

NYE VEJE I KRÆFTBEHANDLINGEN

PERSPEKTIV

Nr. 13 • DECEMBER 2011

& debat

**TEMA:
Personalised
Healthcare**

NYT: Kræftbehandlingens ildsjæle



LEDER

From bench to bedside

I et eftertænksomt tilbageblik konstaterer brystkræftlæge Henning Mouridsen, som vi har portrætteret i en ny serie om ildsjæle i den danske kræftbehandling, at flammen oprindeligt blev tændt i et møde med en helt konkret patient. Netop patientkontakten er nok det, der vil efterlade det største savn, når karrieren engang er slut, fortæller han.

Patienten er også gennemgående i vores tema om Personalised Healthcare. I disse år arbejdes der intenst på at udvikle prædiktive biomarkører, test-teknologier og målrettede behandlinger. Målet er at sikre kræftpatienter en mere individuelt målrettet og effektiv behandling. Arbejdet indledes i laboratoriet, men det er for alvor i den kliniske forskning, at de nye teknologier skal vise deres værd. Gavner de ikke patienterne, kan det være det samme.

Behandlingscentre ruster sig til en fremtid med Personalised Healthcare. Nøgleordene er her integration og brobygning mellem de hidtidige specialer og faglige kompetencer. De baner vejen for nye relationer og multidisciplinært samarbejde, som er til gavn for patienten.

Netop integration og brobygning karakteriserer Roches tilgang til Personalised Healthcare. Med vores unikke kombination af en diagnostisk og en farmaceutisk division har vi de bedste forudsætninger for at udvikle nye målrettede behandlinger og ledsagende biomarkørtests i samme flow.

Også for os er de kliniske undersøgelser den prøvesten, som kan vise, om behandlingerne gavner patienterne eller ej. Det er vores opgave og ansvar. Samfundets ansvar er til gengæld at sørge for, at de behandlinger, som gør en dokumenteret forskel, når frem til patienterne.

God læselyst!



Petar Guylev

Oncology Business Unit Director
Roche a/s

Perspektiv & debat stiller skarpt på nye veje i kræftbehandling i Danmark. Magasinets formål er at sætte fokus på mulighederne og skabe debat om udfordringerne i det nationale projekt, der skal bringe den danske kræftbehandling op på højeste internationale niveau.

Perspektiv & debat, december 2011

REDAKTION: Petar Gyulev (ansv.)

og Morten Wiberg, Roche a/s

TEKST: Cohn & Wolfe

FORSIDEFOTO: Peter Kam - Kam & co

ARTIKELFOTOS: Peter Bilde Fogh (thvor ikke andet er angivet)

GRAFISK TILRETTELÆGGELSE: Tejlmann & Co

OPLAG: 2.000 stk. Vi modtager gerne forslag til artikler til Perspektiv & debat.

Kontakt Morten Wiberg, tlf. +45 3639 9999 eller e-mail: morten.wiberg@roche.com

Perspektiv & debat udgives af:

Roche a/s • Industriholmen 59 • DK-2650 Hvidovre

Telefon: 3639 9999 • Fax: 3639 9800

eller e-mail: morten.wiberg@roche.com

www.cancer.roche.dk

ISSN: 1902-6110

Indhold

TEMA · PERSONALISED HEALTHCARE

- 04** **PHC – status**
- 06** **PHC – diagnostik**
- 08** **PHC – økonomi**
- 10** **PHC i praksis – behandling**
- 12** **PHC i praksis – diagnostik**
- 16** **Gennembrud i behandlingen af malignt melanom**
- 20** **Ny artikelserie – Spotlight på ildsjælene**
- 21** **En ildsjæl drosler ned**
- 26** **RADS kigger på kræftlægemidler**
- 28** **Kronik: Rationel klinik – ikke nej til virksomme behandlinger!**

s.06



Molekylær diagnostik baner vej for individuelt målrettet behandling

s.16



Immunterapi og målrettet behandling af malignt melanom

s.22



Ildsjæl og pioner drosler ned

Læs Perspektiv & debat på nettet

Du kan læse dette og tidligere numre af magasinet Perspektiv & debat på www.onkologiportalen.dk.

Du kan også downloade magasinet Perspektiv & debat, ligesom du kan finde anden nyttig information om dansk kræftbehandling.

Klik ind på www.onkologiportalen.dk

TEMA · PERSONALISED HEALTHCARE

Fremtiden er her allerede!

Personalised Healthcare – eller skræddersyet behandling – er ikke længere en fremtidsvision, men en realitet, som i stigende grad vil sætte sit præg på det moderne sundhedsvæsens behandlingstilbud. Det var budskabet fra Roches PHC-konference, som blev afholdt i København i midten af september.



Cand.pharm., ph.d. Jan Trøst Jørgensen, Dx-Rx Institute. (Eget foto)

Skræddersyet behandling har været på dagsordenen som en fremtidsvision i mere end et årti – ikke mindst på kræftbehandlingsområdet. Det nye overordnede budskab fra en konference om emnet, som Roche afholdt i København midt i september, var, at det ikke længere er rimeligt at snakke i fremtid om Personalised Healthcare.

– Da jeg for nogle år siden startede med at udtale mig om skræddersyet behandling, var jeg lidt hård ved medicinalindustrien, fordi den efter min mening sad lidt fast i forestillingen om, at dens opgave er at udvikle store blockbusters til de store diagnosegrupper efter princippet om one-size-fits-all, fortalte farmaceut Jan Trøst Jørgensen, som havde fået opdraget at introducere dagens emne på konferencen.

– Siden er der sket meget. Langt de fleste virksomheder har forstået, at ideen, om at én sygdomsdiagnose skal behandles med ét lægemiddel, medfører, at alt for mange bliver behandlet med lægemidler, de ikke har gavn af (se figur). Vi skal i dag og i endnu højere grad i fremtiden bruge vores lægemidler meget mere individualiseret, understregede Jan Trøst Jørgensen.

– På kræftbehandlingsområdet har vi allerede en stribe nye målrettede lægemidler, som anvendes i kombination med en molekyllær testteknologi, som kan forudsige, om den enkelte vil have gavn af behandlingen, og der kommer hvert år nye til, påpegede han.

Hvad er individualiseret behandling

Netop kombinationen af et lægemiddel og ledsagende test er efter Jan Trøst Jørgensens opfattelse kernen i begrebet om individualiseret behandling.

På kræftbehandlingsområdet har vi allerede en stribe nye biologiske målrettede lægemidler, som anvendes i kombination med en testteknologi.

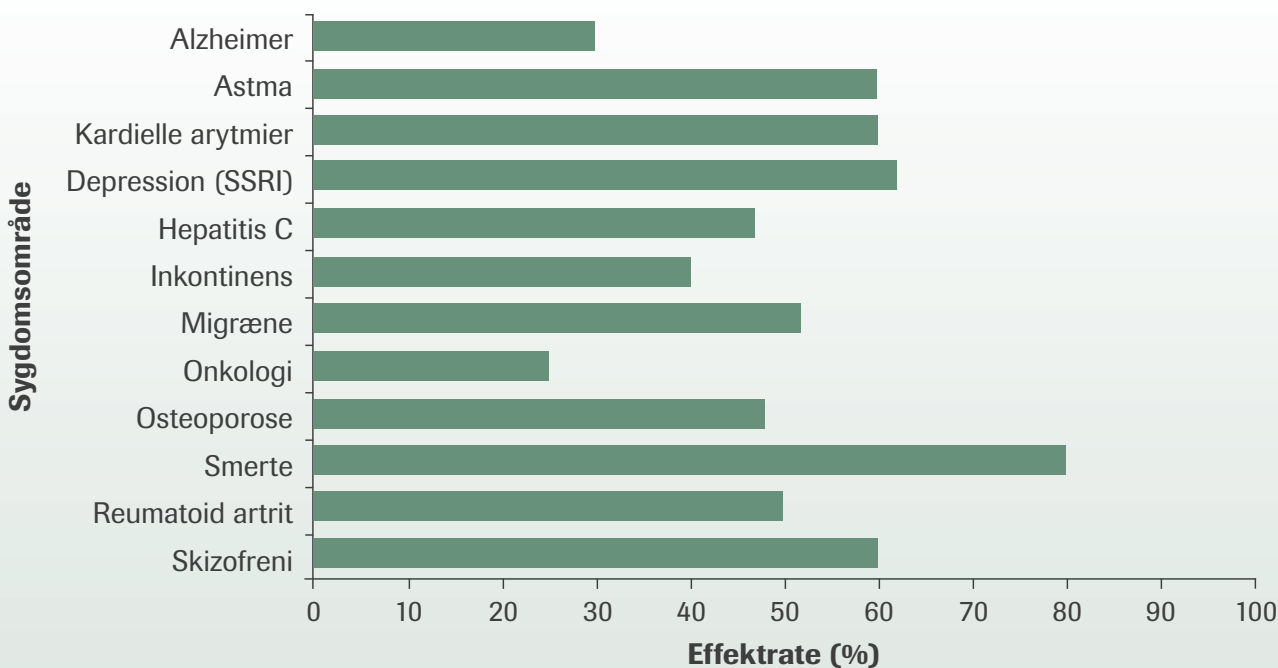
– Egentlig foretrækker jeg betegnelsen stratificeret behandling, hvor biomarkøren og testen så at sige stratificerer anvendelsen af et specifikt lægemiddel til de patienter, som man har en dokumenteret viden om, vil have gavn af behandling med lægemidlet. Betegnelsen skræddersyet medicin skaber associationer om, at man på baggrund af molekulære tests eller genprofiler kan skræddersy et personligt lægemiddel til den enkelte patient, og det er efter min opfattelse et fatamorgana, siger Jan Trøst Jørgensen.

