

# Proaktiv terapeutisk legemiddelmonitorering for pasienter med revmatoid artritt, under vedlikeholdsbehandling med infliksimab

*Ved revmatologisk poliklinikk, Bodø*

Av Guilye Gheyret, Ingebjørg Rygnestad, Johan Berge Naterstad, Maedeh  
Davami, Marte Svalastoga og Kristine Møller



Prosjektoppgave i faget KLoK

Institutt for helse og samfunn  
Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

April 2024

# Sammendrag

**Tema og problemstilling:** Revmatoid artritt er en kronisk, betennelsesdrevet autoimmun leddlidelse, som ubehandlet kan føre til smerter og deformiteter. Infliksimab er en TNF-hemmer, som inngår i behandlingen for noen av pasientene med denne sykdommen. For å optimalisere behandlingen med dette legemiddelet, kan man bruke proaktiv terapeutisk legemiddelmonitorering (TDM). Dette innebærer måling av serumkonsentrasjon i forkant av infusjonen og justering av dose deretter.

**Kunnskapsgrunnlaget:** Dette arbeidet er i all hovedsak basert på en ny norsk retningslinje som var under høring ved oppstart av prosjektet, og nå publisert av Revmatologisk Forening. I tillegg til dette ble det gjort et pyramidesøk, som resulterte i åtte treff, hvorav ingen var relevante for dette prosjektet.

**Dagens praksis og tiltak:** Inntil 2024 har det ikke vært anbefalt å regelmessig utføre TDM. Likevel har flere revmatiske avdelinger valgt å implementere denne praksisen. Vårt utgangspunkt er Revmatologisk poliklinikk i Bodø, hvor de enda ikke har gjort dette. Behandlingen i Bodø baseres på eldre retningslinjer fra Norsk Revmatologisk Forening, hvor TDM ikke inngår. (1) For god implementering av TDM foreslår vi følgende tiltak: internundervisning, IFX-titer og ADA<sub>b</sub> legges til i standard blodprøvepakke, endret rutine for gjennomgang av blodprøver og at algoritme for dosejustering skal være lett tilgjengelig.

**Ledelse og organisering:** Implementeringen av proaktiv TDM for infliksimab-behandling av revmatoid artritt har allerede blitt omfavnet på flere avdelinger grunnet dens lave risiko og kostnader. De foreslåtte endringene i dette prosjektet er enkle, lite tidkrevende og krever ikke stor organisering eller planlegging. Det forventes minimal motstand mot endringene da de ikke involverer betydelige praktiske hindringer.

**Konklusjon:** Innføring av proaktiv TDM innebærer få ulemper og lite risiko, og kan potensielt bedre effekt av behandling hos pasienter med revmatoid artritt. Både utbredt innføring av TDM i andre poliklinikker rundt om i landet, og publikasjon av en ny norsk retningslinje som anbefaler innføring av proaktiv TDM, støtter opp om at TDM bør innføres ved revmatologisk poliklinikk i Bodø. På grunnlag av dette anbefaler vi gjennomføring av kvalitetsforbedringsprosjektet.

## Innholdsfortegnelse

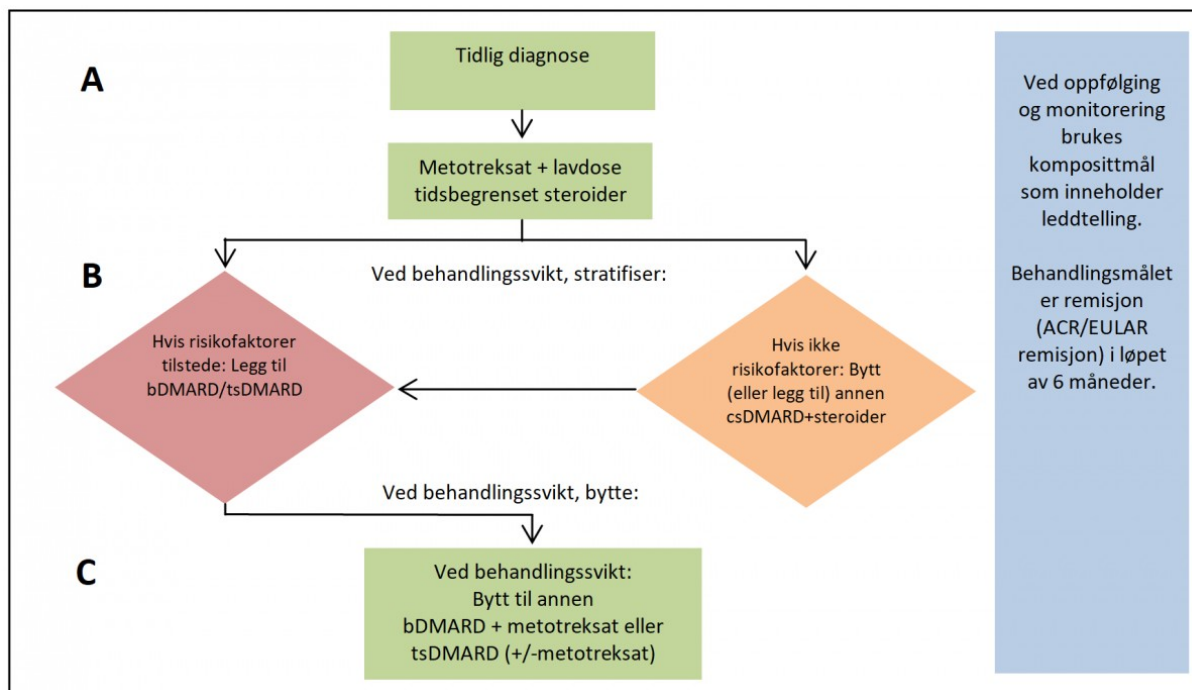
<b>1</b>	<b>Bakgrunn</b> .....	<b>4</b>
1.1	<i>Revmatoid artritt</i> .....	4
1.2	<i>Infliksimab</i> .....	5
1.3	<i>Proaktiv terapikontroll</i> .....	6
1.4	<i>Kvalitetsforbedring</i> .....	6
<b>2</b>	<b>Kunnskapsgrunnlag</b> .....	<b>7</b>
2.1	<i>Spørsmålsformulering og litteratursøk</i> .....	7
2.2	<i>Faglig retningslinje fra Norsk Revmatologisk Forening</i> .....	8
2.3	<i>Kristisk vurdering av kunnskapsgrunnlag</i> .....	9
<b>3</b>	<b>Dagens praksis, tiltak og indikatorer</b> .....	<b>10</b>
3.1	<i>Mikrosystem og dagens praksis</i> .....	10
3.2	<i>Tiltak</i> .....	10
3.3	<i>Indikatorer</i> .....	13
3.4	<i>Mål</i> .....	14
<b>4</b>	<b>Prosess, ledelse og organisering</b> .....	<b>15</b>
4.1	<i>Ledelse og organisering av prosjektet</i> .....	15
4.2	<i>Strukturering</i> .....	15
<b>5</b>	<b>Diskusjon og konklusjon</b> .....	<b>20</b>
5.1	<i>Kunnskapsgrunnlag</i> .....	20
5.2	<i>Fordeler og utfordringer</i> .....	20
5.3	<i>Konklusjon</i> .....	20

