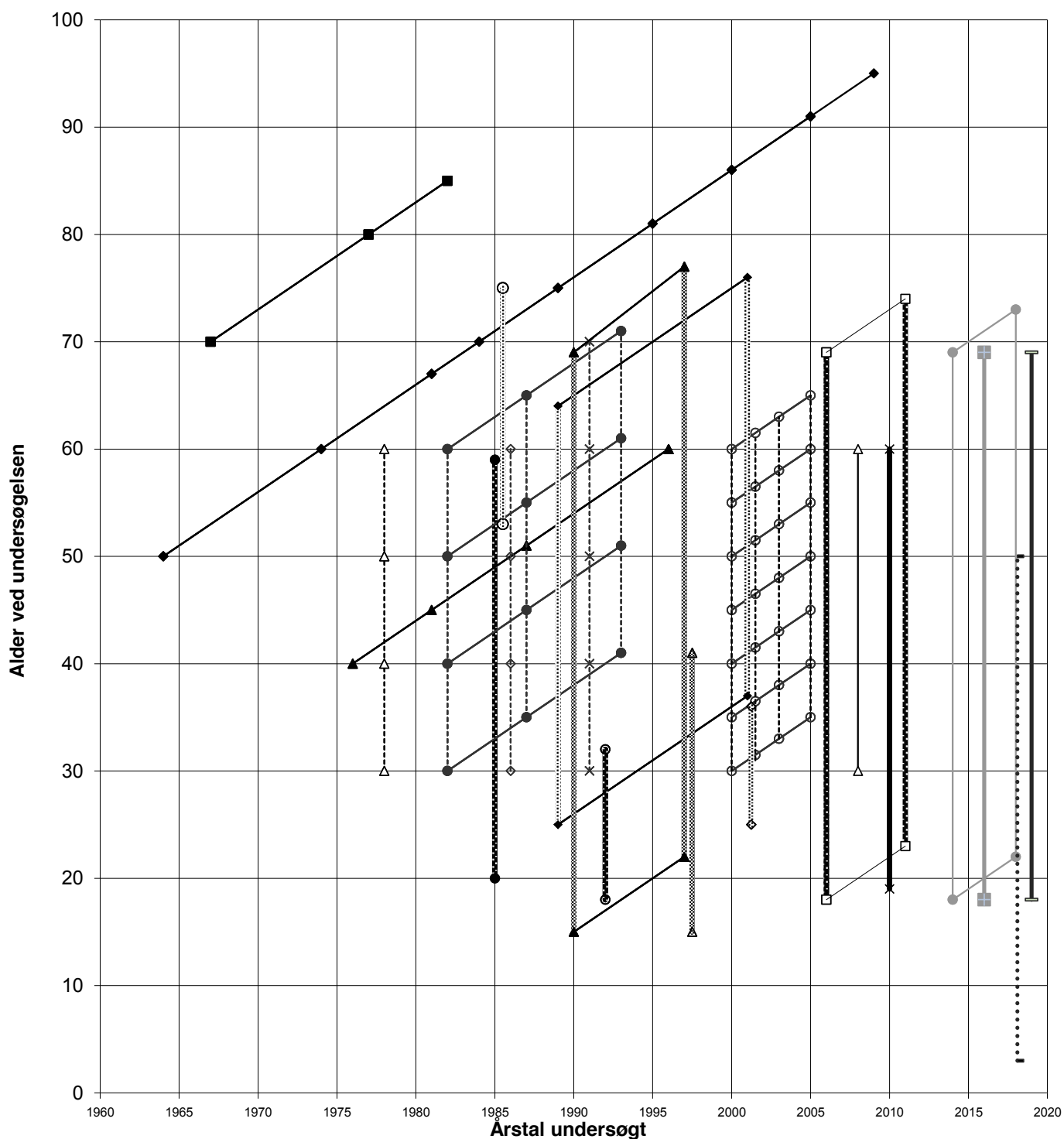
I det følgende vil jeg kort nævne områder af FCFS' forskningsindsats inden for folkesundhed.

### Den befolkningsbaserede epidemiologi

Som det fremgår af figur 1 (Befolkningsundersøgelser ved FCFS) har der været gennemført mere end 20 forskellige befolkningsundersøgelser, og halvdelen af kohorterne har været genundersøgt fra en til otte gange. Alle kohorter er koblet til de centrale registre vedrørende sociale forhold, sygdomsudvikling, brug

af sundhedsydelser, medicinforbrug og død. Med mere end 60.000 personundersøgelser og en veletableret biobank (DNA, serum, plasma, urin og fæces) har data indsamlet ved FCFS været en løbende kilde til en lang række relevante studier inden for folkesundhed. Det er ikke for ingenting, at stedet har fået betegnelsen "diamantminen i Glostrup" (2). Data fra FCFS' kohorter er fusioneret med en lang række tilsvarende nationale og internationale kohorter, hvor der sker et ekstensivt videnskabeligt samarbejde baseret på disse samlede kohorter, som ofte tæller flere hundretusinde personer.

Fig. 1. Befolkningsundersøgelser ved Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed  
Lexis-diagram (1964-2018)



Afdækning af årsager til kroniske sygdomme havde i starten udelukkende fokus på faktorer hos den enkelte (fx gener, personlighed, sociale forhold, livsstil, fitness, biomarkører), men er i de senere år udvidet med samfundsrelaterede faktorer (fx lokalmiljøet, national lovgivning og indflydelse af de industrier, som udvikler de produkter, vi bliver syge af).

Takket været forskningen i FCFS og tilsvarende nationale og internationale epidemiologiske centre, har vi i dag den nødvendige viden om årsager til mange kroniske sygdomme, som hjertekarsygdom, diabetes, lungesygdom samt visse mave-tarm sygdomme og cancerformer – nok til at kunne initiere relevante forebyggelsestiltag. Andre sygdomme som fx migræne, allergi, astma, og autoimmune sygdomme er blevet afdækket, hvad angår forekomst, men forskerne har endnu ikke fået afdækket de tilgrundliggende årsager. Specielt allergi har været et prioriteret forskningsområde, hvor FCFS var de første til at vise forekomsten af objektivi målt allergi i normalbefolkningen og dokumenterede, at stigningen starter i 1960'erne.

Et stort forskningsområde har været analyse af den naturlige aldringsproces, hvor de to første kohorter (1914-kohorten og 1897-kohorten) fulgt med gentagne undersøgelser har afdækket en lang række aldringsprocesser. Her blev bl.a. Avlunds funktionsindeks udviklet.