– Det giver bedre mening at tale om skræddersyede behandlingsforløb, hvor vi på grundlag af molekulære testteknologier løbende overvåger sygdomsud-

viklingen hos den enkelte patient, og hele tiden retter behandlingen til efter det, vi kan se, tilføjer han.

– Ønsket om at bruge vore lægemidler så rationelt som muligt er jo ikke nyt. Det nye er, at vi har, og stadig får en langt dybere indsigt i de molekulære mekanismer bag sygdommene, og at de nye lægemidler også udvikles på grundlag af denne viden. Det indebærer selvfølgelig også, at vi skal diagnosticere og følge op på patienterne på molekylært niveau, og derfor kan vi simpelthen ikke undvære de nye molekulære testteknologier, pointerer han.

Effekt af lægemiddelbehandling



Referencer:

1. Spear BB et al. Clinical application of pharmacogenetics. Trends In Molecular Medicine 2001; 7 (5):201-204
2. Jørgensen JT, Winther H. The New Era of Personalized Medicine: 10 Years Later. Per Med 2009; 6 (4): 423-428

TEMA · PERSONALISED HEALTHCARE

DIAGNOSTIK:

Nye sygdomsklasser – nye behandlinger

Genetisk diagnostik giver mulighed for at finde de grundlæggende årsager til den enkeltes sygdom – og dermed også de bedste målrettede behandlinger til patienten, fastslog Finn Cilius Nielsen, professor i genomisk medicin, på PHC-konferencen. Han gennemgik de teknologiske muligheder og efterlyste en ajourføring af organisationen af de diagnostiske specialer.

– Fremtidens medicinske kompendier vil efter min overbevisning ikke inddele sygdommene efter, hvad vi ser i klinikken, men efter vores kendskab til de specifikke molekulære defekter, for så har vi behandlingerne givet med det samme.

Budskabet kom fra professor i genomisk medicin på Rigshospitalet, Finn Cilius Nielsen. Han satte i sit indlæg på konferencen fokus på kræftsygdomme, fordi de dels er hans eget forskningsfokus, og dels er det område, hvor man er kommet længst, og derfor har nemmest ved at perspektivere mulighederne i de molekulære diagnostiske metoder.

– 85 % af kræftsygdommene tilhører en gruppe af sporadiske tumorer, hvor det er en lokal ændring i en celle, som er udgangspunkt for udviklingen af kræftsygdommen. Det er inden for dette felt, vi har mulighed for virkelig at udvikle vores viden og sikre en mere effektiv prognostisk og prædiktiv diagnostik til gavn for fremtidens kræftpatienter, forklarede Finn Cilius Nielsen.

Histologiens begrænsninger

– Kræft er en genetisk sygdom – man får kun kræft, hvis man har nogle skader i sit genom, som medfører, at nogle celler begynder at dele sig uhæmmet. Alligevel anvender vi langt hen ad vejen histologiske analyser af væv fra biopsier eller udtagne tumorer i diagnosticeringen af de sporadiske kræftsygdomme. I histologien kan man kigge på formen, altså en karakteristisk morfologi af kræftcellerne, sætte nogle få tumormarkører på, som kan fortælle noget om, hvor tumoren formodes at stamme fra, sagde Finn Cilius Nielsen.

– Problemet er bare, at histologien ikke afdækker en kausal sammenhæng for kræftsygdommen – den fortæller os ikke, hvad der basalt set er galt, og dermed kan vi heller ikke forstå, hvilken behandling, der vil være den mest

virksomme. Vi er simpelthen nødt til at gå ned og kigge der, hvor årsagen til sygdommen er, sagde han.

DNA og RNA

– Den meste specifikke kræftdiagnostik kan man lave på DNA-niveau, for det er der, de patologiske mutationer befinder sig. Vi har i dag gode test-metoder til at finde amplifikationer og deletioner og anvender dem allerede udbredt i den praktiske klinik i kræftbehandlingen i forbindelse med anvendelsen flere nye målrettede behandlinger.

– RNA-ekspressionen er i virkeligheden et substitut-billede af de skader, der er sket i DNA'et, men ideen er, at hvis man kan kigge på hele ekspressionen af en kræftcelle, så har vi omkring 24.000 parametre at karakterisere tumorerne med, i stedet for kun at bruge nogle ganske enkelte morfologiske udtryk. Det, vi opnår, er at få en mere specifik klassifikation af sygdommene, som derved kan bane vej for mere individuelt målrettet behandling.

– Ekspressionsanalyser har i eksperimentel sammenhæng været på banen i omkring ti år, men er nu også meget tæt på at kunne tages i anvendelse og udvide vores muligheder i den kliniske diagnostik. Fordelen er, at vi kan lave en hurtig maskinel aflæsning med en høj sikkerhed.

– En anden anvendelse, som vi også kan vente os meget af, er profilanalyser, hvor vi matcher den enkeltes profil mod profiler, som afspejler velkarakteriserede effekter og bivirkninger på specifikke behandlinger – det giver os mulighed for direkte at aflæse, hvilke behandlinger, der kan gavne den enkelte, og også at identificere uhensigtsmæssige bivirkninger meget tidligere end ved almindelig klinisk monitorering, forklarede Finn Cilius Nielsen.

Ser vi frem, er det jo enhver molekylærbiologs ønske at komme ned på sekvensniveau i genomet og kigge på de sygdomsfremkaldende mutationer.

Sekventering

– Ser vi frem, er det jo enhver molekylærbiologs drøm at komme ned på sekvensniveau i genomet og kigge på de sygdomsfremkaldende mutationer. Og med de såkaldte next-generation sekventeringsmetoder bliver det faktisk muligt åbent at kigge på sekvenser og analysere, hvilke gener der har kræftspecifikke mutationer, og som derfor er oplagt mål for målrettet farmakologisk behandling.

– Vi bruger det allerede nu til analyse af formodede arvelige tilstande i forskningssammenhænge, for hvilke vi endnu ikke kender den genetiske lokalisering. Og vi har også taget sekventering i anvendelse til detektering af de kendte arvelige monogene risikomutationer for bryst- og ovariekræft.

– Fremadrettet skal man forestille sig, at vi får tumurvæv ind, som vi så sekventerer og renser for ikke-kræftspecifikke mutationer på baggrund af et baggrundsmateriale fra tusinder af danskere. Når det er sket, kan vi kigge åbent på den enkelte patients tumorspecifikke mutationer – og på den måde forhåbentlig finde de målrettede behandlinger, som patienten vil være følsom for (se figur).

Er strukturen på plads?

Vejen ligger således åben for den molekylære diagnostik, som er forudsætningen for optimal anvendelse af de nye farmakologiske, målrettede

behandlingsteknologier. Finn Cilius Nielsen er dog ikke sikker på, at organisationen er helt på plads.

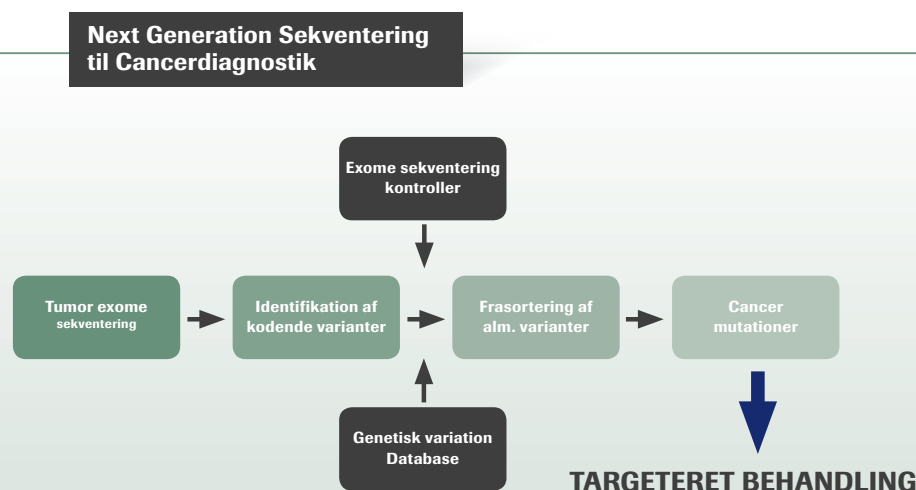
– Jeg tror, at der er noget i vores hospitalsstruktur, der gør, at vi er kommet meget senere af sted, end vi kunne have været. Et af problemerne er, at de enkelte specialer, der skal servicere klinikerne med de nye analyser, hver især laver et lille fragment af det samlede hele, sagde han på konferencen.