# 1 Bakgrunn

## 1.1 Revmatoid artritt

Revmatoid artritt er en kronisk inflammatorisk autoimmun leddsykdom som har en estimert prevalens på 0.5-1% i vesten (2). Sykdommen rammer ofte små ledd i hender og føtter, men kan ramme alle ledd i kroppen som har leddhinner. Leddene blir hovne, stive og smertefulle, og ubehandlet kan dette gi feilstillinger og redusert bevegelse i ledd, og videre livsvarige smerter og funksjonsnedsettelse. Sykdommen rammer flere kvinner enn menn i et 2:1-forhold. Gjennomsnittlig debutalder er 46 år. Tidlig diagnostikk og behandling er viktig for å få kontroll på sykdommen og i størst mulig grad forhindre irreversible skjelettforandringer (3). Diagnosen kan stilles ved at pasienten enten oppfyller 2010 ACR/EULAR-klassifikasjonskriterier (4), ACR 1987 RA-kriterier (5), eller får en klinisk diagnose.

Behandling av revmatoid artritt er en spesialistoppgave, hvor revmatologer har hovedansvaret for oppfølging og behandling. Tidlig behandling deles inn i tre nivåer, se figur 1. All behandling begynner på nivå A, og går videre til neste nivå ved behandlingssvikt. Nivå A er csDMARDs (conventional disease modifying antirheumatic drug, hvor metotreksat er førstevalg). I tillegg skal pasienten ha en kortvarig lavdose prednisolonkur i påvente av effekt av csDMARDs. Etter 1 og 2 måneder vurderes effekten, og dosen av csDMARDs økes. Ved 3 måneder gjør man en responsvurdering. Dersom god behandlingsrespons ikke er oppnådd bytter man behandling, på behandlingsnivå B. Dette involverer en csDMARD trippelterapi eller en annen kombinasjonsbehandling. En ny vurdering gjøres ved 6 måneder, og dersom behandlingsmål fremdeles ikke er oppnådd går man videre til behandlingsnivå C. Da legger man til et tsDMARDs (targeted synthetic DMARDs) eller bDMARDs (biological DMARDs)(6).



Figur 1: Behandlingsalgoritme for behandling av Revmatoid artritt (6)

## 1.2 Infliksimab

Blant gruppen bDMARDs er TNF-hemmeren infliksimab, som administreres intravenøst. Tumor nekrose-faktor er en viktig del av et normalt immunforsvar, og bruk av infliksimab gir dermed nedsatt immunforsvar. Økt forekomst av infeksjoner er en vanlig bivirkning ved bruk av medikamentet, og det er observert en høyere forekomst av lymfomer hos pasienter som bruker dette(7, 8). Betennelsesprosessen som oppstår ved sykdommen kan i seg selv disponere for malignitetsutvikling, og det er dermed usikkert i hvilken grad man skal la denne risikoen spille inn i medikamentvalg.

Tall fra NorArtritt viser at 670 pasienter med revmatoid artritt over hele landet fikk behandling med infliksimab i 2023(9). Det er estimert at rundt 20% av pasienter som behandles med infliksimab slutter igjen i løpet av ett år på grunn av manglende respons eller behandlingssvikt. (10, 11). En mulig grunn til behandlingssvikt er subterapeutiske serumkonsentrasjoner av infliksimab, som ofte skyldes utvikling av antistoffer mot medikamentet. Det terapeutiske vinduet for infliksimab er ikke presist etablert, men under vedlikeholdsbehandling er det vist at et bunnivå  $> 3 \mu\text{g/mL}$  er positivt korrelert med god effekt av behandlingen (12-14). Da potensielt alvorlige bivirkninger kan oppstå ved bruk av

infliksimab, blir det desto viktigere å sørge for at behandlingen gjøres med en terapeutisk serumkonsentrasjon.

### 1.3 Proaktiv terapikontroll

For å tilpasse serumkonsentrasjon av legemiddel kan man utføre proaktiv terapeutisk legemiddelmonitorering. Dette går ut på å gjøre målinger av legemiddelets serumkonsentrasjon i forkant av neste administrering, og på grunnlag av dette justere dosen som gis. På denne måten kan man med større nøyaktighet holde konsentrasjoner av ulike legemidler innenfor det terapeutiske vinduet, samt forhindre potensielle bivirkninger som resultat av for høye serumkonsentrasjoner.

### 1.4 Kvalitetsforbedring

En ny norsk retningslinje publisert i mars 2024 (15) foreslår at proaktiv terapeutisk legemiddelmonitorering kan inngå rutinemessig hos pasienter som får vedlikeholdsbehandling med infliksimab for sin revmatoide artritt. Frem til denne publikasjonen har ikke dette vært anbefalt, men flere revmatiske avdelinger rundt om på norske sykehus har likevel på eget initiativ innført rutinen. Vi har kommet i kontakt med revmatologisk poliklinikk ved Nordlandssykehuset, avdeling Bodø, hvor de ikke har implementert proaktiv terapikontroll i behandlingen av sine pasienter. I denne oppgaven vil vi beskrive hvordan de kan gå frem for å gjøre nettopp dette.