Koblingen mellem psyke og soma har været prioriteret siden starten i 1964, hvor psykiatrien deltog. Derfor har de fleste af FCFS' kohorter rummet oplysninger om personlighed, kognitive funktioner og stressniveau. Flere studier har således vist en tydelig kobling mellem psyken og kroniske sygdomme som hjertekarsygdomme og diabetes – men ikke cancer. Som en naturlig opfølgning inden for dette område er FCFS netop gået i gang med verdens største befolkningsundersøgelse med henblik på at afdække epidemiologien til de såkaldte funktionelle lidelser (uforklarlige medicinske sygdomme). I dette studie sikres en tæt kobling mellem basalforskere, klinikere, epidemiologer og biostatistikere.

Betydningen af mikronæringsstoffer som salt, jod og vitaminer er et andet større forskningsområde i FCFS. Et væsentligt resultat er en nedtoning af, at D-vitamin niveauet er for lavt i Danmark, og at nedsat D-vitamin skulle være årsag til en lang række kroniske sygdomme. Salt har en særlig prioritet, da for høj indtagelse har store implikationer for folkesundheden.

I samarbejde med børnepsykiatere på Glostrup bidrog FCFS til at starte en fødselskohorte (6.000 nyfødte i 2000 – CCC2000) for at afdække den mentale udvikling fra fødslen og afdække determinanter for senere psykiske tilstande.

Sammen med Steno Diabetes Center og metabolismecentret ved Københavns Universitet har FCFS haft et intensivt samarbejde vedrørende betydning af gener (og senest mikrobiomet) på kroniske sygdomme, hvor nye metoder som bl.a. Mendelsk randomisering har været benyttet til at afdække årsager til kroniske sygdomme. Det har bl.a. sat spørgsmålstegn ved gavnigheden af 1-2 glas vin om dagen.

### Den kliniske epidemiologi

Da det Nationale Indikator Projekt (NIP) tog sin begyndelse i slutningen af 1990'erne, var FCFS med til at sikre, at epidemiologiske analyser blev benyttet i sammenligningerne af kvaliteten af behandlingen hen over landet. Beslutningen sikrede, at der blev dannet tre klinisk epidemiologiske kompetencecentre til at gennemføre de centrale analyser af kvaliteten af patientbehandlingen på landsplan, hvoraf FCFS blev det ene.

For at forstå resultatet af en patientbehandling er det vigtigt at inddrage ikke blot behandling, men også organisationen, sygdommen og patientens livsstil og komorbiditet. Denne model har vi benyttet i FCFS og har dermed været med til at afdække en række risikofaktorer til dårlige patientforløb. Specielt afdækning af tobakkens skadelige virkning ved kirurgiske patientforløb sikrede på få år, at rygestop kom ind i Sundhedsstyrelsens anbefalinger før et kirurgisk indgreb.

Et andet vigtigt område var afdækningen af den sociale ulighed både i behandling og prognose for kroniske sygdomme. Vi viste bl.a., at der ikke var den store sociale forskel i behandlingen af tarmkræft, men at tidspunktet for patienters henvendelse og forløbet efter en behandling viser store sociale forskelle. Den dokumenterede negative betydning af en dårlig livsstil på resultatet af en behandling har vist, at den ofte omtalte forskel i kræftbehandlingen mellem Sverige og Danmark næppe skyldes behandlingskvaliteten, men nok snarere forskellen i livsstil mellem svenskere og danskere.

Ved at følge store kohorter, hvor en ultralydsscanning havde vist, om personen havde galdesten eller ej, kunne vi dokumentere, at tilfældigt fundne galdesten kun forholdsvist sjældent gav sig

klinisk til kende (under 20 % på 25 år). Denne type naturhistorier af tilstande, der normalt af klinikere betragtes som sygdom, er vigtige i relation til beslutninger om at behandle eller se an.

### Sundhedsfremme/forebyggelse

Den enorme viden, der opstod fra de epidemiologiske studier, medførte hurtigt ønsket om at initiere forebyggelsesprogrammer. De blev dels udtrykt i sundhedsmyndighedernes og diverse NGO'ers anbefalinger om sund livsstil. Fx skyldes anbefaling om rygeophør før et kirurgisk indgreb meget af den forskning, der var foregået på FCFS. Men der blev også udviklet programmer (risiko score programmer, hvor Framingham risk score var den første) til at vejlede patienter i livsstilsændringer og forebyggende medicinsk behandling. FCFS udviklede PRECARD® programmet ud fra Copenhagen Risk Score som et interaktivt program, der ikke blot kunne fortælle folk om deres risiko, men også hvordan deres risiko ville ændre sig, hvis de ændrede livsstil eller indtog forebyggende medicin. Programmet blev hurtigt populært, og det Europæiske Cardiologiske Selskab videreførte det som HeartScore.

Et Cochrane review viste i slutningen af 1990'erne, at generelle helbredstjek ikke har effekt på udvikling af hjertesygdom. For at afprøve dette udsagn initierede FCFS Inter99-studiet i 1999 med mere end 61.000 deltagere, hvoraf 13.000 blev inviteret til helbredstjek med individuelle livsstilssamtaler og gruppebaserede forløb op til fire gange over en femårs periode og derefter fulgt i yderligere fem år, mens de resterende 48.000 udgjorde kontrolgruppen. Inter99 studiet bekræftede, at helbredstjek i befolkningen var virkningsløst – måske endda skadeligt. Studiet var med til at stoppe en plan om helbredstjek af den danske befolkning.

Studier som Inter99 var med til at dokumentere, at individet ikke kan betragtes isoleret fra det omkringliggende samfund. For at nedbringe sygdomsbyrden i samfundet skal andre metoder således tages i brug. Komplekse interventioner kunne være en af løsningerne, og også her var FCFS med, da vi – i samarbejde med andre institutioner i Danmark – gennemførte SoL-projektet (Sundhed og Lokalsamfund), som modtog Folkesundhedsprisen 2016. I samarbejde med lokale børneinstitutioner, massemedier og supermarkeder udviklede, koordinerede og integrerede projektet strukturelle og individorienterede

indsatser, som flyttede befolkningen i en sundere retning. Dette projekt videreudvikles nu i "Vores Sunde Hverdag", hvor fire kommuner indgår, og hvor perspektivet udvides til den samlede kommune. Hensigten er, at projekterne skal skabe varige forandringer borgernes sundhed og trivsel.

Men også på det nationale plan kan der være effekt af strukturelle sundhedsfremme tiltag. Pga. lav jodindtagelse i den danske befolkning besluttede sundhedsmyndighederne sig for en jodberigelse i 2000. Sammen med to kliniske afdelinger og Fødevarestyrelsen indgik FCFS i et samarbejde (DanThyr), hvor vi monitorerede effekten (efter WHO's anvisninger) af jodberigelsen på udvikling i thyroideasygdomme ved hjælp af målrettede befolkningsundersøgelser og registre. Studiet viste den enorme effekt, en sådan berigelse har på befolkningen, og anbefaler nu en yderligere berigelse for at komme op på det anbefalede niveau af jodindtagelse i befolkningen.

