

Forbedret helserelevanter livskvalitet ved kombinert geriatrisk vurdering og legemiddelgjennomgang

Rita Romskaug et al.

Effect of Clinical Geriatric Assessments and Collaborative Medication Reviews by Geriatrician and Family Physician for Improving Health-Related Quality of Life in Home-Dwelling Older Patients Receiving Polypharmacy: A Cluster Randomized Clinical Trial.

JAMA Internal Medicine

Abstract: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=31617562>

Artikkelsammendrag

Polyfarmasi og uhensiktsmessig legemiddelbruk hos eldre vekker økende bekymring. Samtidig har eldre ofte mange sykdommer der medikamentell behandling kan være nyttig. Det finnes få evidensbaserte rutiner for å optimalisere legemiddelbehandlingen hos eldre, slik at risikoen for bivirkninger reduseres samtidig som pasientene sikres legemidler de har nytte av.

Dette var en klyngerandomisert, kontrollert, enkelt-blindet studie der intervensjonen var en legemiddelgjennomgang foretatt i fellesskap mellom geriater og fastlege, forutgått av geriaterens kliniske undersøkelse av pasientene. Deltakerne var 70 år eller eldre, hjemmeboende og brukte sju eller flere daglige legemidler. Primært endepunkt var skåre på instrumentet 15D for helserelevanter livskvalitet. Alle effektmål ble samlet inn av en prosjektmedarbeider som var blindet for randomiseringsgruppe.

Ved planlagt oppfølging etter 16 uker var det en statistisk signifikant og klinisk betydelig forskjell i intervensjonsgruppens favør. Også flere av de sekundære endepunktene (bl.a. fysisk funksjon og kognisjon) slo ut i intervensjonsgruppens favør.

Studien gir praktisk nyttig evidens for hvordan man kan rigge til virksom samhandling mellom fastlege og sykehusspesialist for å optimalisere legemiddelbehandlingen for eldre med betydelig multisykelighet og kompliserte legemiddelregimer.

Komiteens begrunnelse:

Dette er et svært godt forskningsarbeid med stor nyhetsverdi og gjennomslagskraft innen fagområdet geriatri, og det gir verdifull kunnskap i aksene mellom spesialisthelsetjeneste og allmennmedisin. Arbeidet har stor faglig nyhetsverdi og vil kunne få klinisk betydning for uhensiktsmessig legemiddelbruk hos eldre. Studien fokuserer på det å finne evidensbaserte rutiner for å optimalisere legemiddelbehandling hos eldre slik at risikoen for bivirkninger reduseres samtidig som pasienter sikres legemidler de har nytte av.

Forfattere: Rita Romskaug, Eva Skovlund, Jørund Straand, Espen Molden, Hege Kersten, Kaisu H. Pitkala, Christofer Lundqvist, Torgeir B. Wyller

Akselererte protoner kan erstatte fotoner og forbedre effektiviteten av fotodynamisk terapi

Mantas Grigalavicius et al.

Proton-dynamic therapy following photosensitizer activation by accelerated protons demonstrated through fluorescence and singlet oxygen production.

Nature Communications

Abstract: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=31484929>

Artikkelsammendrag

Fotodynamisk terapi (PDT) er en effektiv målrettet behandlingsstrategi basert på fotosensibiliserende legemidler og lys som aktiverer disse legemidlene. Lyset har imidlertid en begrenset rekkevidde i vev, og effekten synker eksponentielt med lengden lyset har penetrert i vevet. Maksimal terapeutisk rekkevidde av PDT er ca. 1,5 cm inn i vev. Protonene i protonterapi kan penetrere mye dypere i vev enn lys, og posisjonering av effekten bestemmes av energien i de innkommende partiklene som tilslutt i hovedsak avleveres i Bragg-toppen (Bragg peak). I denne artikkelen vises det for første gang at protoner kan aktivere fotosensibiliserende legemidler som benyttes i PDT og indukere de samme effektene (fluorescens, dannelse av reaktive oksygenforbindelser (singlett oksygen) og celledød). Denne effekten kan ha en meget stor betydning for behandling av kreftformer som er relevante for protonterapi, slik som glioblastom. De fotosensibiliserende forbindelsene akkumulerer meget spesifikt i glioblastomer, typisk 30:1 relativt til normalhjerne, og ved aktivering med protoner kan man nå dyptliggende svulster ikke-invasivt. Dette forventes å resultere i en meget spesifikk behandling pga. spesifisiteten til de fotosensibiliserende forbindelsene. PDT av glioblastom under kirurgi resulterer i behandlingseffekt, men kan ikke nå de dyptliggende tumorcellene 2-3 cm fra reseksjonsflaten. Proton-dynamisk terapi kan løse begrensningen med lyspenetrasjon i vev ved PDT-behandling og øke spesifisiteten og effektiviteten av proton-terapi. Dette kan ha stor betydning for fremtidig behandlingseffekt av protonterapi.