– De genomiske analysemetoder er spredt på mange forskellige specialer som biokemien, patologien, immunologien, mikrobiologien og genetikken. Det betyder for det første, at man ikke får samlet den nødvendige teknologi på de enkelte afdelinger, og man får ikke samlet nok af de folk, der kan lave tingene. Det bliver alt for dyrt at få lavet de nødvendige investeringer på en gang, og sidst men ikke mindst bliver det unødvendigt svært at lave den forskning, der skal til for at bringe de teknologiske muligheder videre i hospitalssystemet, lød vurderingen.

– Vi arbejder i en struktur som er etableret i 1970'erne, og mit bud er, at vi er nødt til at samle de her aktiviteter i nogle mere slagkraftige enheder – ikke af hensyn til lægerne, men for en gangs skyld kunne vi prøve at tage mere hensyn til patienterne, så de kan blive serveret på en ordentlig måde, når det gælder udviklingen af mere målrettede og effektive behandlingstilbud, sluttede Finn Cilius Nielsen.



Professor, dr.med. Finn Cilius Nielsen, Genomisk Medicin, Rigshospitalet



TEMA · PERSONALISED HEALTHCARE

PHC-ØKONOMI:

Hvad koster det?

Personalised Healthcare er en rigtig god ide for alle parter, og ikke mindst for patienterne. Men vi mangler viden om de sundhedsøkonomiske konsekvenser – og fra mit synspunkt synes prisniveauet for de nye lægemidler med tilhørende testteknologier generelt at være for højt, sagde sundhedsøkonomisk professor på Roches PHC-konference.



Professor og direktør Jes Søgaard, Dansk Sundhedsinstitut.

– Der er vist ikke nogen, der tvivler på nytten af, at vi i fremtiden udvikler biomarkører, som kan bane vej for en individuelt målrettet og dermed mere effektiv anvendelse af lægemidler i sygdomsbehandlingen, sagde økonomiprofessor og direktør i Dansk Sundhedsinstitut, DSI, Jes Søgaard på Roches PHC-konference.

Han havde fået til opgave at tale om de sundhedsøkonomiske aspekter ved ibrugtagning af biomarkør-styret lægemiddelanvendelse og kunne indledningsvis afsløre, at en systematisk litteratursøgning om emnet, som han havde foretaget i sin forberedelse til konferencen, havde givet et yderst sparsomt resultat.

Dyre kvalitetsjusterede leveår

Blandt de få resultater af Jes Søgaards litteratursøgning var en canadisk analyse af de økonomiske konsekvenser af ibrugtagning af en nyudviklet biomarkør. Analysen viser, at prisen for et kvalitetsjusteret leveår opnået ved

behandling med en ny antistofbehandling af tyk- og endetarmskræft kan reduceres fra 310.000 til 210.000 canadiske dollars ved anvendelse af en mutationsanalyse, som kan målrette behandlingen til en mindre patientgruppe end hidtil (1).

– Det er en besparelse på godt 32%, og det er da imponerende. Men 210.000 canadiske dollars, svarer til langt over 1 mio. kroner, og er stadig en meget høj pris for et kvalitetsjusteret leveår – og i øvrigt langt over det niveau, som de, der har turdet give et bud, har sat som tærskel for, hvad

1) Mittmann N et al. Prospective cost-effectiveness analysis of cetuximab in metastatic colorectal cancer: Evaluation of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group CO.17 trial. *J Natl Cancer Inst* 2009 Sep 2; 101(17):1182-1192

Lægemedelområdet er det felt, hvor vi i dag har det bedste grundlag for at lægge tal ind i vores beregningsmodeller – på andre områder mangler vi effektdata.

samfundet bør betale for en ny behandling. Eksemplet bekræfter derfor det overordnede problem: nemlig at omkostningsniveauet for de nye behandlinger ser ud til generelt at ligge for højt. Dermed er de ikke omkostningseffektive efter almindelige standarder, siger Jes Søgaard.

Cost-effective PHC

– Jeg savner nok de gode cases, hvor man kan vise, at anvendelsen af en biomarkør bringer prisen for et kvalitetsjusteret leveår ned på et umiddelbart acceptabelt niveau, siger Jes Søgaard.

– I forbindelse med Kræftstyregruppens vurdering af nye lægemidler fik vi blandt andet her på DSI i starten til opgave at lave lyn-MTV'er med cost-effectiveness vurderinger af lægemidlerne.

– I et enkelt eksempel kunne vores beregning vise, at der var fornuftig økonomi i at ibrugtage den nye behandling. Det drejede sig om antistofbehandling som efterbehandling til brystkræftkirurgi, hvor prisen kom helt ned på 100.000 kr. for et kvalitetsjusteret leveår, når man medregnede de indirekte omkostninger (2). Forklaringen er både, at man har en effektiv biomarkør til at udvælge de rette patienter, og at behandlingen samlet resulterer i mange vundne leveår, fordi den reducerer risikoen for et senere tilbagefald blandt patienterne, forklarer Jes Søgaard.

Vanskelige analyser

Selv om Jes Søgaard efterlyser mere sundhedsøkonomi, indrømmer han også, at det er uhyre vanskeligt at gennemføre cost-effectiveness beregninger, som i praksis kan bruges til at bortvælge nye behandlingsteknologier, med henvisning til at de er for dyre. De kan for så vidt også bruges til det modsatte, nemlig at vise omkostningsbesparelser trods høj pris.

– Lægemedelområdet er faktisk det felt, hvor vi i dag har det bedste grundlag for at lægge tal ind i vores beregningsmodeller, mens man stort set helt mangler effektdata til analyser af andre investeringsområder, som for eksempel nye operations- og skanningsteknologier. Når disse beregninger mangler, er det ikke muligt at give politikerne og beslutningstagerne et anvendeligt grundlag for at prioritere investeringerne i sundhedsvæsenet.

– Ydermere har vi også det problem, at vores sundhedsøkonomiske modelberegninger generelt stadig er meget usikre, mens beslutningstagernes

behov er meget klare og letforståelige budskaber. Det er også en medvirkende årsag til, at det endnu ikke rigtigt er lykkedes at give sundhedsøkonomien et fodfæste i prioriteringen af sundhedsvæsenets ressourcer, selv om behovet for mere viden er stort.

Skal skruen strammes?

Er der ikke allerede i dag mange mekanismer, som bidrager til at reducere udgifterne til de nye individuelt målrettede lægemidler, f.eks. mini-MTV'er og vurdering i UVKL og ikke mindst udsigten til snarlige patentudløb for mange førstegenerations højteknologiske lægemidler?

– Det kan man mene, og ser man på udgifterne til hospitalsmedicin, har stigningstakten også været klart faldende i det seneste år. Spørgsmålet, jeg rejser, er så, om der er behov for at stramme skruen yderligere for at få enderne til at mødes, siger Jes Søgaard.

– En mulighed var at give producenterne et medansvar for værdien af investeringen i de nye lægemidler, f.eks. via en "no cure, no pay"-model. En anden mulighed vil være at begynde at interesse sig for, om der ikke bør være en nedre grænse for, hvor lidt ekstraeffekt, man vil betale for – måske allerede i forbindelse med den første centrale markedsføringsgodkendelse, tilføjer han.

– Men også sådanne tiltag rejser problemstillinger, for eksempel med hensyn til at finde et balancepunkt, hvor man ikke udtynder lægemiddelvirksomhedernes innovationskraft. Profitmarginerne i lægemiddelbranchen har gennem de seneste år været markant faldende, og det kunne jo godt indikere, at stramninger i samfundets betalingsvilje vil kunne ramme investeringen i forskning og udvikling, slutter Jes Søgaard.

2) Trastuzumab (Herceptin) som adjuverende behandling af tidlig brystkræft efter kirurgisk behandling, Sundhedsstyrelsen 2006

TEMA · PERSONALISED HEALTHCARE

PHC I PRAKSIS:

Paradigmeskifte!