Andre sundhedsfremmetiltag på det nationale plan er begrænsning og beskatning af en række usunde varer (fx tobak, alkohol, junk-food). Dette er på det internationale plan blevet et voksende forskningsområde, hvor indflydelsen fra de industrier, som producerer de usunde varer, har været i fokus. FCFS har bidraget med at vise, at den videnskab, der støttes af industrien, er skævvredet til fordel for deres produkter. Desuden har vi analyseret det kortvarige forløb af den danske fedtskat. Vi dokumenterede, at industriens indflydelse og uigennemtænkte politiske beslutninger, hvor man ikke tog forskere inden for folkesundhed med på råd, gjorde, at skatten ikke fik effekt på folkesundheden, selv om der var et stort potentiale for det.

### Afslutning

Det, der for mere end 50 år siden blev karakteriseret som "glasklart vanvid" af kollegaer i sundhedsvæsenet, er i dag

en etableret ressource i al overvågning, analyse og planlægning af sundhedssektoren og samfundet. Det var visionære mennesker, som startede processen her i Danmark tilbage i 1960'erne. Med denne lille epistel har jeg forsøgt at belyse enkelte områder af FCFS' aktiviteter gennem årene. Med udgangen af 2016 var der udgået 36 doktordisputater, 131 ph.d. afhandlinger og 3134 videnskabelige artikler fra FCFS (de sidste tre år mere end 150 årligt). Dette taler sit tydelige sprog om FCFS' videnskabelige indsats ([www.fcfs.dk](http://www.fcfs.dk)).

### Referencer

1. Osler M, Linneberg A, Glümer C, Jørgensen T. The cohorts at the Research Centre for Prevention and Health, formerly 'The Glostrup Population Studies'. *Int J Epidemiol* 2011;40(3):602-10.
2. Andersen J. Trædesten til et sundere samfund. En journalistisk tværsnitsundersøgelse af Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed. ISBN 978-87-994502-7-5
3. Schroll M. Århundredets børn. FCFS og Dansk Gerontologisk Selskab. 2014.

## Har du din egen praksis, har du også din egen bank

I Nykredit ErhvervsBank har vi specialiseret os i at rådgive læger på tværs af privat- og erhvervsøkonomi. Vi har derudover et mål om, at vores rådgivere altid er opdaterede på udviklingen og har stor indsigt i forretningsmæssige udfordringer som fx patientgrundlag, praksistype og ydelser.

Ring til os på 7010 9010 og hør hvad vi kan gøre for dig eller besøg os på [nykredit.dk/dinpraksis](http://nykredit.dk/dinpraksis)



Nykredit  
ErhvervsBank

**Nykredit**

# TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION (TDCS) TIL BEHANDLING AF DEPRESSION



AF PROFESSOR, OVERLÆGE,  
DR. MED. POUL VIDEBECH,  
CENTER FOR NEUROPSYKIATRISK  
DEPRESSIONSFORSKNING,  
PSYKIATRISK CENTER GLOSTRUP

Mange patienter har et udemærket respons, når de behandles med antidepressiv medicin mod depression, men der er også en del patienter, der ingen glæde har af denne behandling. Noget tilsvarende gør sig gældende ved psykoterapeutisk behandling. Man regner desuden med at omkring 20-30% af alle deprimerede patienter udvikler en kronisk depression, hvor ingen af de gængse behandlinger hjælper. Der er derfor hele tiden brug for at udvide vores behandlingsmuligheder og afprøve nye teknikker.

Inden for de somatiske behandlinger har vi siden 1938 haft ECT (elektrokonvulsiv behandling), som er veletableret som en meget effektiv og sikker behandling til svære depressioner, omend med risiko for bivirkninger. Efter årtusindskiftet har vi eksperimenteret med TMS (repetitiv magnetstimulation), samt PEMF (pulserende elektromagnetiske felter) på de psykiatriske afdelinger.

Et nyt skud på stammen af eksperimentelbehandling er Transcranial direct current stimulation (tDCS) som er en form for neurostimulation, hvor

man påvirker hjernen ved hjælp af en konstant svag strøm gennem elektroder placeret på skalpen. Formålet er altså ikke at fremkalde kramper, som det er det ved ECT. Nogle få og ret små videnskabelige undersøgelser har peget på at der kunne være en effekt af tDCS mod depression med ret få og harmløse bivirkninger i form af hud gener og fosfener (lysglimt i øjnene).

tDCS er en relativt simpel teknik, der kun kræver beskedent udstyr. Dette omfatter to elektroder og en batteridrevet enhed, der leverer konstant strøm samt et 9 volts batteri. Kontrolsoftware kan også bruges i eksperimenter, der kræver flere sessioner med forskellige stimuleringsstyper – eller placebobehandling, hvor hverken den person, der modtager stimuleringen eller forsøgslederen, ved, hvad der administreres.

I en helt ny artikel i det fornemme tidsskrift New England Journal of Medicine (1) har man afprøvet tDCS mod klinisk betydende depression sammenlignet med escitalopram og placebo for at se om tDCS klarede sig dårligere end escitalopram. I et såkaldt dobbeltblindt placebokontrolleret non-inferiority studie blev 245 patienter randomiseret til tre grupper: 1) tDCS plus oral placebo, 2) snyde tDCS plus escitalopram eller 3) snyde tDCS plus oral placebo. På forhånd havde man ekskluderet patienter, der ud fra tidligere erfaringer var behandlingsrefraktære overfor escitalopram.

tDCS blev administreret i 30 minutter med 2 milliampere præfrontale stimulerings-sessioner i 15 dage efterfulgt af 7 ugentlige behandlinger. Escitalopram blev givet i en dosis på 10 mg dagligt i 3 uger og derefter 20 mg dagligt. Det primære resultatmål var ændringen i score på Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17).

Ved inklusionen havde patienterne en gennemsnitlig HDRS-17 score omkring 22. Dvs. de var moderat til svært depri-