## 2 Kunnskapsgrunnlag

I dette prosjektet ønsker vi å innføre proaktiv terapeutisk legemiddelmonitorering hos pasienter med revmatoid artritt, som behandles med infliksimab under vedlikeholdsbehandling. Vi tok utgangspunkt i en norsk retningslinje under høring(15), som ble delt med oss av professor Per Olav Vandvik. I tillegg til dette ble det vurdert hensiktsmessig å utføre et eget pyramidesøk.

### 2.1 Spørsmålsformulering og litteratursøk

For å formulere en presis problemstilling og finne relevant litteratur brukte vi PICO skjema:

P	(Population)	Pasienter med revmatoid artritt (RA) som får infliksimab som vedlikeholdsbehandling
I	(Intervention)	Proaktiv terapikontroll (TDM)
C	(Comparison)	Standardbehandling (uten TDM)
O	(Outcome)	Remisjon/sykdomskontroll, bivirkninger, livskvalitet

Ved hjelp av denne modellen formulerte vi dette PICO-spørsmålet:

“Hvordan påvirker TDM remisjon/sykdomskontroll sammenlignet med standardbehandling ved bruk av infliksimab hos pasienter med Revmatoid Artritt?”

Denne problemstillingen handler om effekten av proaktiv terapikontroll, dermed vil randomisert kontrollerte studier (RCT) best kunne svare på spørsmålet vårt. Søkeordene som ble brukt er: ("therapeutic drug monitoring" OR "serum levels") AND (RA OR "rheumatoid arthritis") AND (Infliximab)

Basert på disse søkeordene gjennomførte vi et pyramidesøk den 27.02.2024 på Helsebibliotekets nettside. Dette resulterte i 6 treff i Best Practice, 1 treff på UpToDate og 1 treff på systematisk oversikt, men ingen av disse var relevante for vår oppgave. Av kvalitetsvurderte studier ble det funnet 2 RCT-studier, hvorav NOR-DRUM(16) studien var relevant for vår oppgave. Den ble imidlertid ekskludert da den norske retningslinjen bygger på denne studien. Til slutt sitter vi igjen med kun én norsk retningslinje som vårt kunnskapsgrunnlag. Denne norske retningslinjen er utgitt av Norsk Revmatologisk Forening (NRF) og er tilgjengelig i den norske Revmatologi Veilederen på nettsiden Metodbok.no.

## 2.2 Faglig retningslinje fra Norsk Revmatologisk Forening

Målgruppen for denne retningslinjen er voksne pasienter med inflammatoriske leddsykdommer, som behandles med biologiske legemidler. Anbefalingen er basert på to internasjonale retningslinjer:

1. EULAR points to consider for therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases (17)
2. BMJ Rapid Recommendations Proactive therapeutic drug monitoring of biologic drugs in adult patients with inflammatory bowel disease, inflammatory arthritis, and psoriasis: A clinical practice guideline (18)

BMJ Rapid Recommendations er for øyeblikket under fagfelle vurdering i tidsskriftet BMJ, derfor er det referert til den norske versjonen. For første gang er BMJ Rapid Recommendations oversatt, tilpasset og publisert som en norsk faglig retningslinje. Dette har blitt gjort parallelt med fagfelle vurdering i tidsskriftet BMJ og høring i det norske fagmiljøet. Målet med dette er å sikre raskere implementering i norsk praksis.

Anbefalingene i BMJ Rapid Recommendation, basert på NOR-DRUM-studien, gir en svak anbefaling for proaktiv terapikontroll hos pasienter med inflammatoriske sykdommer under vedlikeholdsbehandling med Infliksimab. Tilliten til estimert intervensjonseffekt for de ulike utfallene varierer mellom lav og veldig lav, og fører til at anbefalingen samlet sett blir svak. Grunnen til den lave tiltroen ligger i kvaliteten på dokumentasjonen, og kommer i stor grad av at en rekke inflammatoriske sykdommer ble sett under ett i den randomiserte kontrollerte studien retningslinjen baseres på. I tillegg til dette er studien ikke blindet, som gir potensiale for systematisk bias i gjennomføringen. Likevel har en gjennomsnittlig absolutt forskjell på 14% i sykdomskontroll vist seg å være betydelig positiv. Videre var det ingen bevis for variabilitet i behandlingseffekter, og estimatene for effekten på tvers av ulike sykdommer indikerte lignende retning og nytte.

EULARs Points to Consider(17), anbefaler derimot ikke bruk av proaktiv terapeutisk legemiddelmonitorering ved infliksimab-behandling hos pasienter med revmatoid artritt. NOR-DRUM B-studien var ikke publisert på dette tidspunktet, og dermed ikke inkludert i retningslinjen. Siden denne studien i stor grad har blitt vektlagt i senere retningslinjer, kan



dette forklare avviket i anbefalingene. BMJ Rapid Recommendation er den mest oppdaterte internasjonale retningslinjen for bruk av TDM hos pasienter med inflammatoriske sykdommer, og er derfor mest vektlagt i utarbeidelsen av NRF-retningslinjen.

## 2.3 Kritisk vurdering av kunnskapsgrunnlag

Vi har gjennomført en grundig vurdering av den norske retningslinjen, som tar utgangspunkt i sjekkliste fra helsebiblioteket (vedlegg 1). Ettersom den norske retningslinjen baserer seg på BMJ Rapid Recommendation, var det også hensiktsmessig å vurdere denne.

Anbefalingene i begge retningslinjene er spesifikke og tydelige, og de viser klart hvordan anbefalingene er knyttet til kunnskapsgrunnlaget. Formål, målgruppe og populasjon er tydelig beskrevet i begge retningslinjene, og det rapporteres også forventede helsemessige fordeler av retningslinjen. Arbeidsgruppen består av brukerrepresentanter, klinikere og forskere.

Når det gjelder metodisk nøyaktighet, mangler det en beskrivelse av metoden i den norske retningslinjen. Imidlertid finnes det et eget vedlegg kalt «Metoderapport uten søk»(19), hvor det beskrives at ulike fagdisipliner er involvert i utarbeidelsen av prosedyren som nå er på høring. Det fremgår også at de har hatt hensyn til helsemessige gevinster, bivirkninger og risikoer ved anbefalingene. I BMJ Rapid Recommendation er det grundig beskrevet hvilke metoder som er brukt for å vurdere anbefalingene, inkludert hvilke kilder som er brukt og fullstendige søkestrenger for alle kildene. Anbefalingen i BMJ Rapid Recommendation er utarbeidet ved hjelp av GRADE-metoden.