Det handler ikke længere om at lægge ny viden og nye behandlinger oven i det, vi har vidst og gjort indtil nu. Behandlingen af fremskreden ikke-småcellet lungekræft synliggør, at vi står over for et regulært paradigmeskifte i behandlingen af kræft, forklarer lungeonkolog.

Fra kemoterapi til målrettet kræftbehandling. Fra standard- til individuel behandling. Man kan sætte mange forskellige etiketter på de ændringer, som karakteriserer den aktuelle udvikling af behandlingstilbuddet til kræftpatienter. Men for overlæge, ph.d. Peter Meldgaard, Onkologisk Klinik på Århus Universitetssygehus, er det uanset betegnelse vigtigt at forstå ændringerne som et regulært paradigmeskifte.

– Det var videnskabsfilosoffen Thomas S. Kuhn, der i 1962 præsenterede begrebet paradigmeskifte som en gennemgribende ændring i vort viden-

skabssyn (1). For kræftbehandling handler det om en helt ny måde at klassificere sygdommen og tilrettelægge behandlingen på, forklarer Peter Meldgaard. Han peger på, at hans eget speciale, behandlingen af fremskreden lungekræft, er et af de områder, hvor forskellen mellem det nugældende og det nye paradigme er blevet meget synligt.

Fra kemoterapi til målrettet behandling

– I det nuværende paradigme diagnosticerer vi lungekræften som småcellet (SCLC) eller ikke-småcellet (NSCLC) og behandler så med de relevante



– Jeg er sikker på, at vi kommer nærmere og nærmere visionen om, at patienter med udbredt lungekræft ikke behøver at dø af deres sygdom, siger overlæge, ph.d. Peter Meldgaard, Århus Universitetshospital.

Ved at målrette vores behandlinger direkte mod de onkogene drivere begynder vi at øjne muligheden for også at kunne behandle fremskreden ikke-småcellet lungekræft med kurativt sigte.

standardregimer i en mere eller mindre fastlagt rækkefølge. De enkelte behandlinger har effekt på en vis procentdel af patienterne i en vis periode – og det er så det.

– I det nye paradigme erkender vi, at patienter med lungekræft ikke har den samme sygdom – at de enkelte patienters sygdom har en specifik årsag, som vi må kende for at kunne tilbyde patienten den bedste behandling. Vi må søge de grundlæggende årsager til sygdommen, de såkaldte onkogene drivere, som samtidig kan vejlede os i valget af behandling.

– I behandlingen af NSCLC-patienter med et såkaldt adenokarcinom har vi i dag viden om specifikke onkogene drivere hos omkring halvdelen af patienterne. En af driverne kan allerede i dag vejlede vores behandlingsvalg, og vi har derudover flere nye behandlinger på vej, som vil kunne anvendes på baggrund af molekylær testning.

For den anden halvdel af patienterne er vi stadig i en "black box". Her behandler vi selvfølgelig fortsat med de regimer, som vi har god evidens for, kan gøre en forskel – og leder så videre efter deres specifikke onkogene drivere, siger Peter Meldgaard.

Gør en stor forskel

– Nogle vil måske kunne finde på at spørge, om det ikke er lidt ligegyldigt, om vi giver vores patienter med NSCLC et nyt målrettet stof eller kemoterapi, når vi ved, at de lever på lånt tid. Men for det første kan vi se, at de målrettede behandlede patienter lever signifikant længere end de, der stadig behandles efter det nugældende paradigme.

For det andet begynder vi at se – omend stadig meget få – komplette respondere blandt de patienter, som vi kan tilbyde en individuel målrettet behandling. Vi har for eksempel lige publiceret en case med en kvinde, som havde udbredt sygdom i stadie IV med knoglemetastaser. Hun var EGFR-muteret og blev derfor behandlet med en tyrosinkinasehæmmer, som har særlig god effekt for patienter med den mutation. Vi har nu stoppet behandlingen, efter at vi fjernede hendes syge lungelap og ikke længere kunne konstatere tilstedeværelse af kræftceller – heller ikke via PET-CT scanning.

– Selv om det stadig er enkeltstående tilfælde, tegner det perspektivet: nemlig at vi, ved at målrette vores behandlinger direkte mod de onkogene drivere,

begynder at øjne muligheden for at kunne behandle fremskreden ikke-småcellet lungekræft med kurativt sigte, hvilket er helt udelukket med kemoterapien.

– En tredje god grund til, at det ikke er ligegyldigt, er spørgsmålet om bivirkninger. Kemoterapien har som regel stærke diffuse bivirkninger, mens de biologisk målrettede terapier optræder med meget specifikke bivirkninger, der typisk forsvinder af sig selv, eller som kan kontrolleres effektivt med tillægsbehandling, siger Peter Meldgaard.

Testbaseret kræftbehandling

En klinisk konsekvens af paradigmeskiftet er, at man så at sige ikke længere behandler patientgrupper, men derimod specifikke tumorer eller kræftceller.

– Når vi samtidig gennem den internationale forskning får stadig mere viden om, at tumorer i høj grad forandres over tid, for eksempel som følge af spredning eller som reaktion på iværksat behandling, kan vi se, at vi ikke længere bare kan teste og iværksætte behandling – og så afvente, hvad der sker. I det ideelle behandlingsforløb tester vi løbende kræftcellerne for at finde ud af, om behandlingen stadig er den rette, eller om vi skal ind og give cellerne et "gok i nødden" med en ny målrettet virkningsmekanisme, forklarer Peter Meldgaard.

– Hvis vi for eksempel konstaterer resistens på en iværksat behandling, kan vi reteste og se, om der optræder nye mutationer – nye onkogene drivere, som skal angribes med nye behandlinger. Vi har for eksempel også set, at erhvervet resistens kan forsvinde over tid, og at vi derfor har mulighed for at teste og genindsætte en tidligere seponeret behandling.

– Perspektivet er selvfølgelig, at vi på den lange bane bliver i stand til at holde kræften i skak i meget længere tid – eller endda på ubestemt tid. Selv om det er et langsigtet perspektiv, er det ikke snik-snak. I takt med at vi også får effektiviseret vores test- og monitoreringsværktøjer og for eksempel bliver i stand til hurtigt og sikkert at aflæse de relevante markører i blodprøver eller via PET-CT, er jeg sikker på, at vi kommer nærmere og nærmere visionen om, at vores patienter ikke behøver at dø af deres kræftsygdom, slutter Peter Meldgaard.

1) Thomas Samuel Kuhn. *The structure of scientific revolutions*, 1962.

TEMA · PERSONALISED HEALTHCARE



– Vi er klar til den molekulære testning, forsikrer ledende overlæge Beth Bjerregaard (th) og leder af den molekulære enhed Estrid Høgdall (tv) fra Patologiafdelingen på Herlev Hospital.

PHC-DIAGNOSTIK I PRAKSIS:

Vi er klar!

Implementering af Personalised Healthcare stiller nye krav til de diagnostiske specialer. Patologiafdelingen på Herlev Hospital har rustet sig med molekylærbiologiske kompetencer og har etableret gangsikre broer til både klinikerne og til de øvrige diagnostiske specialer.

Lederen af Patologiafdelingen på Herlev Hospital, overlæge, ph.d.

Beth Bjerregaard, er tæt på at se stolt ud. Vi har bedt hende fortælle om, hvordan hun har forberedt sin afdeling på at imødekomme kravene fra klinikerne i forbindelse med overgangen til fremtidens individualiserede behandlingsstrategier.

– Patologifaget har lange traditioner for udvikling og tilpasning. Og selvfølgelig har vi for længst opdaget, at vi skal være klar til at supplere de klassiske vævs- og celleanalyser med nye molekylærbiologiske testanalyser – og det er vi også, slår hun fast.

– For halvtreds år siden var patologerne næsten fuldt beskæftiget med at undersøge væv og celler i forbindelse med obduktioner – i dag fylder det højst 2 % af vores arbejde. Som patologer har vi bevæget os længere og længere ned i vævet. Histologien er blevet udvidet med immunhistokemien, hvor vi kan læse molekylære udtryk på proteinniveau, og i dag udfører vi også de molekylære analyser med DNA-, RNA-, PCR- og sekventeringsteknikker, siger Beth Bjerregaard.

Molekylærbiologisk enhed

Et meget konkret udtryk for udviklingen er etableringen af en molekylærenhed på patologiafdelingen i Herlev, som skal tage sig af de molekylære analyser. Etableringen er initieret på ledelsesniveau på hospitalet og indebærer, at afdelingen har ansvar for at kunne håndtere de molekylære prøvesvar, som efterspørges fra klinikerne.