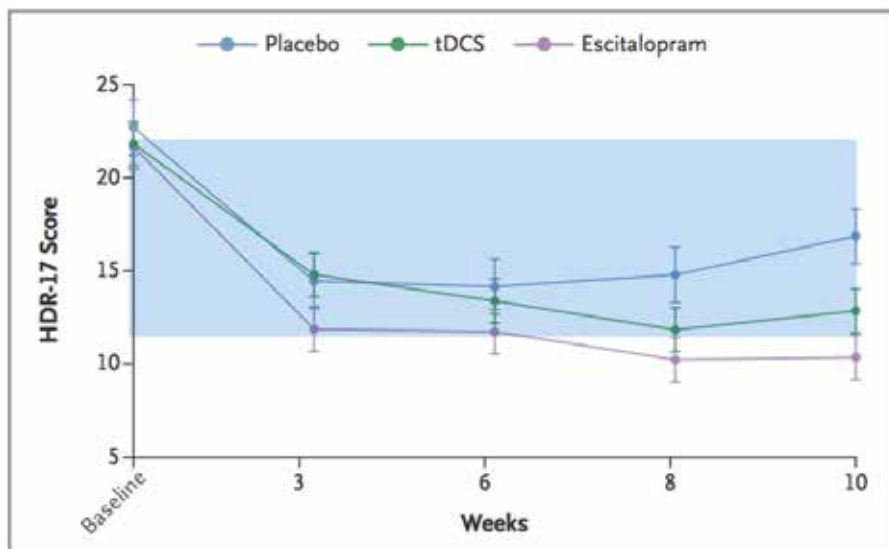
merede. I en intention-to-treat analyse faldt den gennemsnitlige HDRS-17 score ( $\pm$ SD) fra baseline  $11.3 \pm 6.5$  point i escitalopram gruppen,  $9.0 \pm 7.1$  point i tDCS gruppen og  $5.8 \pm 7.9$  point i placebo gruppen (se nedenstående figur). Dvs. at sammenlignet med placebo var der effekt af både escitalopram og tDCS ( $p < 0,001$  hhv.  $0,01$ ).

Noninferiority af tDCS versus escitalopram blev defineret ud fra at den nedre grænse af konfidensintervallet for forskellen i faldet i HDRS-17 skulle være mindst 50% af forskellen i faldet for placebo versus escitalopram. Eller sagt med andre ord, forskerne stille krav til tDCS, at det skulle være mindst halvt så effektivt som escitalopram i forhold til placebo. Da den nedre grænse for konfidensintervallet for forskellen i faldet i score for tDCS versus escitalopram (forskellen = 2,3 points; 95% CL: 4,3 til 0,4;  $P=0.69$ ) var mindre end noninferiority marginen på 2,75 (50% af placebo minus escitalopram), kunne man ikke konkludere, at tDCS ikke klarede sig dårligere end escitalopram. Denne lidt kryptiske formulering skyldes den statistik, der ligger bag opbygningen af studiet.

Mht. bivirkninger oplevede tDCS patienterne højere forekomst af hudrødme sv.t. elektroderne, tinnitus og nervøsitet. Interessant nok, udviklede to af patienterne i tDCS gruppen manier, som dog ikke krævede indlæggelse. I escitalopram gruppen klagede patienterne først og fremmest over døsighed og obstipation. Der forekom ingen alvorlige bivirkninger og ingen selvmord i nogen af grupperne.

Adspurgt kunne patienterne gætte om de fik escitalopram eller ej ud fra bivirkningerne, men ikke om de fik tDCS eller ej.

Ud fra ovennævnte samt sekundære effektmål kan man konkludere at escitalopram var bedre end tDCS som var bedre end placebo.



Ændring i depressionsscore over tid i de tre behandlingsgrupper (intention-to-treat analysis). Behandling med tDCS var bedre end placebo i ugerne 8 og 10 ( $P < 0.001$  i begge tilfælde). Behandling med escitalopram var bedre end tDCS i uge 3 ( $P < 0.001$ ) og 10 ( $P = 0.004$ ).

Selvom studiet er metodologisk vældigt godt udført er der dog mange forhold ved teknikken, som slet ikke kan siges at være afklarede. Fx ved vi ikke med sikkerhed, hvor stærk strømstyrken skal være ved stimulationen ligesom indstillingen af en række andre parametre, incl. det optimale stimulationssted i hjernen, ikke er endeligt afklarede. Vi står derfor i nogenlunde den samme situation som ved rTMS: det virker muligvis – de mest optimistiske siger: sikkert – men der er mange parametre ved stimulationen, som sandsynligvis ikke er

optimeret endnu. Imidlertid er udstyret til tDCS langt billigere, end det der kræves til rTMS.

Der er således god grund til at forske videre i denne noninvasive hjernestimulationsteknik. Der er også god grund til at danske læger ved noget om behandlingsformen, for udstyret kan fås for få hundrede dollars på internettet, så danske patienter vil også begynde at bruge det. For de teknisk interesserede er de elektrokemiske og sikkerhedsmæssige aspekter gennemgået i (2).

## Referencer

- (1) Brunoni AR, Moffa AH, Sampaio-Junior B, Borriore L, Moreno ML, Fernandes RA, Veronezi BP, Nogueira BS, Aparicio LVM, Razza LB, Chamorro R, Tort LC, Fraguas R, Lotufo PA, Gattaz WF, Fregni F, Benseñor IM; ELECT-TDCS Investigators. Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression. *N Engl J Med.* 2017 Jun 29;376(26):2523-2533.
- (2) Antal A et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol.* 2017 Jun 19. pii: S1388-2457(17)30212-2. doi: 10.1016/j.clinph.2017.06.001. [Epub ahead of print]





# FOREBYGGELSE AF PRÆTERM PRÆEKLAMPSI MED ASPIRIN



AF OVERLÆGE, PH.D., FORMAND FOR NFOG, KAREN REINHOLD WØJDEMANN, KIRURGISK AFDELING, BORNHOLMS HOSPITAL

## Baggrund

Præeklamsi er, og har altid været, en af de store udfordringer i obstetrikken. En stor del af vores svangreomsorg er målrettet imod at finde denne potentielt dødelige graviditetskomplikation, og er grunden til, at alle gravide får målt deres BT og undersøgt urinen ved kontroller hos jordemoder, egen læge og obstetriker både i graviditeten, under fødslen og efter fødslen.

I ca. 5 % af alle graviditeter udvikler kvinden præeklamsi, som defineres ved højt BT > 140 mmHg systolisk og/eller > 90 mmHg diastolisk og proteinuri efter uge 20 (Isolerede ødemer anses ikke for at være en del af sygdomskomplekset). Præeklamsi er på verdensplan på top 5 som medvirkende årsag til sygdom og død hos både mødre og nyfødte børn. Selvom der i de sidste 20 år er set en halvering af dødsfald i forbindelse med graviditet og fødsel, døde der i 2015, ifølge WHO 303.000 kvinder af graviditetsrelaterede komplikationer – overvejende blødning, infektion, præeklamsi og illegale aborter. Komplikationer, der langt overvejende kan behandles, og bliver behandlet i vores del af verden. 99 % af disse dødsfald sker da også i lav-indkomstlande, men der er dog fortsat udfordringer både i forhold til mortalitet, men også morbiditet for både mor og barn i Danmark og andre højindkomst lande.

Præeklamsi deles ind i mild og svær præeklamsi afhængig af, om der ses systemiske alvorlige organpåvirkninger hos den gravide. Alvorlige organpåvirkninger kan udvikles over timer, men er som oftest reversible. Hos enkelte ses dog vedvarende hypertension, og hos få påvirket nyrefunktion, der kræver opfølgning i nefrologisk regi efter puerperiet. I sjældne tilfælde udvikler kvinden eklamsi, en livstruende krampetilstand

som ses højst 20 gange om året herhjemme, og som desværre relativt ofte ses efter fødslen, eventuelt efter udskrivelse fra barselsang, og derfor fortsat er ansvarlig for nogle af de sjældne tilfælde af mødredød i Danmark.