Komiteens begrunnelse:

Dette er et tidsriktig og originalt forskningsarbeid med høy kvalitet, faglig nyhetsverdi og innovasjonsgrad. Det beskriver viktige funn som kan få stor betydning i framtidig kreftbehandling ved at man viser at fotosensibiliserende legemidler (dvs. legemidler som skal gjøre kreftceller sensitive for lys) også kan aktiveres med protoner. Protonene penetrerer dypere i vev enn lys og gir dermed mulighet for en målrettet behandling som øker spesifisiteten og effektiviteten ved fotodynamisk terapi.

Forfattere: M. Grigalavicius, M. Mastrangelopoulou, K. Berg, D. Arous, M. Ménard, T. Raabe-Henriksen, E. Brondz, S. Siem, A. Görgen, N.F.J. Edin, E. Malinen & T.A. Theodossiou

Hjernens aldring påvirkes av gener og ulike hjernesykdommer

Tobias Kaufmann et al.

Common brain disorders are associated with heritable patterns of apparent aging of the brain.

Nature Neuroscience

Abstract: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=31848485>

Artikkelsammendrag

Alle hjerner gjennomgår betydelige forandringer gjennom livet. Hvor raskt disse endringene skjer varierer i stor grad både mellom personer og mellom ulike deler av hjernen. En bedre forståelse av hvordan vårt arveanlegg og ulike sykdommer påvirker hjernens aldring er viktig. Ved å kombinere hjerneavbildningsdata (MRI) fra over 45 000 personer brukte forskere fra NORMENT (OUS) sammen med nasjonale og internasjonale samarbeidspartnere maskinlæring («kunstig intelligens») for å trene opp datamaskiner til automatisk å kjenne igjen normale aldringsmønstre i hjernen. På denne måten kunne forskerne beregne hjernens alder for hver deltaker i studien og sammenligne denne med personens kronologiske alder.

Resultatene viste at pasienter med ulike hjernesykdommer som demens, multippel sklerose og alvorlige psykiske lidelser som schizofreni, i gjennomsnitt viste høyere hjernealder sammenlignet med friske kontroller. Ved å analysere DNA fra over 20 000 deltakere viste forskerne at differansen mellom hjernealder og kronologisk alder er arvelig, og at forskjeller i arveanlegget mellom deltakerne kunne forklare opptil 25 % av variasjonen i hjernealder. Videre viste analysene at noen gener som er assosiert med økt risiko for enkelte hjernesykdommer også var knyttet til økt hjernealder hos friske deltakere.

Studien bidrar til en bedre forståelse av de ulike retningene hjernen kan ta gjennom livsløpet. Aldringsmønstrene hos pasientene med alvorlige nevrologiske og psykiatriske lidelser og de genetiske assosiasjonene hos friske personer danner i fellesskap grunnlag for nye hypoteser og videre forskning på hjernen.

Komiteens begrunnelse:

Dette er et stort populasjonsbasert arbeid av høy kvalitet som beskriver viktige funn i forhold til aldring av hjernen. Man analyserer omfattende MR-data (magnetresonanstomografi) av hjernen både for personer med ulike diagnoser og for friske personer. Studiene viser at utvikling av ulike vanlige hjernesykdommer som demens, multippel sklerose og schizofreni er forbundet med arvelig aldring av hjernen - sammenlignet med friske. Dette arbeidet danner basis for nye problemstillinger, inkludert mulighet for utprøving av nye behandlingsformer.