Angående anvendbarhet, har BMJ Rapid Recommendation presentert flere punkter som helseforetak bør vurdere når de gjennomfører proaktiv TDM for å monitorere pasienter under vedlikeholdsbehandling med infliximab. Disse rådene tar hensyn til hindringer som er beskrevet i forskningen, diskusjoner i grupper og er tilpasset norske forhold basert på erfaringene til NRF-retningslinjegruppen. Det internasjonale panelet har også diskutert med NRF angående økonomi, og konkluderte med at TDM medfører ekstra blodprøveanalyser. Prisene for disse testene er lave i Norge fordi det er enkel tilgang til rimelige tester som utføres internt. NRF mener derfor at det ikke er grunn til å tro at innføring av proaktiv TDM vil medføre uakseptable kostnader for helsetjenester. Ingen av forfatterne hadde interessekonflikter. Stiftelsen MAGIC har bidratt med metodologisk veiledning i utarbeidelsen av NRF sin norske retningslinje.

## 3 Dagens praksis, tiltak og indikatorer

### 3.1 Mikrosystem og dagens praksis

Mikrosystemet vi har tatt utgangspunkt i er revmatologisk poliklinikk, Bodø. Poliklinikken er den største av tre revmatologiske poliklinikker i Nordlandssykehuset helseforetak, som har et nedslagsfelt på ca. 136 000 mennesker i 20 kommuner i regionene Salten, Lofoten og Vesterålen. 19 pasienter med revmatoid artritt får infliksimab som vedlikeholdsbehandling ved avdelingen.

Ved poliklinikken benyttes faglige retningslinjer utviklet av Norsk Revmatologisk Forening (1), for bestemmelse av dosering og infusjonsintervall for vedlikeholdsbehandling med infliksimab hos pasienter med revmatoid artritt. Retningslinjene sier at behandlingen skal starte med en dose på 3mg/kg. Intervallene starter med 2 uker, deretter 6 uker, og videre 8 uker mellom hver behandling.

Poliklinikken er organisert slik at den hovedsakelig er drevet av sykepleiere. Lege er alltid tilgjengelig for konferering, og pasienten har i tillegg til infusjonsbehandlinger jevnlig kontroll med lege. Det settes av 90 minutter for time til infusjonsbehandling. På denne tiden vil sykepleier ta en orienterende anamnese, der symptomtrykk og eventuelle bivirkninger kartlegges. I tillegg gjennomgås blodprøvesvar i forkant av infusjonsbehandlingen. Dersom det ikke er noe å bemerke ved anamnese eller blodprøver gis infusjon som planlagt. Sykepleier tar utgangspunkt i legenotat fra induksjon av infliksimab hos den aktuelle pasienten når medikamentet doseres. Dette dokumentet inneholder plan for opptrapping av dosen, og følges dersom klinikk ikke tilsier annet.

En standard pakke blodprøver tas normalt før hver infusjon. Dette gjøres i forkant av timen, enten på sykehuset eller i regi av fastlege. Sykepleier legger inn rekvisisjon, og pasienten kan gå til labben på sykehuset når det passer, da dette er organisert med en kølapp-ordning. Innkalling av pasienter er også i regi av sykepleierne på poliklinikken.

### 3.2 Tiltak

Det er en rekke faktorer som spiller inn for hvor vellykket et forsøk på implementering av kunnskapsbasert praksis i klinikken vil bli. I en systematisk oversikt av Mel Gray et. al(20)

ble det funnet en rekke barrierer for slik implementering. Av de som gikk igjen oftest var mangel på ressurser, mangel på tid, og begrensede ferdigheter og kunnskap hos utøvende personell. Av denne grunn vil vi foreslå iverksetting av tiltak som sørger for god og tidseffektiv organisering av poliklinikken, effektiv bruk av ressurser, samt stort fokus på informasjonsformidling og opplæring rundt terapeutisk legemiddelmonitorering, og bruken av det. Vi har kommet frem til at det er hensiktsmessig å iverksette følgende tiltak:

### **Internundervisning og opplæring av utøvende personell**

For å øke motivasjon for å ta terapeutisk legemiddelmonitorering i bruk, samt gi god informasjon til pasientgruppen er det en nødvendighet at utøvende helsepersonell er godt opplyst rundt temaet. Vi foreslår at en overlege som på forhånd har satt seg godt inn i tematikken, holder et innlegg om terapeutisk legemiddelmonitorering. Dette innlegget skal inneholde hva terapeutisk legemiddelmonitorering innebærer, grunnlaget for at det bør innføres, og hvordan det skal brukes i praksis. Dette er en effektiv måte å få informasjon ut til mange samtidig, og vi foreslår at fast tid avsatt til internundervisning, en halv dag hver 6. uke, brukes til dette. Alle leger og sykepleiere med fast ansettelse i poliklinikken bør delta på dette, og det kan utføres i flere runder for å sikre størst mulig deltakelse.

I tillegg til denne internundervisningen bør legene som er beslutningstakere i medisineringen av de aktuelle pasientene få grundig opplæring i den praktiske bruken av terapeutisk legemiddelmonitorering. Dette bør organiseres på en slik måte at flest mulig av legene har mulighet til å delta samtidig. Under både internundervisningen og opplæring skal det åpnes for kommentarer og diskusjon slik at eventuelle barrierer kan kartlegges, og eventuelt løses.

### **Innføring av rutine for dosejustering**

Da legene i liten grad er involvert i infusjonsbehandlingene av pasientene i poliklinikk slik praksis er i dag, er det viktig å få på plass gode rutiner for dosejustering. Vi foreslår at sykepleier går gjennom neste dags timeliste, og kartlegger om det kommer pasient som skal behandles med infliksimab dagen etter. Den aktuelle pasienten settes opp på arbeidslisten til legen som er ansvarlig den aktuelle dagen. Lege gjennomgår blodprøver på starten av dagen og tar stilling til eventuell dosejustering. Det skrives et journalnotat, som sykepleier skal forholde seg til i forbindelse med infusjonen.