Der er en kendt sammenhæng mellem debuttidspunkt af præeklamsi i graviditeten og sværhedsgraden, og de ca. 30 % som debuterer præterm, det vil sige før uge 37+0 tegner sig for ca. halvdelen af de alvorlige tilfælde af svangerskabsforgiftning. Samtidig er præeklamsi den hyppigste enkelt årsag til præterm fødsel og heraf risiko for følger for det nyfødte barn, både i form af øget morbiditet og mortalitet.

At kunne forbygge præeklamsi og specielt præterm præeklamsi har derfor i mange år været genstand for forskning, og allerede i 1979 blev det første studie vedrørende aspirin til forebyggelse af præeklamsi publiceret. Siden har adskillige undersøgelser forsøgt at optimere til hvem, hvornår og hvor meget aspirin der skal anvendes. ASPRE-studiet (1) som er publiceret i sommeren 2017 bringer os et væsentligt skridt videre i forhold til aspirins mulighed som forebyggelse af præterm præeklamsi.

## ASPRE-studiet

ASPRE-studiet: The combined Multimeter Screening and Randomized Patient Treatment with Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention (ASPRE) trial. Et dobbelt-blindet, placebo kontrolleret studie som sammenligner 150 mg Aspirin hver aften (fra graviditetsuge 11-14 til graviditetsuge 36) med placebo til kvinder, der har høj risiko for præterm præeklamsi. Risikovurderingen for præeklamsi er lavet i forbindelse med Nakkefoldsskanningen. Studiet er designet til at teste hypotesen om, at kunne halvere forekomsten af

præterm præeklamsi i behandlingsgruppen sammenlignet med placebo-gruppen. Det er et statistisk solidt studie med grundig redegørelse for styrkeberegning, de undersøgte kvinders karakteristika samt outcome af graviditeterne.

Det primære end-point, som studiet er designet til at undersøge, er forekomsten af præterm præeklamsi, men der redegøres også for andre resultater, som dog ikke kan opnå statistisk signifikans i dette studiedesign. Herudover er der i studiet nøje undersøgt for bivirkninger af behandlingen både i forbindelse med de obstetriske rutine kontroller samt ved tre supplerende telefoninterview i løbet af behandlingsperioden. Det seneste telefoninterview er lagt en måned efter behandlingsophør.

De inkluderede i studiet var singleton gravide med en høj risiko for præterm præeklamsi ud fra risikovurderingen, det vil sige en risiko på  $> 1:100$ . Eksklusionskriterier var, hvis kvinden allerede var i behandling med aspirin eller NSAID, eventuelle kontraindikationer mod indholdsstof eller hvis der var tale om en graviditet med et misdannet foster.

### Deltagere i studiet

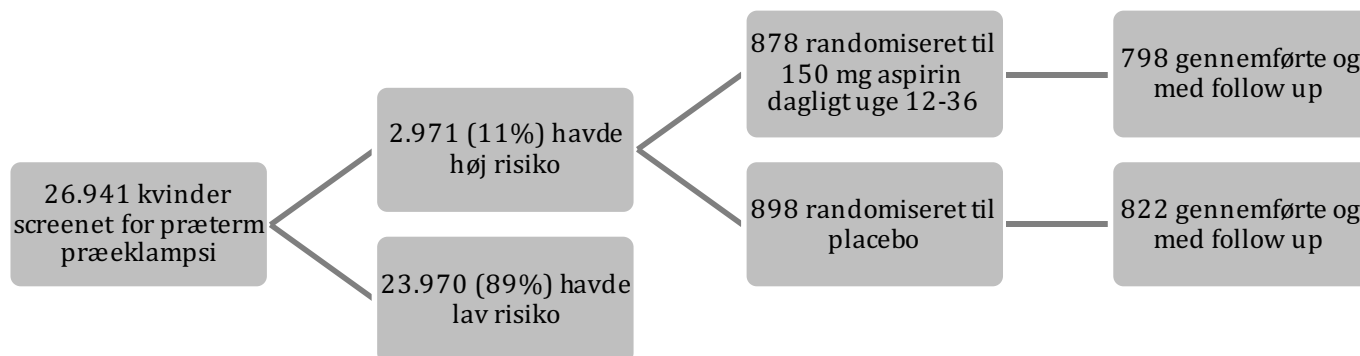
26.941 kvinder fra 13 forskellige fødeafdelinger i 6 forskellige lande (England,

Spanien, Italien, Belgien, Grækenland og Israel) blev screenet for risiko for præterm præeklamsi. Risikovurderingen blev baseret på en tidligere publiceret screeningsmodel fra samme forskergruppe (2). (Figur 1).

- 2.971 (11 %) gravide havde høj risiko for præterm præeklamsi ( $>1:100$ ).
- 332 (11,2 %) blev ekskluderet overvejende fordi de allerede var i behandling med aspirin. 2.641 kunne inkluderes i studiet, og heraf gav 1.776 (67,2 %) samtykke til at indgå i undersøgelsen.
- 878 blev randomiseret til at modtage aspirin og 898 til at modtage placebo. I begge grupper trak henholdsvis 78 og 74 kvinder sig efterfølgende og to var ikke mulige at følge op på.

I alt 798 kvinder i aspirin- og 822 i placebo-behandling indgik derfor i analyserne. Der var forud for studiet lavet en styrkeberegning på, hvor stort studiet skulle være for at man kunne regne med, at resultaterne er signifikante. I henhold til den skulle i alt 1.600 gravide inkluderes, så med 1.620 deltagere i studiet kan vi regne med et virkelig statistisk solidt resultat. (Figur 2).

Der bliver i artiklen gjort rede for at kvinderne i de to lige store grupper er sammenlignelige. Der er tale om en lidt anden gravid population end i Danmark,



Figur 2. Screening, randomisering og follow up i ASPRE-studiet

Figur 1.

## SCREENINGSMODEL

Screeningsmodellen til risikovurderingen for præterm præeklamsi anvender en kombination af materielle karakteristika og biofysiske markører:

### Maternelle karakteristika:

Alder, paritet, race, konceptions-måde, rygning (i graviditeten), højde, vægt.

Anamnestisk: Tidligere præeklamsi (eller præeklamsi hos den gravides mor), kroniske sygdomme hos den gravide: hypertension, diabetes (både 1 og 2), SLE, antiphospholipid syndrom.

### Biofysiske markører:

(Undersøgelserne foregår i forbindelse med nakkefoldsskanningen (uge 11+0 til 13+6))

BT med udregning af MAP (mean arterial pressure).