Forfattere: Tobias Kaufmann, Dennis van der Meer, Nhat Trung Doan, Emanuel Schwarz, Martina J. Lund, Ingrid Agartz, Dag Alnæs, Deanna M. Barch, Ramona Baur-Streubel, Alessandro Bertolino, Francesco Bettella, Mona K. Beyer, Erlend Bøen, Stefan Borgwardt, Christine L. Brandt, Jan Buitelaar, Elisabeth G. Celius, Simon Cervenka, Annette Conzelmann,

Aldo Córdova-Palomera, Anders M. Dale, Dominique J. F. de Quervain, Pasquale Di Carlo, Srdjan Djurovic, Erlend S. Dørum, Sarah Eisenacher, Torbjørn Elvsåshagen, Thomas Espeseth, Helena Fatouros-Bergman, Lena Flyckt, Barbara Franke, Oleksandr Frei, Beathe Haatveit, Asta K. Håberg, Hanne F. Harbo, Catharina A. Hartman, Dirk Heslenfeld, Pieter J. Hoekstra, Einar A. Høgestøl, Terry L. Jernigan, Rune Jonassen, Erik G. Jönsson, Karolinska Schizophrenia Project (KaSP), Peter Kirsch, Iwona Kłoszewska, Knut K. Kolskår, Nils Inge Landrø, Stephanie Le Hellard, Klaus-Peter Lesch, Simon Lovestone, Arvid Lundervold, Astri J. Lundervold, Luigi A. Maglanoc, Ulrik F. Malt, Patrizia Mecocci, Ingrid Melle, Andreas Meyer-Lindenberg, Torgeir Moberget, Linn B. Norbom, Jan Egil Nordvik, Lars Nyberg, Jaap Oosterlaan, Marco Papalino, Andreas Papassotiropoulos, Paul Pauli, Giulio Pergola, Karin Persson, Geneviève Richard, Jaroslav Rokicki, Anne-Marthe Sanders, Geir Selbæk, Alexey A. Shadrin, Olav B. Smeland, Hilkkka Soininen, Piotr Sowa, Vidar M. Steen, Magda Tsolaki, Kristine M. Ulrichsen, Bruno Vellas, Lei Wang, Eric Westman, Georg C. Ziegler, Mathias Zink, Ole A. Andreassen and Lars T. Westlye

Evaluering av antibiotikabruk i behandling av kroniske rygg smerter

Lars Christian H Bråten et al.

Efficacy of antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and Modic changes (the AIM study): double blind, randomised, placebo controlled, multicentre trial.

Nature Medicine

Abstract: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=31619437>

Artikkelsammendrag

Korsrygg smerter er vanligste årsak til funksjonstap og sykmelding, men dagens anbefalte behandling har kun liten eller moderat effekt. Ett forsøk på å finne mer effektive behandlingsalternativer er å identifisere subgrupper med potensielt større behandlingseffekt, og et forslag til en slik subgruppe er pasienter med forandringer i vertebra utgående fra endeplaten som er synlig på MR, kalt Modic-forandringer. En teori om årsaken til Modic-forandringer er at det skyldes en lavgradig infeksjon i intervertebraldisken med *C.acnes* (tidligere kalt *Propionibacterium acnes*). En randomisert studie fra Danmark publisert i 2013 konkluderte med at 3 måneders per oral behandling med amoxicillin-klavulansyre ga markant bedring som langt oversteg effekten av dagens praksis. Dette medførte bruk av antibiotika til pasienter med uspesifikke korsrygg smerter. Internasjonalt var det et bredt ønske om at funnene måtte etterprøves i nye studier før man kunne endre internasjonale behandlingsretningslinjer og anbefale antibiotikabehandling til denne pasientgruppen. Dette var bakgrunnen for AIM-studien, en randomisert placebo-kontrollert dobbelt-blindet studie ved seks sykehus i Norge, utgått fra OUS. Studien inkluderte 180 pasienter med langvarige korsrygg smerter og Modic-forandringer som ble randomisert til tre måneders per oral behandling med 750 mg amoxicillin eller placebo tre ganger daglig. De observerte forskjellene mellom gruppene ett år etter inklusjon (primært endepunkt), var langt mindre enn den predefinerte grensen for en klinisk relevant forskjell. Studien konkluderte med at tre måneders behandling med per oral amoxicillin ikke medførte klinisk relevant effekt for pasienter med kroniske korsrygg smerter og Modic-forandringer, og at antibiotika ikke kan anbefales for pasientgruppen. Studien er den første som etterprøver de danske resultatene fra 2013 og den utfordrer hypotesen om en lavgradig infeksjon som underliggende årsak for pasientenes smerter. Publikasjonen har fått stor nasjonal og internasjonal oppmerksomhet, særlig i lys av hvor vanlig korsrygg smerter er og vår tids økende trussel for antibiotikaresistens. Studiens resultater vil forhåpentligvis bidra til at antibiotikabehandling minimeres ved uspesifikke korsrygg smerter. Resultatene gir også grunnlag for å undersøke andre hypoteser og behandlingsformer for pasientgruppen, noe forskergruppen som står bak studien nå er i gang med.