– MolekylærEnheden er udtryk for en erkendelse af, at det er nødvendigt, at vi byder molekylærbiologerne velkommen i patologien. Vi må ikke tro, at vi kan klare det hele selv ved bare at ansætte bioanalytikere og læger, mener Beth Bjerregaard.

– Her på stedet har vi haft meget stor fordel af at integrere den molekylærbiologiske funktion i afdelingen. Vi har ikke forladt histologien, men bygger oven på og udvider der, hvor det er relevant. Histologien er jo stadig suveræn, når vi som udgangspunkt skal hjælpe kirurgerne med at bestemme, om deres patienter har kræft eller ej. Det er et første trin, som ikke kan undværes, siger hun.

Hånd i hånd

Molekylærbiolog, ph.d. Estrid Høgdall, som leder den molekylærbiologiske enhed på Herlev-afdelingen lægger også vægt på, at de nye analyser skal gå hånd i hånd med de klassiske patologiske analyser.

– Alle er enige om, at vi skal kunne inddele de store diagnosegrupper i behandlingsrelevante undergrupper, og at vi selvfølgelig derfor skal kunne håndtere alle de relevante nye molekylærbiologiske teknologier. Kravet kommer alle steder fra – fra klinikerne, fra forskerne og fra os selv, siger hun.

– Men vi skal også huske, at vores prøver er en del af det samlede hele, som skal diskuteres og tolkes på de multidisciplinære konferencer. Repræsentationen af alle relevante prøver og kompetencer kan være afgørende for, at vi træffer de rigtige behandlingsvalg for patienterne, siger Estrid Høgdall. »

Det er nødvendigt, at vi byder molekylærbiologerne velkommen i patologien.

– I det perspektiv er vi er i øjeblikket i gang med at indarbejde et særligt modul i vores prøvesvar, hvor vi kan afgive vores molekylære svar sammen med de histologiske svar. Det sikrer samtidig, at alle vores svar registreres i systemet på de samme høje kvalitetsparametre, fortæller hun.

Samarbejde og brobygning

For både Beth Bjerregaard og Estrid Høgdall er samarbejde og brobygning nøgleord.

– Udviklingen forudsætter et åbent fagligt miljø, hvor alle relevante kompetencer er repræsenteret i et velfungerende samarbejde. Og det handler langt fra kun om internt samarbejde i patologien, men også om brobygning til de øvrige diagnostiske specialer, klinikerne, de kliniske forskere og for den sags skyld også – når det viser sig relevant – kolleger uden for hospitalet, siger Estrid Høgdall.

– Her på hospitalet har vi organiseret os med den traditionelle rollefordeling, hvor vi i patologien får alle vævs- og celleprøver, mens biokemikerne får blodprøverne. Det fungerer helt gnidningsfrit, men vores måde at gøre det på udelukker selvfølgelig ikke, at man andre steder kan etablere en effektiv organisation i andre rammer, for eksempel ved at samle alle funktioner under én og samme hat, supplerer Beth Bjerregaard.

Investering i maskinerne

Men er det ikke irrationelt at opretholde den gamle rollefordeling, når I for eksempel skal investere i den samme nye teknologi på flere afdelinger?

– Der er tale om engangsinvesteringer, som i det samlede regnskab udgør en brøkdel af for eksempel lønomkostningerne. Så det mener vi faktisk ikke, er et reelt problem, siger Beth Bjerregaard.



– For det andet er der intet til hinder for at låne kapacitet af hinanden, for eksempel ved nedbrud eller midlertidige kapacitetsudfordringer, tilføjer hun.

– Og endelig tager vi selvfølgelig også økonomiske hensyn i vores indkøb, for eksempel ved at prioritere de maskiner, som kan håndtere flere af de nye analyser og sikre, at vi kan rulle analyserne igennem inden for de relativt korte tidsfrister, der er fastsat i forløbsbeskrivelserne, tilføjer Estrid Høgdall.

På forkant via forskningen

Både Beth Bjerregaard og Estrid Høgdall taler også meget gerne om forskningens betydning.

– Forskningen betyder rigtig meget, fordi den sikrer, at vi allerede har haft fingrene i fadet og er klar til at rulle de nye prøver igennem inden for tidsfristerne, når klinikerne er klar til at tage de nye behandlinger i rutinemæssig anvendelse, konkretiserer Estrid Høgdall.

– Bortset fra de metodemæssige projekter, hvor vi arbejder med at udvikle og sikre den højest mulige præcision i vores testning, har forskningen næsten altid en forankring i det multidisciplinære samarbejde, som driver klinikken. For eksempel opstår der ofte ideer til nye projekter under konferencerne, eller når vi er ude på de faglige kongresser. Det kan være klinikerne,

der tager initiativet, men det kan også være diagnostikerne, som får en god ide til et spændende fællesprojekt, forklarer Estrid Høgdall.

Dansk CancerBiobank

Og nu vi er ved forskningen, vil Beth Bjerregaard og Estrid Høgdall også gerne fortælle om Dansk CancerBiobank, som er et nationalt initiativ, hvor sekretariatsfunktionen varetages i MolekylærEnheden på Patologiafdelingen i Herlev.

– Vævet og blodet håndteres og opbevares på de 6 centre, hvor det er indsamlet og kvalitetssikret af patologer og biokemikere. I sekretariatet varetages den daglige drift af det nationale registreringsmodul for alle parametre knyttet til blodet og vævet samt ansvaret for hjemmesiden for Dansk CancerBiobank, fortæller Estrid Høgdall, som er national leder af Dansk CancerBiobank.

– I kombination med hvad vi ellers har af registre i Danmark, har vi med biobanken et i international sammenhæng enestående udgangspunkt for at bringe forskningen i individualiseret molekylær kræftbehandling frem i allerforreste linje, slutter Estrid Høgdall.

Perspektiv & debat er enige og lover snarligt at vende tilbage for at fortælle den historie.

Repræsentationen af alle relevante prøver og kompetencer kan være afgørende for, at vi træffer de rigtige behandlingsvalg.

MALIGNT MELANOM:

Målrettet og immunologisk kræftbehandling viser vejen

Behandlingen af metastatisk malignt melanom er efter års stilstand inde i en rivende udvikling, som giver patienterne udsigt til markant forlænget levetid – og for nogle endda håb om helbredelse. Driverne er introduktionen af nye målrettede stoffer og førstehjælp til immunforsvarets egen tvekamp med kræften.

Metastatisk malignt melanom er en af de meget aggressive kræftformer, hvor tilkomsten af nye behandlinger hidtil ikke har gjort den store forskel.

– Indtil for et par år siden kunne vi som standardbehandling kun tilbyde vores patienter højdosis immunterapi, der kun har markant effekt hos ganske få patienter, eller kemoterapi, som måske virker palliativt, men som ikke rigtig har nogen dokumenteret effekt på overlevelsen, fortæller professor, overlæge Inge Marie Svane, som leder behandlingen af patientgruppen på Herlev Hospital.

– De sidste årtiers klinik er faktisk lidt af en lidelseshistorie præget af kliniske afprøvninger, der stort set alle har været negative. At vi i de sidste par år er begyndt at se dokumentation for, at helt nye stoffer kan gøre en markant forskel, er derfor lidt af en omvæltning, tilføjer hun..

– Vi har fået et antistof, som virker ved at slække på immunforsvarets egen bremse i dets angreb på kræftcellerne, og vi har via et særligt tidligt udviklingsprogram nu også mulighed for at tilbyde omkring halvdelen af vores patienter, som har en særlig mutation, behandling med en målrettet signalhæmmer.

Immunologisk kræftbehandling

Unikt for behandlingen af malignt melanom er, at udviklingen ikke har været entydigt fokuseret på at finde nye molekulære mål i kræftcellerne, men i høj grad også af interessen for at bekæmpe kræftceller via immunforsvaret.

– Vi har normalt tillagt immunsystemet en særlig rolle i forbindelse med malignt melanom, men det er ikke sikkert, at forskellen i forhold til de andre kræftformer i virkeligheden er så stor, siger Inge Marie Svane. >>



– Det er selvfølgelig mærkbart sjovere for både os og patienterne, at vi har fået mere at gøre godt med i behandlingen af metastatisk malignt melanom, og at vi også tror på, at vi kan gøre det endnu bedre i fremtiden, siger professor, overlæge Inge Marie Svane, som ud over sine kliniske opgaver også leder Center for Cancer Immunoterapi på Herlev Hospital.

De prædiktive markører skal give os entydige svar, hvis de skal kunne anvendes i klinikken.

– Det er rigtigt, at man for nogle kræftformer ikke rigtig har kunnet finde nogle immunologiske udtryk, men personligt tror jeg, at stort set alle kræftformer har et immunterapeutisk potentiale.