Ultralydsskanning med måling af flow i Arteria Uterina (PI = Pulsatility Index).

Blodprøver med måling af PAPP-A (Pregnancy associated Plasma Protein-A – som allerede anvendes i screeningen for Downs Syndrom) og PLGF (Placental Growth Factor).

Forhøjet risiko regnes i studiet som en risiko på  $> 1:100$  for præterm præeklamsi.

**Tabel 1.** Maternelle karakteristika – ingen signifikant forskel på grupperne

	Aspirin (n = 798)	Placebo (n = 822)
Gestationsalder v. inkludering (uger)	12,7	12,6
Mors alder (år)	31,5	31,4
BMI	26,7	26,5
Rygning (antal (%))	57 (7,1)	59 (7,2)
Den gravides mor præeklamsi (antal (%))	66 (8,3)	74 (9,0)
<b>Race (antal (%))</b>		
Hvid	528 (66,2)	559 (68,0)
Sort	208 (26,1)	201 (24,5)
Andre	62 (7,7)	62 (7,7)
<b>Konceptions måde (antal (%))</b>		
Naturlig	747 (93,6)	779 (94,8)
<b>Medicinske lidelser (antal (%))</b>		
Kronisk hypertension	49 (6,1)	61 (7,4)
SLE	3 (0,4)	1 (0,1)
Antiphospholipid syndrom	2 (0,3)	2 (0,2)
Diabetes mellitus type 1	7 (0,9)	2 (0,2)
Diabetes mellitus type 2	8 (1,0)	8 (1,0)
<b>Obstetrisk historie (antal (%))</b>		
Nullipara	547 (68,5)	543 (66,1)
Multipara uden tidligere præeklamsi	164 (20,6)	195 (23,7)
Multipara med tidligere præeklamsi	87 (10,9)	84 (10,2)

således er racen hos ca. 25 % sort. Det er kendt, at prævalensen af præeklamsi er højere hos sorte end hos hvide, og det er derfor ikke overraskende, at de er overrepræsenterede i denne højrisiko population, men det er også et udtryk for en anderledes racesammensætning end blandt danske gravide. Andelen af gravide efter fertilitetsbehandling på 5-6 % er til gengæld en anelse lavere end de ca. 8 % vi ser i en dansk gravid-population. De øvrige maternelle karakteristika afviger ikke væsentligt fra en typisk dansk population. (Tabel 1).

## Resultater

Studiets primære outcome, andelen af gravide, der udviklede præterm præeklamsi, viste en signifikant forskel i de to grupper. Sygdommen forekom hos 13 ud af 798 deltagere (1,6 %) i aspirin-gruppen og hos 35 af 822 (4,3 %) i placebo-gruppen. Der blev altså fundet en nedsat risiko med en odds ratio hos de medicinerede på 0,38 (0,2-0,74 (95

% CI);  $p=0,004$ ) for at udvikle præterm præeklamsi.

Selv om der, som det fremgår af tabel 2, i mange af studiets sekundære outcomes både hos mødre og børn, var tendens til bedre resultater i aspirin-gruppen sammenlignet med placebo, var ingen af disse signifikante. Til afklaring af de spørgsmål kræves større studier end dette.

Med hensyn til bivirkninger fandt man 1,6 % i aspirin-gruppen og 3,2 % i placebo-gruppen med alvorlige bivirkninger; og henholdsvis 25,9 % og 25,5 % med lettere bivirkninger. Heller ikke her nogen signifikant forskel.

## Konsekvenser for danske gravide

Den nuværende praksis i Danmark i forhold til profylaktisk aspirin har overvejende været baseret på kvindens anamnese eksempelvis sjældne, udvalgte kroniske medicinske lidelser, og specielt om hun tidligere har haft svær præeklamsi. Det er yderst sjældent, at

førstegangsfødende med disse retningslinjer kommer i profylaktisk behandling. I dette studie udgør de førstegangsfødende godt 2/3 af højrisikogruppen, hvor aspirin signifikant kan reducere risikoen for præterm præeklamsi.

I DSOGs (Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi) retningslinjer vedrørende præeklamsi, fra januar 2017, anbefales 100 mg aspirin til natten til ovenfor nævnte udvalgte risikogrupper med opstart tidligt i graviditeten helst inden uge 16+0 og indtil uge 37+0. Der er planlagt en revision af disse retningslinjer ved det årlige møde for obstetrikere i januar 2018, blandt andet fordi man afventer resultater fra nærværende studie.

På grund af de overbevisende resultater i dette studie – må man regne med en diskussion om, hvorvidt vi fremadrettet skal lægge op til en risikovurdering af alle vores gravide i forhold til præterm præeklamsi. Hvis en risikovurdering indføres, vil det medføre tilbud om forebyggelse til i

Tabel 2. Udvalgte resultater fra ASPRE-studiet – primært, sekundære og neonatale outcomes

	Aspirin (n = 798)	Placebo (n = 822)	Odds Ratio (95%* eller 99% CI)
<b>Primært outcome (antal (%))</b>			
Præeklamsi før 37 uger	13 (1,6)	35 (4,3)	0,38 (0,20-0,74) *
<b>Sekundære outcome Abnormt udfald før uge 34 (antal (%))</b>			
Alle	32 (4,0)	53 (6,4)	0,62 (0,34-1,14)
Præeklamsi	3 (0,4)	15 (1,8)	0,18 (0,03-1,03)
Dødfødsel+senabort (-præeklamsi)	14 (1,8)	19 (2,3)	0,78 (0,31-1,95)
Abruptio placentae (-præeklamsi)	1 (0,1)	3 (0,4)	0,36 (0,02-7,14)
Præterm fødsel (-præeklamsi)	12 (1,5)	12 (1,5)	1,07 (0,37-3,10)
<b>Sekundære outcome Abnormt udfald før uge 37 (antal (%))</b>			
Alle	79 (9,9)	116 (14,1)	0,69 (0,46-1,03)
Dødfødsel+senabort (-præeklamsi)	14 (1,8)	19 (2,3)	0,78 (0,31-1,95)
Abruptio placentae (-præeklamsi)	2 (0,3)	4 (0,5)	0,52 (0,06-4,91)
Præterm fødsel (-præeklamsi)	40 (5,0)	49 (6,0)	0,83 (0,47-1,47)
<b>Neonatale outcome (antal (%))</b>			
Dødfødsler og neonatale døde	8 (1,0)	14 (1,7)	0,59 (0,19-1,85)
+ senaborter	19 (2,4)	26 (3,2)	0,76 (0,35-1,68)
Død eller komplikationer	32 (4,0)	48 (5,8)	0,69 (0,37-1,27)
<b>Lav fødselsvægt (%)</b>			
< 3 percentilen	7,3	7,8	0,92 (0,57-1,51)
< 5 percentilen	10,4	11,9	0,86 (0,57-1,30)
< 10 percentilen	18,9	23,2	0,77 (0,56 -1,06)

størrelsesordenen 10 % af de gravide, herunder helt nye risikogrupper i forhold til den nuværende praksis. Specielt vil de førstegangsfødende, der jo som udgangspunkt generelt har en højere risiko for at udvikle præeklamsi, ved en sådan screening som noget nyt blive tilgodeset. En screening kan naturligvis ikke indføres uden der også tages stilling til de ressourcemæssige spørgsmål i forhold til ekstra blodprøve, skanning og rådgivning.