Komiteens begrunnelse:

Dette er et viktig forskningsarbeid med stor faglig nyhetsverdi som har skapt oppmerksomhet nasjonalt og internasjonalt for sine funn. Studien bidrar til å avklare om antibiotika er nyttig

ved uspesifikke rygg smerter, og den utfordrer dagens behandlingsstrategi og tidligere funn som tar utgangspunkt i at pasientens smerter kan skyldes en lavgradig infeksjon. Studien finner ingen effekt av slik behandling og bidrar dermed til å avklare en viktig problemstilling og gjør at man kan redusere unødvendig antibiotika bruk og kommer videre med å identifisere nye alternative behandlingsmåter for denne type sykdom.

Forfattere: Lars Christian Haugli Bråten, Mads Peder Rolfsen, Ansgar Espeland, Monica Wigemyr, Jörg Aßmus, Anne Froholdt, Anne Julsrud Haugen, Gunn Hege Marchand, Per Martin Kristoffersen, Olav Lutro, Sigrun Randen, Maja Wilhelmsen, Bendik Slagsvold Winsvold, Thomas Istvan Kadar, Thor Einar Holmgard, Maria Dehli Vigeland, Nils Vetti, Øystein Petter Nygaard, Benedicte Alexandra Lie, Christian Hellum, Audny Anke, Margreth Grotle, Elina Iordanova Schistad, Jan Sture Skouen, Lars Grøvle, Jens Ivar Brox, John-Anker Zwart, Kjersti Storheim, on behalf of the AIM study group

Familiemedlemmer til pasienter med arytmogen kardiomyopati (AC) har høy forekomst av sykdom og høy risiko for livstruende arytmier.

Monica Chivulescu, et al.

High penetrance and similar disease progression in probands and family members with arrhythmogenic cardiomyopathy.

European Heart Journal

Abstract: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=31504415>

Artikkelsammendrag

Vi har funnet at familiemedlemmer til pasienter med arytmogen kardiomyopati (AC) har høy forekomst av sykdom når de oppdages og at deres sykdomsprogresjon og risiko for livstruende arytmier er like stor som indekspatientenes.

AC er en arvelig hjertemuskelsykdom og en av de viktigste årsaker til plutselig hjertedød hos unge. Hjertestans rammer ofte tidligere asymptomatiske og antatt friske mennesker i forbindelse med fysisk aktivitet. Når en pasient rammes av sykdommen (indeks-pasient), blir familiemedlemmene genetisk testet for den påviste genfeilen.

Vi undersøkte 68 AC indeks-pasienter og deres 76 genetisk positive familiemedlemmer. Vi fulgte dem i 7 år med hjerteultral lyd, hjerte-MR og EKG-registreringer.

Vi fant at halvparten av familiemedlemmene hadde tegn på sykdom ved den genetiske diagnosen og i tillegg utviklet halvparten av dem som var friske ved genetisk diagnose sykdomstegn i løpet av oppfølgingstiden. Derfor var både sykdomsprevalensen og insidensen overraskende høye hos en antatt frisk gruppe. Videre viste oppfølgingen at sykdomsprogresjonen hos familiemedlemmene var like rask som hos indeks-pasientene. Sykdomsprogresjon var knyttet til høyere forekomst av livstruende hjerterytmier. Resultatene viser at genpositive familiemedlemmene bør undersøkes fortløpende og like ofte som indeks AC-pasientene. Utviklingen av strukturelle forandringer på hjertet i løpet av oppfølgingen indikerer høy risiko for livstruende arytmier og må føre til vurdering for livreddende behandling med implanterbar hjertestarter.