### **Informasjon til pasientene**

Innføring av terapeutisk legemiddelmonitorering vil i liten grad påvirke pasienten rent praktisk, men det vil bli noen endringer fra hva de er vant med fra tidligere sykehusbesøk. Dette krever at pasienten informeres om hvorfor timene organiseres noe annerledes enn tidligere, samt informasjon om hvorfor dosen av medikamentet kanskje endres fra gang til gang. Dette gjøres enkelt på den første planlagte timen pasienten møter til før oppstartsdato av prosjektet. Lege informerer pasienten og innhenter samtidig samtykke til å endre behandlingsstrategien. Det kan også være hensiktsmessig å utarbeide brosjyrer med pasientinformasjon om terapeutisk legemiddelmonitorering.

### **Organisering av poliklinikken**

Slik dagens praksis er ved poliklinikken vil det kun kreves minimale endringer organisatorisk. De fleste pasientene tar allerede blodprøver i forkant av timen, og det er utarbeidet et system for dette som fungerer godt. Endringen vil bli at også pasienter som har gått lenge på medikamentet er nødt til å ta blodprøver før hver infusjon. I tillegg til dette må IFX-titer (serumkonsentrasjonsmåling for infliksimab) og ADA<sub>b</sub> (antistoffer mot infliksimab) legges til i standard blodprøvepakke, som rekvireres av sykepleier. Alternativt kan det lages en egen pakke spesifikt for pasientene som behandles med terapeutisk legemiddelmonitorering, der disse analysene inngår.

### **Algoritme for dosejustering tilgjengelig på alle polikliniske kontor.**

Retningslinjen fra NRF inneholder en enkel algoritme for hvordan dosejusteringen skal gjennomføres med utgangspunkt i serumkonsentrasjonsmåling og eventuelt måling av antistoffer mot legemiddelet. Denne algoritmen bør som et minimum være lett tilgjengelig på pc (metodebok.no). For enda bedre tilgjengelighet foreslår vi at algoritmen i tillegg er tilgjengelig i papirversjon på kontorene. Sykepleier skal være ansvarlig for å sjekke at denne er tilgjengelig hver morgen før poliklinikken starter.

Serum-infliksimab				
<2.0 mg/L	2.1 - 2.9 mg/L	3.0 - 8.0 mg/L	8.1 - 10.0 mg/L	>10 mg/L
<b>Øk dosen</b> Hvis ADAb* ≤ 50 µg/L  <b>eller</b>  <b>Bytt behandling</b> Hvis ADAb* > 50 µg/L	<b>Vurder å øke dosen</b>	<b>Ingen tiltak</b> I målområdet	<b>Vurder å redusere dosen</b>	<b>Reduser dosen</b>
<p>Øk dosen helst ved å øke den gitte dosen med 2-2,5 mg/kg til en maksimal dose 10 mg/kg, eller reduser infusjonsintervallet med to uker til minimum fire uker.</p> <p>Reduser dosen helst ved å øke infusjonsintervallet med to uker til maksimum ti uker, eller reduser den gitte dosen med 2-2,5 mg/kg.</p> <p>*ADAb: Anti-drug antibodies</p>				

Figur 2: algoritme for dosejustering

### 3.3 Indikatorer

For å måle ønsket forbedring i mikrosystemet og endring av den tidligere praksisen, har vi valgt ut noen kvalitetsindikatorer. Kvalitetsindikatorer belyser hovedsakelig enten strukturen i mikrosystemet (strukturindikatorer), selve forbedringsprosessen (prosessindikatorer) eller utfallet av tiltaket (resultatindikator). I dette prosjektet vil det være små endringer på det strukturelle nivået i mikrosystemet, vi ser derfor bort fra denne indikatoren, og måler forbedring i prosessen og resultatene.

Vi foreslår å se på følgende indikatorer for å evaluere forbedringen i kvaliteten:

- Antall serummålinger av infliksimab som har blitt utført. (Prosessindikator)
- Oppnådd tilfredsstillende serumkonsentrasjon innenfor det terapeutiske referansevinduet etter siste konsultasjon. (Resultatindikator)
- Antall pasienter som bruker infliksimab utover ett år under samme remisjonsfase. (Resultatindikator)

Det er hensiktsmessig å ha to resultatindikatorer i dette prosjektet. Antall pasienter som oppnådde tilfredsstillende serumkonsentrasjon etter forrige konsultasjon, viser de umiddelbare resultatene og korttidseffekten. Dette er viktig for pågående evaluering og

forbedring av prosjektet under implementeringen. De langsiktige resultatene gjenspeiles i hvor mange pasienter som fortsatt bruker infliksimab i remisjon etter et år.

### 3.4 Mål

Målet med prosjektet er at flere pasienter kan fortsette å bruke infliksimab over en lengre periode, uten å utvikle antistoffer som gir dårligere effekt av behandlingen.

Generelt tenker vi at det er et forbedringspotensial hos minimum 20 %, da dette var estimert at minimum 20 % sluttet på infliksimab på landsbasis innen et år (10, 11). Konkret for mikrosystemet er det 19 pasienter med revmatoid artritt som behandles med infliksimab per nå. Det var 6 nye pasienter som startet opp med behandlingen i 2023, og av dem var det 3 som sluttet grunnet infusjonsreaksjon og/eller antistoff utvikling. Dermed burde det være oppnåelig å sette følgende spesifikke mål:

1. Rutinemåling av serumkonsentrasjonen til infliksimab skal gjøres hos alle pasienter med revmatoid artritt der dette er i bruk.
2. Tilstrebe en økning på 20 % som behandles med infliksimab lengre enn et år sammenhengende, sammenlignet med 2023.

## 4 Prosess, ledelse og organisering

Når proaktiv TDM for infliksimabbehandling av revmatoid artritt allerede har blitt innført på så mange avdelinger, er det nettopp fordi det innebærer lav risiko og omkostning. Det er heller ikke mange praktiske sperrer for implementeringen. Det forventes derfor ikke noen nevneverdig motstand mot endringene dette prosjektet vil medføre.