## Referencer

- DL. Rolnik, D. Wright, L. Poon, N. O'Gorman, A. Syngelaki, C. Matallana, R. Akolekar, S. Cicero, D Janga, M Singh, FS. Molina, N. Persico, JC. Jani, W. Placencia, G. Papaioannou, K. Tenenbaum-Havish, H. Meiri, S. Gizurarson, K. Maclagan, KH. Nicolaides. N Engl J Med 2017; 377:613-622
- R. Akolekar, A.Syngelaki, L. Poon, D. Wright, KH Nicolaides. Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers. Fetal Diagn Ther 2013; 33:8-15

*DSOGs danske retningslinjer vedrørende hypertension og præeklamsi (2017):*

<https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/5912086cebbd1a468e39bc00/1494354034555/Pr%C3%BCA6eklamsi+guideline+2017.pdf>



Læs Lægemagasinet på nettet  
[www.laegemagasinet.dk](http://www.laegemagasinet.dk)



AF GYNÆKOLOG  
CHRISTINE FELDING

*"Pink Viagra" er på vej til Danmark. En ny P-pille er endelig tæt på at blive lanceret.*

*Nyt fra Rationel Farmakoterapi viser voldsom stigning i seksuelt overførte infektioner.*

*Min kollega Overlæge Karen Reinhold Wøjdemann skriver om præterm præeklamsi, se andetsteds i magasinet.*



### Ny medicin

**Ovaleap®** fra firmaet Teva  
Ovaleap® indeholder follitropin alfa til brug ved insemination og IVF-behandling. Pennen er meget brugervenlig og ampullerne indeholder 300, 450 og 900 IE.

### Forsinket lancering

**Yana®** fra firmaet Bio4You  
Yana er en ny p-pille indeholdende ethinyløstradiol og dienogest. Yana skulle have været lanceret i august, men kommer nok først omkring 1. oktober. Mere herom i næste spalte.

### Highlights fra Dagens Medicin

- 1000 kvinder over 100 år bliver indkaldt til HPV-test!
- Udbud af HPV-vaccine har kun en mulig vinder: Gardasil 9.
- P-piller kan reducere risikoen for leddegigt

### Orientering

#### Nyt fra IRF – nu på SST's hjemmeside

"Seksuelt overførte infektioner. Udredning og behandling" af Kristina Melbardis Jørgensen og Helle Kiellberg Larsen, begge fra dermato-venerologisk afd. Bispebjerg Hospital.

Siden 2004 er der sket en kraftig stigning i veneriske sygdomme: Gonoré, chlamydia og syfilis. Se Figur 1.

Artiklen giver en fin oversigt i udredning og behandling af disse sygdomme. Hele artiklen kan læses på:

<https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedstidende/2017/rationel-farmakoterapi-5.-2017/seksuelt-overførte-infektioner-udredning-og-behandling>

### Egenbetaling til barn nr. 2?

Regionerne prøver nu igen at gennemføre egenbetaling til udredning og behandling af barn nr. 2. DSOG og DFKO har indgivet fælles protest. Herefter har region Hovedstaden trukket deres beslutning tilbage. I skrivende stund vides ikke, hvad resten af regionerne beslutter.

### Medicin i restordre

**Testim®** fra firmaet Ferring  
Testim® er gel indeholdende testosteron 50 mg/dosis til behandling af lavt testosteronniveau hos mænd. Præparatet er i restordre.

**Testogel®** fra firmaet Bayer  
Testogel® er gel indeholdende testosteron 50 mg/dosis til behandling af lavt testosteronniveau hos mænd. Præparatet er i restordre.

I mellemtiden kan bruges Nebido®-inj fra firmaet Bayer eller Tostran® fra firmaet Kyowa Kirin.

**Vivelle Dot®** fra firmaet Novartis  
Vivelle Dot® østrogenplastre findes i 5 styrker; 25, 37,5, 50, 75 og 100 µg østradiol.

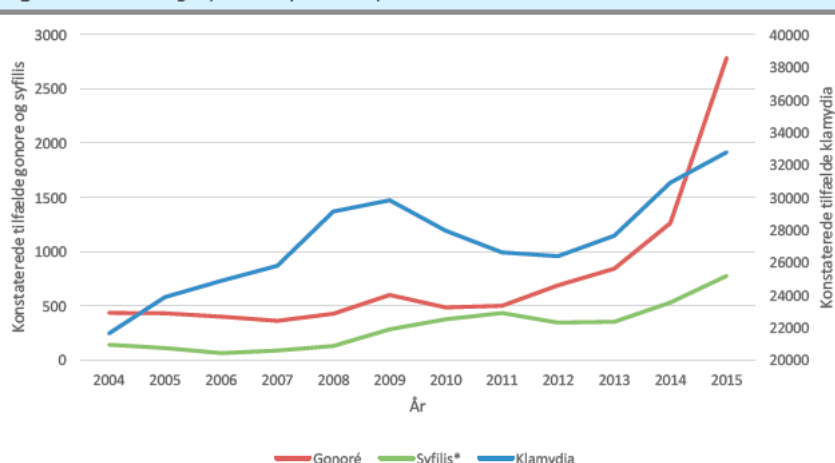
P.t. er kun plastret på 25 µg tilgængeligt, de andre er i skiftende restordre indtil engang til efteråret.

**Colifoam®** fra firmaet Meda  
Colifoam® rektalskum indeholder 100 mg hydrocortisonacetat pr dosis. Præparatet er i restordre og forventes først tilbage sommeren 2018.

I mellemtiden kan **Salofalk®** fra firmaet Vifor Pharma bruges  
Salofalk® rektalskum indeholder 1 g mesalazin pr dosis.

Fortsættes side 32

**Figur 1.** Udvikling i påviste positive prøver.



Vedrørende data og disses baggrund: se venligst den fulde artikel på IRF's hjemmeside.

Han klagede til sin ven over, hvor kedeligt samlivet med konen var blevet, og vennen sagde:

Du skal bare gøre som jeg. Stop det monotone og prøv at lege læge i en time. Det plejer jeg at gøre.

Tja, det virker som en god idé. Men hvordan får du hende til at vente en hel time?

Ikke noget problem. Jeg lader hende sidde i venteværelset i 55 minutter.