Komiteens begrunnelse:

Dette forskningsarbeidet har stor nyhetsverdi og gjennomslagskraft internasjonalt. Studien har stor klinisk implikasjon for pasienter med arvelig hjertemuskelsykdom (arytmogen kardiomyopati) som årsak til plutselig hjertedød hos unge. Genetisk testing av familiemedlemmer viser høy risiko for alvorlige hjerterytmeforstyrrelser også hos de som ikke har fått andre tegn på sykdommen. Funnene gjør at man kan implantere hjertestartere hos predisponerte individer og dermed unngå plutselig hjertedød. Dette gjør at denne studien har stor nytteverdi både for samfunnet og for den enkelte pasient der man kan ha en livreddende intervensjon.

Forfattere: Monica Chivulescu, Øyvind H. Lie, Bogdan A. Popescu, Helge Skulstad, Thor Edvardsen, Ruxandra O. Jurcut, and Kristina H. Haugaa

Betydning av interstitiell lungesykdom for pasienter med systemisk sklerose.

Anna-Maria Hoffmann-Vold et al.

Tracking Impact of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis in a Complete Nationwide Cohort.

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine

Abstract: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=31310156>

Artikkelsammendrag

Interstitiell lungesykdom (ILD) er en stor utfordring for pasienter med systemisk sklerose (SSc), men det finnes ingen presise, befolkningsbaserte data som kartlegger hele omfanget av ILD ved SSc, noe som begrenser mulighetene for å utvikle presise screeningsalgoritmer og behandlingsstrategier. Hensikten med denne studien var å evaluere effekten av ILD i en unik, landsdekkende, populasjonsbasert SSc-kohort (Nor-SSc), inkludert alle 815 pasienter med SSc bosatt i Norge fra 2000 til 2012. Det ble utført lungefunksjonstester ved baseline og oppfølging, og samtidig ble andelen lungefibrose kvantitert ved hjelp av høyoppløselige CT-skanninger (HRCT). Overlevelsesdata ble samlet i 5 år eller mer, etter inklusjonslutt. Ved baseline hadde 50 % av forsøkspersonene med SSc ILD, og 46 % viste lungefunksjonsfall i samsvar med ILD-progresjonen over observasjonsperioden. Dødeligheten korrelerte med omfanget av lungefibrose, da standardisert dødelighetsratio (SMR) økte fra 2,2 uten fibrose til 8,0 med mer enn 25 % fibrose. Studien viser en klar sammenheng mellom tilstedeværelse av ILD ved baseline og utfallet av SSc. Selv den rene tilstedeværelsen av ILD ved SSc, viste seg også til å påvirke utfallet i SSc. Også SSc-ILD-pasienter med mild lungefibrose og normal lungefunksjon utviklet ofte progressiv ILD og hadde redusert overlevelse. Kombinasjonen av normal lungefunksjon og ingen lungefibrose ved diagnostetidspunkt ga en bedre prognose. Disse funnene tyder på at alle pasienter med SSc bør gjennomgå en lungefunksjonstest og lunge-HRCT-screening for å diagnostisere ILD tidlig og skreddersy videre behandling og oppfølging.

Komiteens begrunnelse:

Denne svært viktige kliniske studien er en bidragsyter i forståelsen av interstitiell lungesykdom hos systemisk sklerose pasienter. Den unike pasientkohorten som benyttes i denne studien beskriver for første gang det naturlige forløp for systemisk sklerose med lungesykdom. Studien har fått internasjonal oppmerksomhet. Gevinsten med disse funnene er at man nå kan se for seg muligheten for en tidligere intervensjon hos denne pasientgruppen og dermed begrense utviklingen av lungefibrose.

Forfattere: Anna-Maria Hoffmann-Vold, Håvard Fretheim, Anne-Kristine Halse, Marit Seip, Helle Bitter, Marianne Wallenius, Torhild Garen, Anne Salberg, Cathrine Brunborg, Øyvind Midtvedt, May Brit Lund, Trond M. Aaløkken, and Øyvind Molberg