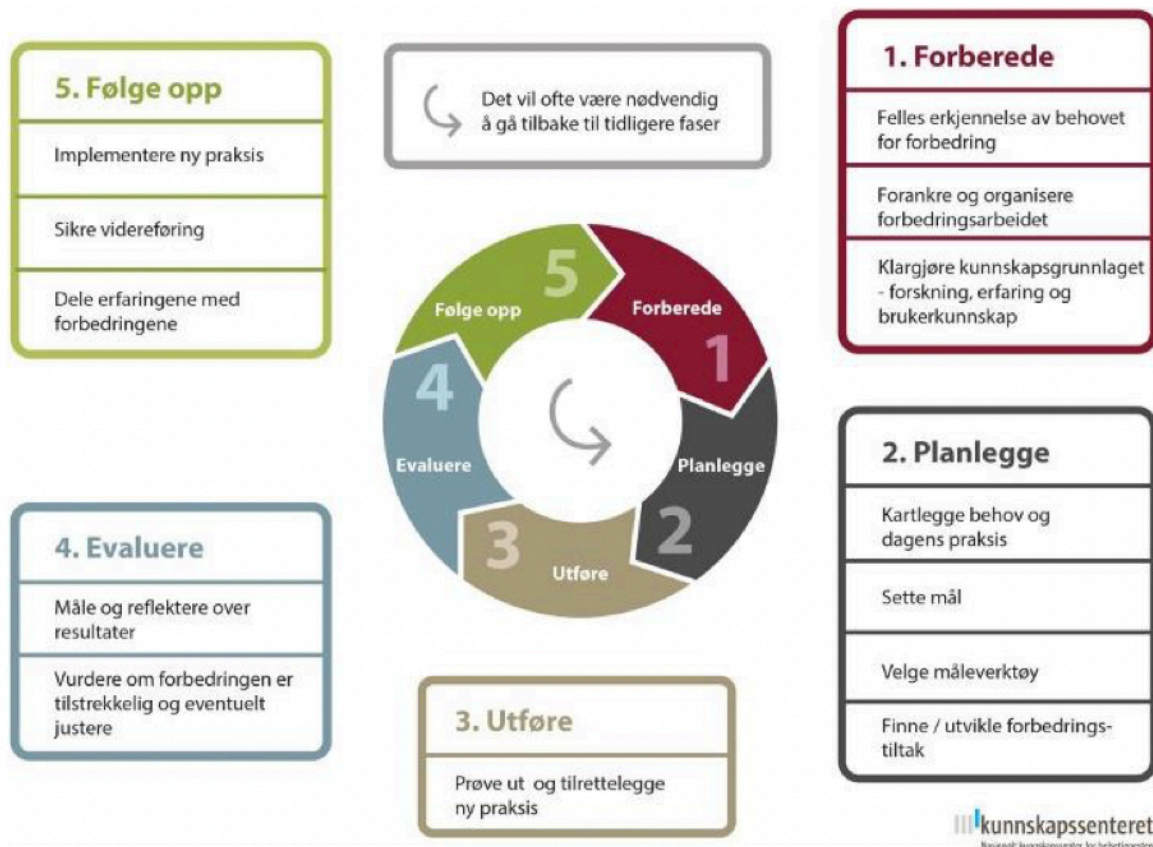
### 4.1 Ledelse og organisering av prosjektet

Endringene foreslått i dette prosjektet er enkle og lite tidkrevende og trenger ingen stor prosjektgruppe for å gjennomføres. Det kreves ingen videre organisering og planlegging utover det som skisseres i denne oppgaven. Man må imidlertid alliere seg med avdelingsledelsen og pålegge dem et ekstra ansvar for gjennomføringen av prosjektet, først og fremst for å informere legene på avdelingen om endringen i praksis.

Hvis det viser seg at flere mennesker er involvert i endringen, eller hvis det oppstår større endringsmotstand enn forventet, bør man sette opp et møte der alle roller er representert. I et slikt møte kan fange opp eventuelle bekymringer/praktiske problemer og kan bygge støtte rundt prosjektet.

### 4.2 Strukturering

Når det kommer til den praktiske gjennomførelsen av et slikt prosjekt, ser vi til Helsebibliotekets modell for kvalitetsforbedring, som deler arbeidet inn i fem faser: Forberedelse, planlegging, utførelse, evaluering og oppfølging. Modellen bygger på Demings sirkel og ser på kvalitetsforbedrende arbeid som noe syklisk, heller enn en lineær prosess – hvor man ofte må gå tilbake til tidligere steg.



Figur 3: Helsebibliotekets modell for kunnskapsforbedring

### Forberedelse

Før man kan begynne å implementere en endring bør det eksistere en felles forståelse mellom de som innfører endringen og de som utøver den, om at det foreligger et forbedringspotensial. Dette oppnår vi i samtale med alle som er involvert i endringen. De fleste av disse er, som del av mikrosystemet vårt, allerede innforstått med endringen.

Proaktiv TDM for infliksimab-behandling av leddgikt har allerede en solid forankring i det nasjonale fagmiljøet og er allerede iverksatt i de fleste av landets revmatiske avdelinger.

Mikrosystemet vårt vil være viktige støttespillere når det kommer til å sette endringene ut i praksis på Revmatologisk poliklinikk, Bodø.

Endringen vi foreslår krever lite organisatorisk sett. Ved mange forbedringsprosesser kan det være nyttig å sette opp en egen arbeidsgruppe, med et ekstra ansvar for implementering av endringen, men det trengs ikke for dette prosjektet. Noen må imidlertid ha ansvar for å formidle informasjon om endringen, og dette kan gjøres av en frivillig sykepleier eller lege fra mikrosystemet vårt. Ved mange helseforetak ville dette vært noe man fint kunne formidlet på et morgenmøte. Det er imidlertid ikke faste morgenmøter på Revmatologisk poliklinikk i Bodø og man bør derfor sette opp en serie korte informasjonsmøter som et substitutt. Disse



må tilpasses vaktordningen slik at alle ansatte får vært med minst én gang. I tillegg bør man sende ut informasjonsskriv gjennom interne-post eller andre elektroniske kommunikasjonskanaler.