## Udgået medicin

**Catapresan®** fra firmaet Boehringer-Ingelheim  
Catapresan® indeholder 25 µg clonidinhydroklorid og har været brugt som erstatning af hormoner til behandling af hedeture (med begrænset succes). Præparatet er udgået.

**Contrelle Activgard** tidligere fra firmaet Codan Deha  
Contrelle Activgard er en device til at afhjælpe stressinkontinens. Vi afventer hvem der fortsat vil markedsføre produktet.  
Indtil videre kan en tampon bruges som erstatning.

**Pergotime®** fra firmaet Merck-Serono  
Pergotime® indeholdende 50 mg clomiphencitrat, afregistreres p.g.a. kvalitetsmæssige problemer.

Fremover vil Clomid® med samme indhold sælges af firmaet Specific Pharma. Det kræver dog ansøgning om udleveringstilladelse i lægemiddelstyrelsen: <http://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/udleveringstilladelser/mennesker>

# KÆDERNE KOMMER – MÅSKE OGSÅ TIL ALMEN PRAKSIS

Praksissektoren undergår i disse år store forandringer. På den ene side er kravene til klinikejere i primærsektoren stadig stigende i form af øget styring og kontrol. På den anden side er det tydeligt, at primærsektoren er blevet attraktiv for pengestærke kæder at investere i, idet det er sikkerhed for et godt afkast. Der er store ændringer på vej, og ingen kender endnu ændringers omfang eller kædernes betydning for den enkelte klinikejer.

## Kæder har indtaget tandlægebranchen

For bare få år siden var det at sælge en tandlægeklinik helt klart købers marked, og flere steder i landet en ret svær opgave. Men i løbet af de seneste par år har flere store kæder og investorer i form af pengestærke erhvervsfolk og

kapitalfonde postede millioner af kroner i opkøb af tandlægeklinikker. Tandlægeklinikker er blevet en særdeles attraktiv handelsvare. Spørgsmålet er, om kædedannelse er et isoleret fænomen for tandlæger, eller om tendensen også breder sig til den øvrige praksissektor, herunder almen praksis.

## En sikker investering

Der er ingen tvivl om, at når tandlægeklinikker er blevet et interessant investeringsobjekt for danske såvel som udenlandske investorer, skyldes det især, at branchen er en spændende investering. Hertil kommer, at der er gode muligheder for at optimere driften i mange



AF CHEFSPECIALIST ANNETTE PLESNER  
STEENSTRUP, NYKREDIT

klinikker. Endelig står branchen generelt overfor et generationsskifte, idet de store efterkrigs-generationer kommer tættere og tættere på pensionen. Der er således mange klinikejere, der ser muligheden for at få solgt klinikken nu – til en god pris.

## De store kæder

De store spillere på tandlægemarkedet<sup>1</sup> er især

- *Tandlægen.dk* med erhvervsmanden Henrik Kølle i spidsen, der bare i 2017 har opkøbt over 25 klinikker. Tandlægen.dk forventer en milliardomsætning alene i 2017.
- *Dentist.dk*, hvor stifter og direktør, tandlæge Mikkel Ro Larsen, ejer majoriteten af selskabet. En sammenslutning af samejede tandlæger, der i dag er på små 20 klinikker.
- *GodtSmil* med kapitalfonden Maj Invest som medejer opkøber klinikker med høj fart.
- *dinTandlæge* blev etableret i 2004 som et frivilligt samarbejde mellem en lang række klinikker
- Den hollandske kæde *DentConnect* er i fuld gang med at opkøbe klinikker og dermed etablerer sig på det danske markedet.
- Seneste i 2017 har kæden *ORIS* meldt sin ankomst. *ORIS* Tandlægerne er en sammenslutning af tandlæger med Søren Bach som investor.

## Kæder og almen praksis

Det går som sagt stærkt hos tandlægerne. Men kan tendensen til kædedannelse ses som et isoleret fænomen hos tandlægerne? Det er næppe tilfældet. En ændring i Sundhedsloven gør det nu muligt for en læge at erhverve op til seks ydernumre. For få uger siden kom Lægeforeningen<sup>2</sup> også med en markant udmelding, hvor de advarer om, at kapital-

fonde og pengestærke firmaer nu også indtager almen praksis. Det er tydeligt, at Lægeforeningen har fulgt udviklingen på tandlægeområdet og udviser bekymring for, om tendensen skal brede sig til almen praksis. Og bekymringen er forståelig, idet Danske Regioner i stadig større grad efterlyser alternative modeller til at løse udfordringen med lægemangel i flere områder af Danmark. Spørgsmålet er, om kæder kan være med til at løse dette problem.

## En bekvem model for almen praksis

Falck Healthcare har allerede en model klar, idet de har etableret et samarbejde med en praktiserende læge, der ejer fire ydernumre, hvor lægen er ansvarlige for det lægelige arbejde, og hvor Falck Healthcare sørger for resten.

Der er ingen tvivl om, at Falcks model kan appellere til en del praktiserende læger. Et af argumenterne for at indgå i et kædesamarbejde er netop et ønske om at blive aflastet. Det er især de stigende krav fra offentlige myndigheder, der betyder øget administrativt arbejde. Men også kravet fra ansatte, der ønsker klare mål, udvikling og opfølgning er med til at trække klinikejernes ressourcer væk fra det essentielle – behandling af patienter. Et ønske, som kæderne opfylder til fulde.

Og her ligner læger og tandlæger nok hinanden, idet deres ønske om at drive klinik er drevet af et ønske om, at være "herre i eget hus" koblet med et stort ønske om at gøre en forskel – for patienterne.

## Kæderne kommer

De har indtaget tandlægebranchen, almen praksis er begyndt at se konturerne af, at professionelle med en stærk kapital i ryggen viser interesse for praksis.

Men hvad det kommer til at betyde for sektoren som helhed, for den praktiserende læge og ikke mindst prisudviklingen er for tidligt at spå om. I Englang fyldte kæderne ca. 25% af markedet – et større dansk revisionsfirma hævder, at kædeandelen bliver langt større i Danmark – og mener, at hver anden praksis i løbet af en årrække vil være ejet af en kæde. Kun fremtiden vil vise, hvem der får ret og ikke mindst, hvad det kommer til at betyde for den enkelte læge.

## Referencer

1. Jf. Tandlægebladet 2016/120/nr.11
2. Jf. Ugeskriftet.dk/24. august 2017

## FAKTA

I Nykredit har vi specialiseret os i helhedsrådgivning på tværs af privat og erhverv målrettet praktiserende læger. Vores rådgivere, der alene sidder med klinikejere i porteføljen, har stor indsigt i og forståelse for hverdagen og dens forretningsmæssige udfordringer, fx når det gælder patientgrundlag, praksistype, ydelser, personale m.m. men også når det gælder din privatøkonomi og behov for formuerådgivning.