– Når immunterapien har fået den særlige opmærksomhed hos os, der behandler melanomer, skyldes det nok i høj grad, at vi hidtil ikke har haft den succes med hverken kemoterapi eller nogle af de nye målrettede behandlinger, som er set inden for andre kræftområder. Og faktisk ser vi, at flere af de nye målrettede terapier, som har vist sig effektive i behandlingen af andre kræftformer, efter alt at dømmes også har en immunmedieret effekt ud over deres mere specifikke molekylære virkningsmåde, påpeger Inge Marie Svane.

Behandlingsstrategi i udvikling

Tilkomsten af nye behandlingsmuligheder gør det ikke bare mere spændende, men også mere komplekst at tilrettelægge optimale behandlingsforløb for de enkelte patienter.

– Jeg tror ikke på en meget nærtstående anvendelse af RNA-profiler, som kan fortælle os, hvilke behandlinger den enkelte skal have, og hvilke de ikke skal have. Princippet er ikke så enkelt at overføre til den praktiske klinik, alene af den grund at patienterne aldrig vil acceptere at blive udelukket fra en behandlingsmulighed på baggrund af et ekstremt komplekst analyseresultat med statistisk baserede tærskler for behandlingsvalget.

– De prædiktive markører er ekstremt vigtige for vores behandlingsvalg, men de skal være skarpe og kunne give os entydige svar for at kunne anvendes i klinikken. Her er vi ikke kommet så langt endnu, for selv om vi nu får flere målrettede behandlinger til rådighed, så har vi indtil videre kun én sikker prædiktiv markør for melanomer, som kan anvendes til beslutningen om at

behandle med en kinasehæmmer. I immunterapien er de biomarkører, der er blevet set på, stadig alt for usikre til klinisk anvendelse – også når det gælder målrettet behandling med antistof.

– Et mere nærtliggende perspektiv er at udvikle vores tidlige monitorering af iværksat behandling, så vi hurtigt kan komme videre, hvis der ikke er effekt. Det kan for eksempel foregå med PET-CT-skanning, som er blevet meget mere aktuel i takt med, at vi har fået flere virksomme behandlinger og ikke kun har et enkelt skud i bøssen. Det er en udvikling, som også tilskyndes af, at de nye behandlinger er så dyre, som de er, siger Inge Marie Svane.

– Men vi skal også passe på ikke at stoppe en behandling for tidligt. Vi blev fornylig endda meget overraskede over en patient, der havde fået det nye immunaktiverende antistof, som pludselig dukker op i klinikken igen, længe efter at vi afsluttede vores behandling på grund af manglende tegn på effekt. Ved højdosis immunterapi har vi også set, at behandlingen kan være virksom lang tid efter, at den er afsluttet.

Nye guidelines på vej

Behandlingsstrategien kommer i en nær fremtid på tryk i form af nye nationale guidelines.

– Vi ved endnu ikke helt, hvordan vi får lov til at bruge de nye stoffer, men det er planen, at vi i løbet af næste forår skal være klar med nye nationale guidelines for, hvordan vi stratificerer vores patienter til et optimalt behandlingsforløb, fortæller Inge Marie Svane, som sammen med kolleger fra behandlingscentrene på henholdsvis Odense og Århus Universitets-hospitaler står i spidsen for at udvikle behandlingstilbuddet til danske patienter med metastatisk malignt melanom.



Nye metoder i behandlingen af metastatisk malignt melanom

– Indtil de nye guidelines er klar, prøver vi selvfølgelig at synkronisere vores behandlinger på de tre centre, så der ikke er patienter, der kommer til at høre om, at man andre steder i landet har fået et helt andet behandlings-tilbud, siger Inge Marie Svane.

Grund til optimisme

Inge Marie Svane er ikke i tvivl om, at de nye behandlingsmuligheder har givet et løft for både specialet og patienterne.

– Det er selvfølgelig mærkbart sjovere, at vi har fået mere at gøre godt med, og at vi også tror på, at vi kan gøre det endnu bedre i fremtiden med nye metoder og kombinationsbehandlinger, siger hun.

– Erfaringen er, at den samtale, hvor vi må fortælle, at vi ikke har mere at tilbyde, som regel er næsten endnu tungere for patienterne og deres pårørende end den, hvor de i starten bliver præsenteret for diagnosen.

– For kræftpatienter fylder håbet om helbredelse meget. Malignt melanom er et af de få områder, hvor vi for eksempel med højdosis immunterapi eller T-celleterapi ser eksempler på, at patienter med udbredt kræftsygdom, bliver helt sygdomsfrie efter behandlingen. Det er stadig få tilfælde, men alligevel meget opløftende, slutter Inge Marie Svane.

Målettet kræftterapi

- Kinasehæmmer som blokerer kræftsygdommens signalveje inde i kræftcellerne.

Immunterapier

- Højdosis immunterapi med cytokinerne IL-2 og Interleukin, som binder sig til andre immunceller og booster immunforsvarets angreb på blandt andet kræftceller.
- Antistofbehandling, som slækker den naturlige bremse for immunforsvarets T-cellers angreb på kræftcellerne.
- T-celle-terapi, som foregår ved at tilføre patienten T-celler, som er opformeret på baggrund af udtaget væv fra tumorer. Inge Marie Svane står i spidsen for et udviklingsprojekt på Herlev Hospital.
- Vaccinationsterapi med kræftantigener, som trigger immunforsvarets angreb på kræftcellerne.

Kilde: Inge Marie Svane og Kræftens Bekæmpelse

“THE MOST POWERFUL WEAPON ON EARTH IS THE HUMAN SOUL ON FIRE.”

Ferdinand Foch. Øverstkommanderende for de allierede styrker på Vestfronten under 1. Verdenskrig.

Spotlight på ildsjælene

I en ny portrætserie tager Perspektiv & debat konsekvensen af, at der bag den løbende fornyelse af kræftbehandlings-tilbuddet til danskerne befinder sig nogle ihærdige ildsjæle, som måske ikke altid får den opmærksomhed, de fortjener.

Organisationsfornyelse og teamwork er omdrejningspunkter i udviklingen af et moderne sundhedsvæsen, men rammer og samarbejde gør det aldrig alene. I sidste ende er det de mennesker, man ”propper ind i maskinen”, som skal levere varen.

Når der ikke bare skal leveres, men også udvikles og fornyes, er der bud efter ildsjælene – dem der evner at tænke innovativt og fremadrettet på organisationens vegne, så den bliver i stand til at præstere bedre i morgen end i går. Ildsjælene bag udviklingen er som regel kendte i de snævre kredse, men i jantelovs-Danmark er der nok tradition for at gemme projektørlyset til runde fødselsdage, jubilæer og nekrologer. Det vil vi råde bud på i Perspektiv & debat.

I en ny artikelserie portrætterer vi den danske kræftbehandlings ildsjæle.

Vi kan sikkert ikke finde dem alle sammen, men vi leder efter dem sammen med vores læsere og et panel af centralt placerede repræsentanter fra behandlingsmiljøet – og vi tegner portrætterne på baggrund af interviews med ildsjælene selv og personer, som har været tæt på dem.

Formålet er ikke bare at hylde. Håbet er, at det vil inspirere og bidrage til at bane vej for nye initiativer og samarbejder på tværs af siloerne og det allerede etablerede – til fremtidig glæde for danske kræftpatienter.

Sundhedsvæsenets ildsjæle

Det er svært at finde definitioner på begrebet Ildsjæl. Men det er ofte brugt – også når emnet er sundhedsvæsenet.

– Det er rigtigt, at vi ofte snakker om ildsjæle, når vi søger forklaringen på, hvorfor vores sundhedsvæsen pludselig rykker og leverer resultater, som er måleligt eller iøjnefaldende bedre, end hvad vi har set tidligere, bekræfter cheflæge i Det Nationale Indikatorprojekt, NIP, Paul Bartels.

– Når vi i NIP kan se, at de markante kvalitetsfremskridt ikke er landsdækkende, men lokale, er det jo nærliggende at slutte, at de er drevet af særligt fremsynede afdelinger eller ildsjæle – og ikke af organisationen i sig selv. Men faktisk findes der stort set ikke teori om enkeltpersoners betydning for den kvalitative udvikling i sundhedsvæsenets ydelser. Teorien handler altid om organisation og ledelse, siger Paul Bartels.

– Jeg har set et enkelt arbejde, som støtter opfattelsen af, at ildsjælen kun kan præstere sit ypperste i en organisatorisk ramme, som så at sige har adopteret ildsjælens viden og mission. Undersøgelsen viste, at indføringen

af ny teknologi i hjertekirurgien, fører til markant bedre behandlingsresultater, hvis viden om dens anvendelse er forankret i et funktionelt team (codified knowledge) og ikke bare hos enkeltindivider (tacit knowledge) (1).