### **Planlegge**

Når vi skal ettergå prosjektet ved hjelp av prosessindikatorne våre kan vi gjøre dette ved å sette opp tidsserier basert på pasientdata i DIPS. Vi ser som nevnt på:

- Antall serummålinger av infliksimab, som har blitt utført. (Prosessindikator)
- Oppnådd tilfredsstillende serumkonsentrasjon innenfor det terapeutiske referansevinduet etter siste konsultasjon. (Resultatindikator).
- Antall pasienter som bruker infliksimab utover ett år under samme remisjonsfase. (Resultatindikator)

Alt dette er tilgjengelig i elektronisk journalsystem. Verdiene sammenlignes med tidligere verdier fra årene før for å se om det foreligger en reell endring og ikke bare tilfeldig variasjon. Man kan supplere med andre former for statistisk prosesskontroll for å dokumentere effekten av tiltaket.

### **Utføre**

Poliklinikken er organisert slik at den hovedsakelig er drevet av sykepleiere, med en lege på vakt tilgjengelig for konferering. Sykepleieren står for både konsultasjonene, infusjonene og innkalling av pasienter. Arbeidsdagen varer fra 8-15:30, og de har oftest pasienter allerede fra 08:15. Det er altså ikke noe morgenmøte og det er heller ingen andre tilsvarende møtestunder i løpet av dagen. Det er satt av en halv dag hver 6. uke til internundervisning. Mangelen på faste samlingsstunder gjør det vanskeligere å spre informasjon om prosjektet og man bør derfor sette opp flere korte informasjonsmøter, timet ut ifra vaktordningen slik at flest mulig får dem med seg. Både sykepleiere og vaktlege skal være på disse møtene.

Det tas allerede rutinemessige blodprøver før infliksimab-infusjoner, men hvordan dette gjøres varierer litt fra pasient til pasient. Noen får prøvene tatt på sykehuset rett i forkant av timen. Da brukes en fast prøvepakke med de samme analysene fra gang til gang. Andre får prøvene tatt i regi av fastlege en av dagene før infusjonen. Hvis det har gått lang tid uten avvik i prøvesvar tas prøvene istedenfor bare før annenhver infusjon.

Ved overgang til proaktiv TDM bør man gå over til en ordning der alle får blodprøvene tatt på sykehuset. Siden man her bruker faste prøvepakker kan man, ved å redigere denne prøvepakken til å inneholde infliksimab- og ADAb-titer, sikre at disse prøvene tas. Siden pasientgruppen er liten, vil ikke denne endringen utgjøre noen stor belastning på det eksisterende kølapp-baserte systemet for blodprøvetaking på sykehuset. Rutineendringen kan kommuniseres til fastleger gjennom pasienten, eller gjennom dialogmelding.

Ved en vanlig infusjonstid vil en sykepleier ta imot pasienten, ta en oppdatert sykehistorie og se gjennom blodprøvene tatt før forrige infusjon. Hvis disse har store avvik kontaktes legen, hvis de er normale settes infusjonen som planlagt og med samme dose som sist. Doseringen bestemmes altså av legene, men prosjektet vil ikke kreve nye rutiner for dem. Siden de allerede må ta stilling til blodprøvesvar gjennom uanmeldte oppringninger fra sykepleierne, inkludert for prøver tatt som del av reaktiv TDM, vil proaktiv TDM bare medføre mer av det samme. Siden legene bare vil ringes ved avvikende prøvesvar, og siden store avvik i prøvesvar ofte uansett ville utløst reaktiv TDM hvis de ikke tas tak i, bør ikke dette medføre mye merarbeid for legene.

### **Evaluerer**

Når man har innført en endring bør man etter hvert forsikre seg om at endringen faktisk har blitt innført etter planen og at effekten er som ønsket. Vi bruker som sagt tidsserier basert på journaldata.

Hvis prosjektet ikke har møtt målene som er satt for de ulike kvalitetsmarkørene, må man ta et skritt tilbake og vurdere ulike årsakene til dette. Man bør ha samtaler med de involverte parter, for å høre hvordan de føler ting har gått og for å forsikre seg om riktig oppfattelse av planen og deres plass i den. Man må finne ut om det er noen praktiske utfordringer som må løses.

Når man evaluerer effekten av endringene må man også vurdere om målene man har satt seg bør justeres, enten ned eller opp. Man må vurdere om det enten er satt for høye krav, eller om det er mulighet for videre forbedring.

## **Oppfølging**

Dette prosjektet startes i full skala, og det er derfor ikke snakk om å skalere opp hvis resultatene er gode. Siden dette allerede gjøres på de fleste andre revmatologiske avdelinger i landet er det heller ikke snakk om å videreføre dette til resten av landet.

Når man avslutter et kvalitetsforbedrende prosjekt er det alltid en fare for at praksis glir tilbake til gamle mønstre. Dette er særlig aktuelt for prosjekter der prosjektansvarlige har måttet jobbe aktivt for å sikre «adherence» til endringene og for prosjekter der endringene utgjør ekstra «styr» for dem som affiseres. Ingen av disse tingene gjelder for vårt prosjekt, og det er heller ingen grunn til å tenke at endringene vil reversere seg etter prosjektslutt. Det kan likevel være fornuftig å legge inn en ekstra kontroll av prosessindikatoren vår ett år etter prosjektslutt for å se at IFX og ADAb fortsatt rekvireres som det det skal. Oppdatering av metodebok vil også bidra til å sikre proaktiv TDM som ny praksis.

## 5 Diskusjon og konklusjon

Etter å ha gjennomført kvalitetsforbedringsprosjektet, foreslår vi at mikrosystemet implementerer terapeutisk legemiddelmonitorering (TDM) for pasienter med revmatoid artritt som mottar vedlikeholdsbehandling med infliksimab.

### 5.1 Kunnskapsgrunnlag

Den norske retningslinjen anbefaler bruk av TDM ved vedlikeholdsbehandling med infliksimab. Denne anbefalingen er basert på internasjonale retningslinjer fra BMJ Rapid Recommendation, som er av høy kvalitet og vurdert med GRADE-metoden for evidensvurdering. Selv om anbefalingen er svak, viser forskning at TDM-bruk har en betydelig positiv effekt på behandlingsresultater hos pasienter med revmatoid artritt. Videre er retningslinjen utarbeidet av Den norske revmatologiske forening og er derfor tilpasset norske forhold og praksis, noe som vil være passende for vårt mikrosystem.