– Eksemplet antyder, at vi, når vi taler om performance, måske kan operere med to typer af ildsjæle: Den nyttige, som forstår og får mulighed for at gøre sin sag til et fælles anliggende og derfor sætter sig varige spor, og den unyttige, der måske ikke rigtigt har forstået, at et moderne sundhedsvæsen udvikles i teamwork, siger Paul Bartels.

– At blive en nyttig ildsjæl er i denne forstand ikke bare en udfordring for ildsjælen selv. Det forudsætter også en ledelse, som forstår at give rum for fornyelse, slutter Paul Bartels.

1) Edmondson A C et al. Learning How and Learning What: Effects of Tacit and Codified Knowledge on Performance Improvement Following Technology Adoption. *Decision Sciences*, Spring 2003.

PORTRÆT AF EN ILDSJÆL

En ildsjæl drosler ned

Henning Mouridsen har været en frontfigur i forbindelse med introduktionen af den systemiske kræftbehandling og kvalitetsudviklingen af behandlingstilbuddet til danske kræftpatienter, lyder skudsmålet fra kollegerne. Han er stadig på banen, men efter at have rundet de 70 er han begyndt at gøre brug af sin ret til at drosle ned. Her er hans egen version af historien.



Henning Mouridsen, professor, overlæge, dr.med. Navnet er tæt forbundet med den medicinske behandling af brystkræft samt den faglige frontlinjeorganisation Dansk Bryst Cancer Gruppe (DBCG), som han har været medstifter af og generalsekretær for siden dens start i slutningen af 1970'erne. Men hans betydning for udviklingen af den moderne kræftbehandling i Danmark rækker videre end det, understreger kolleger, som har fulgt ham på nært hold.

– Jeg tror, man kan sige, at Henning og hans tidligere professorkollega fra Rigshospitalet, nyligt afdøde Heine Høi Hansen, er pionererne bag udviklingen af den systemiske kræftbehandling i Danmark. Hvor Hennings indsats har været fokuseret på at sikre en internationalt høj standard i kræftbehandling i hele Danmark, har Heine været den, der er kommet hjem fra det store udland med de nye stoffer – og sat gang i det, vi i dag kender som det eksperimentelle system, siger en af Hennings nu tidligere overlægekoleger fra Rigshospitalet.

– Hennings visioner er realiseret i etableringen af DBCG. Sammen med den tilsvarende sammenslutning på hovedhalskræftområdet, DAHANCA, har DBCG været forbillede for etableringen af de multidisciplinære cancergrupper, som i dag er blåstemplet af myndighederne som måden, hvorpå man skal løfte behandlingstilbuddet til danske kræftpatienter til højeste internationale niveau.

– Henning har selvfølgelig ikke drevet DBCG alene, men han har været med fra starten og hele vejen frem til i dag, og jeg er overbevist om, at det ikke var blevet det samme uden hans kløgtige og vedholdende indsats, lyder det fra en kollega.

– Hans fingeraftryk bliver altid sat med lydhørhed og charme – og en udpræget sans for også at få vores fags mange individualister til at forstå nødvendigheden af at blive enige og at samarbejde, supplerer en anden kilde. »



Henning Mouridsen, professor, overlæge, dr.med. Navnet er tæt forbundet med den medicinske behandling af brystkræft samt den faglige frontlinjeorganisation Dansk Bryst Cancer Gruppe (DBCG), som han har været medstifter af og generalsekretær for siden dens start i slutningen af 1970'erne. Men hans betydning for udviklingen af den moderne kræftbehandling i Danmark rækker videre end det, understreger kolleger, som har fulgt ham på nært hold.

– Jeg tror, man kan sige, at Henning og hans tidligere professorkollega fra Rigshospitalet, nyligt afdøde Heine Høi Hansen, er pionererne bag udviklingen af den systemiske kræftbehandling i Danmark. Hvor Hennings indsats har været fokuseret på at sikre en internationalt høj standard i kræftbehandlingen i hele Danmark, har Heine været den, der er kommet hjem fra det store udland med de nye stoffer – og sat gang i det, vi i dag kender som det eksperimentelle system, siger en af Hennings nu tidligere overlægekoleger fra Rigshospitalet.

– Hennings visioner er realiseret i etableringen af DBCG. Sammen med den tilsvarende sammenslutning på hovedhalskræftområdet, DAHANCA, har DBCG været forbillede for etableringen af de multidisciplinære cancergrupper, som i dag er blåstemplet af myndighederne som måden, hvorpå man skal løfte behandlingstilbuddet til danske kræftpatienter til højeste internationale niveau.

– Henning har selvfølgelig ikke drevet DBCG alene, men han har været med fra starten og hele vejen frem til i dag, og jeg er overbevist om, at det ikke var blevet det samme uden hans kløgtige og vedholdende indsats, lyder det fra en kollega.

– Hans fingeraftryk bliver altid sat med lydhørhed og charme – og en udpræget sans for også at få vores fags mange individualister til at forstå nødvendigheden af at blive enige og at samarbejde, supplerer en anden kilde.

En tilfældighed

Hvis en ildsjæl er en, der opfatter sit arbejde som et kald – så startede Henning Mouridsen ifølge eget udsagn ikke sin lægegerning som en ildsjæl.

Det var simpelthen ikke til at bære, at vi ikke kunne hjælpe hende.

– Jeg var familiært sporet til at gå den akademiske vej og valget stod mellem en humanistisk uddannelse og lægestudiet – og så valgte jeg lidt tilfældigt det sidste, husker han.

Vejen til brystkræftområdet gik via specialstudiet i intern medicin. Flammen blev første gang rigtigt tændt ved mødet med en særlig patient.

– Jeg var på Gentofte, hvor vi fik en kvinde ind, som havde tilbagefald af brystkræft med spredning til leveren og lungerne. Hun var omkring fyrrer og stod foran at skulle have sine to tvillinger konfirmeret. Det var simpelthen ikke til at bære, at vi ikke kunne hjælpe hende – selv om det var i starten af 1970'erne, husker jeg det, som var det i går, siger Henning Mouridsen.

Blod på tanden

– Jeg havde hørt om en protokol med kemoterapi til brystkræftpatienter, som de kørte på Cancer and Leukemia Group B i New York, og jeg fik dem til at sende protokollen med regimet. Efterfølgende lykkedes det at få fremskaffet de forskellige cytostatika fra apoteket, fortæller Henning Mouridsen.

– Jeg ved ikke, hvad min overlæge tænkte, men han gav mig i hvert fald lov til at forsøge at behandle kvinden, som normalt ville være blevet sendt hjem med besked om, at der ikke var mere, vi kunne gøre. Det var selvfølgelig vildt at stå og trække de her ekstremt toksiske stoffer op i en sprøjte og sætte gang i behandlingen, men vi tænkte vel, at der var alt at vinde og ikke så meget at tabe, siger Henning Mouridsen.

– Hun reagerede selvfølgelig voldsomt på det ekstremt intensive regime, men hun kom hjem til tvillingernes konfirmation, og efter yderligere behandling gik hun i komplet remission, og hun levede i øvrigt i mere end 7 år efter behandlingen.

– Det gav blod på tanden, og jeg fik efterfølgende til opgave at tage mig af afdelingens patienter med fremskreden brystkræft. I et andet tilfælde lykkedes det at give en patient med fremskreden sygdom 11 års ekstra levetid, og sådanne patienter udvikler man jo et næsten familiært forhold til, husker Henning Mouridsen.

Medicinsk kræftambulatorium

Da Henning Mouridsen forlod Gentofte for at fortsætte sin turnus andre steder, blev der etableret et ugentligt ambulatorium på Gentofte-afdelingen, hvor han kunne fortsætte arbejdet med at passe de terminale brystkræftpatienter.

– På det tidspunkt fik vi en ung Torben Palshof, den nuværende formand for De Multidisciplinære Cancer Grupper, DMCG, ind på afdelingen, og han blev sat til at hjælpe mig. Ud over at passe ambulatoriet sammen, debuterede vi med vores første randomiserede undersøgelse, hvor vi afprøvede en 5-stofsbehandling over for en ét-stofsbehandling. Det lykkedes at få den gennemført og publiceret, og den blev siden også refereret som dokumentation for flerstofsbehandlingens fortrin – en opfattelse, som i øvrigt siden er blevet delvist revideret.

– Sådan startede det – og sådan blev jeg kræftlæge, lyder mellemdistancen fra Henning Mouridsen.

Medicinsk kræftspeciale

Efter et melletrin som 1. reservelæge inden for hæmatologien – ”en pokkers lærerig tid” – fik Henning Mouridsen og kollegaen Heine Høi Hansen, netop hjemkommet fra et ophold i USA, samtidig ansættelse på Finsen Institutet.