### 5.2 Fordeler og utfordringer

Når man balanserer fordelene mot ulempene, veier tilsynelatende skålen i positiv retning. Fordelene, som bedre medisinerings av pasientene og lengre remisjonsfase, fører ikke med seg nye bivirkninger for pasientene, eller andre risikoer. Den potensielle gevinsten trumfer ulempen med den ekstra tidsmessige innsatsen avdelingen må legge ned for å starte opp med TDM. Det vil fordre tid fra personalet å drive internundervisning og opplæring, men utover dette er prosjektet lite kostnads- og ressurskrevende. Fordelene av TDM vil bli målt ved korttids- og langtidsresultatindikatorer, som gir avdelingen tid til å evaluere prosessen. Utfordringene er lite ressurs, tid og kostnads-krevende, samt at det forventes liten eller ingen omorganisering av daglig drift for å innføre dette. Motivasjon hos personalet blir trolig den største utfordringen, det er lagt vekt på informasjon og opplæring hos personalet som tiltak for å øke interessen.

### 5.3 Konklusjon

Med bakgrunn i det eksisterende kunnskapsgrunnlaget, dagens praksis og faktorene som påvirker kvalitetsforbedringsprosessen, anbefaler vi at mikrosystemet innfører proaktiv

terapikontroll for pasienter som behandles med infliksimab under vedlikeholdsbehandling for revmatoid artritt. Innføring av TDM vil bidra til å optimalisere behandlingen, sikre bedre medisinsk oppfølging, og opprettholde høy kvalitet og sikkerhet for pasientene. Videre er det verdt å merke seg at flere sykehus allerede har innført TDM i lignende settinger, noe som indikerer en økende implementering av denne praksisen og støtter ytterligere vårt forslag om å følge retningslinjen. Derfor oppfordrer vi til en rask og effektiv implementering av proaktiv TDM i Revmatologisk poliklinikk, Bodø for å bedre pasientomsorgen og fremme vellykket behandling av revmatoid artritt.



## 6 Referanser

1. Nina Sundlisæter CA, Berit Helen Jensen Grandaunet, Hallvard Njøs, Lucius Bader. TNF-HEMMERE: metodebok.no; 2024 [Available from: <https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=EYkREtSD>].
2. Kvien TK, Glennas A, Knudsrød OG, Smedstad LM, Mowinckel P, Forre Ø. The Prevalence and Severity of Rheumatoid Arthritis in Oslo. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1997;26(6):412-8.
3. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2016;388(10055):2023-38.
4. Daniel A, Tuhina N, Alan JS, Julia F, David TF, Clifton OB, III, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(9):1580.
5. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315-24.
6. Anna-Birgitte Aga EAH. Revmatoid artritt metodebok.no 2024 [19.03.2024]. Available from: <https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=kh5aS3AF>.
7. Viktil KK. infliximab: legeföreningen; 2006 [updated 28.04.2022. Available from: <https://www.legeföreningen.no/foreningsledd/fagmed/Norsk-revmatologisk-forening/pasientinformasjon/medikamenter/infliximab/>].
8. Vedlegg 1 Preparatomtale European medicines agency; 2009 [updated 10.01.2024. PDF]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/remicade-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/remicade-epar-product-information_no.pdf).
9. Fevang B-TS. Nasjonale tall for pasienter med revmatoid artritt. Norartritt Helse Bergen 2023.
10. Curtis JR, Jain A, Askling J, Bridges SL, Carmona L, Dixon W, et al. A Comparison of Patient Characteristics and Outcomes in Selected European and U.S. Rheumatoid Arthritis Registries1. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2010;40(1):2-14.e1.
11. Movahedi M, Hepworth E, Mirza R, Cesta A, Larche M, Bombardier C. Discontinuation of biologic therapy due to lack/loss of response and adverse events is similar between TNFi and non-TNFi class: Results from a real-world rheumatoid arthritis cohort. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2020;50(5):915-22.
12. Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Xu Z, Marano CW, et al. Association Between Serum Concentration of Infliximab and Efficacy in Adult Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1296-307.e5.
13. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernelle G, Van Steen K, et al. Trough Concentrations of Infliximab Guide Dosing for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1320-9.e3.
14. Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, Hirai F, Ogata H, Ito H, et al. First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis— results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis. *Journal of Gastroenterology*. 2016;51(3):241-51.
15. Eirik Klami Kristianslund SWS, Maud-Kristine Aga Ljoså, Anne Kristine Hjorteseth Halse, Maria Boltshauser, Johanna Elin Gehin. Terapeutisk legemiddelmonitorering (TDM) metodebok.no; 2024 [updated 01.03.2024. Available from: <https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=3RYp5hX9>].

16. Syversen SW, Jørgensen KK, Goll GL, Brun MK, Sandanger Ø, Bjørlykke KH, et al. Effect of Therapeutic Drug Monitoring vs Standard Therapy During Maintenance Infliximab Therapy on Disease Control in Patients With Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(23):2375-84.
  17. Charlotte LMK, Astrid van T, Johanna Elin G, Borja H-B, Guillaume Le M, Alejandro B, et al. EULAR points to consider for therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023;82(1):65.
  18. Eirik Klami Kristianslund SWS. Terapeutisk legemiddelmonitorering av biologiske legemidler hos pasienter med inflammatoriske leddsykdommer: Tilpasning av BMJ Rapid Recommendations til norske forhold (Norsk revmatologisk forening)
- MAGICapp: MAGIC 2024 [updated 27.02.2024. Available from: <https://app.magicapp.org/#/guideline/8203>.
19. Kristianslund EK. Metoderapport uten søk metodebok.no; 2024 [updated 22.02.2024. Available from: [metodrapport\\_uten\\_søk\\_22\\_02\\_2024.pdf](#).
  20. Gray M, Joy E, Plath D, Webb SA. Implementing Evidence-Based Practice: A Review of the Empirical Research Literature. *Research on Social Work Practice*. 2012;23(2):157-66.