– Tiden var modnet til etablering af et medicinsk kræftspeciale, og selv om kollegerne ovre på radioterapiklinikken nok kiggede lidt skævt til os, var det med det sigte, at de to fremsynede overlæger Nis Nissen og Vagn Larsen fik os ansat som overlæger med rådighed over to sengepladser, husker han.

Landsdækkende kvalitetsudvikling

Ansættelsen var også udgangspunkt for, at Henning Mouridsen og den daværende formand for Dansk Kirurgisk Selskab, Kai Fischerman, inspireret af nye endnu umodne data fra Italien og USA, i 1976 undfangede ideen om at udbrede den medicinske tillægsbehandling til brystkirurgien i Danmark. »

På underfundig vis lykkedes det at få alle de omkring 75 brystkirurgiske afdelinger med.

– Torben Palshof havde et par år tidligere vist vejen til multicenterforskningen med to protokoller, som undersøgte anvendelsen af endokrin tillægsbehandling. De blev gennemført på tre behandlingscentre, og det inspirerede os til at sætte en protokol med adjuverende medicinsk behandling op som et landsdækkende projekt, fortæller Henning Mouridsen.

– Vi var for det første blevet opmærksomme på, at der skulle mange patienter til for at dokumentere en hypotese. Men derudover vidste vi, at behandlingsresultaterne var geografisk meget ujævnt fordelt, og derfor var det selvfølgelig nærliggende at benytte lejligheden til at skrive kvalitetsstandarder ind i protokollen, så patienter fra alle regioner i landet kunne få glæde af et kvalitetsløft.

– Kaj Fischerman fremlagde projektet i Dansk Kirurgisk Selskab i december 1976 med en besked om, at hvis kollegerne i selskabet var med på ideen, så havde han nogle unge drenge, som gerne ville sørge for at føre projektet ud i livet. Det var de, og det var så blandt andet mig, der fik opgaven at få etableret en organisation, få skrevet en protokol og rejse rundt i landet for at sikre den landsdækkende medvirken.

DBCGs fødsel

Vi fik etableret en arbejdsgruppe, hvor alle de lægelige discipliner var repræsenteret, dvs. kirurgien, patologien, den interne medicin og stråleterapien. Man kan sige, at det var en meget tidlig udgave af det koncept, som i dag er udmøntet i de multidisciplinære cancergrupper.

– Den største udfordring var nok at få fastholdt opbakningen til det, der blev besluttet på mødet i Dansk Kirurgisk Selskab. Jeg var delvist blevet frikøbt fra min overlægestilling, og statistikerne for projektet, Knud West Andersen, og jeg rejste rundt til et utal af afdelinger for at introducere protokollen – og på underfundig vis lykkedes det at få alle de omkring 75 brystkirurgiske afdelinger med.

– DBCG blev etableret i kølvandet på projektet som et resultat af, at vi med protokollen havde vist, at det kunne lade sig gøre at arbejde landsdækkende og multidisciplinært med at sikre alle brystkræftpatienter i landet den samme gode behandling.

– Det var ikke uden gnidninger, for de enkelte afdelinger skulle jo pludselig til at udfylde protokolskemaer for hver patient. Men de gjorde det, måske også hjulpet på vej af, at skemaerne jo dengang blev udfyldt manuelt og derfor samtidig kunne anvendes som journaler på afdelingerne.

– Succesen med protokollen banede i hvert fald vej for den kliniske database, som siden har været kernen i DBCGs arbejde, påpeger Henning Mouridsen, der i sin funktion som generalsekretær sammen med skiftende formænd fra det kirurgiske område har været sammenslutningens ansigt udadtil igennem alle årene.

– Der er ingen tvivl om, at styrken i DBCG udspringer af, at vi meget tidligt fik landsdækkende repræsentation i vores faglige udvalg. I starten var det vanskeligt at samle alle kirurgerne, men i kølvandet på at det i kvalitets sikringens navn lykkedes at få reduceret antallet af operationssteder fra over 70 til de 15, vi har i dag, er det kirurgiske udvalg også blevet repræsentativt for hele landet, siger han.

Leder på halv tid

Henning Mouridsen er stoppet i klinikken på Rigshospitalet og har skiftet jobbet som generalsekretær ud med en halvtidsstilling som lægelig leder af Databasefunktionen i DBCG. Forskningsområdet ledes nu af en tidligere overlægekolega fra Rigshospitalet, Bent Ejlersen – og det samarbejde fungerer efter Henning Mouridsens udsagn forbilledligt.

Henning Mouridsen i årstal:

Født: 1939

Kandidat: 1964

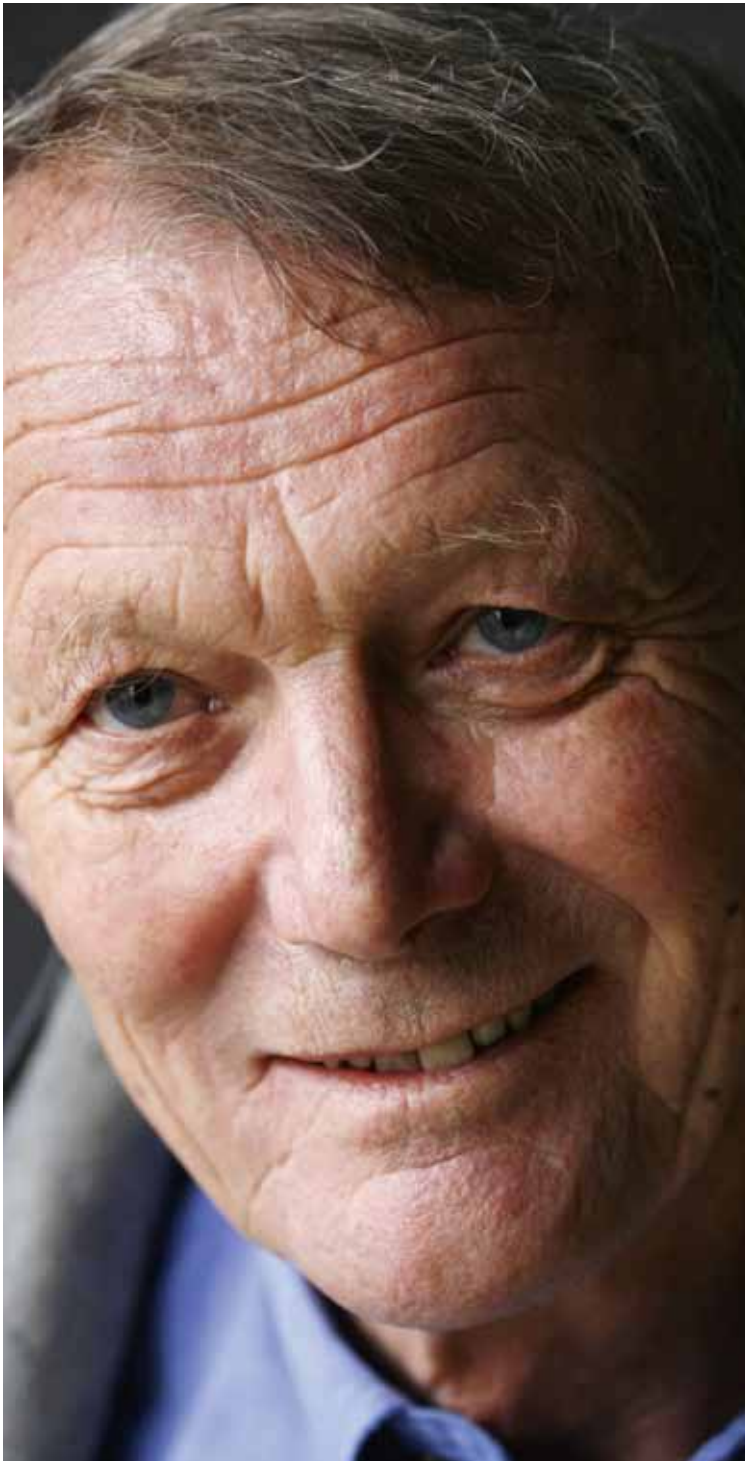
Overlæge: 1976

Generalsekretær i DBCG: 1976

Professor: 2003

Nuværende stilling: Lægelig leder af DBCGs Databasefunktion

Styrken i DBCG var, at vi meget tidligt fik landsdækkende repræsentation i vores faglige udvalg.



– Bent er fantastisk i det job, og hvis sandheden skal frem, er pligten til at skulle holde mig fagligt opdateret i de sene aftentimer nok en af de ting, jeg nyder allermost at være sluppet af med, siger Henning Mouridsen.

Og ringen bliver på forunderlig vis sluttet, når man spørger Henning Mouridsen om, hvornår han har tænkt sig at slutte, og hvad han til den tid kommer til at savne mest.

– Jeg har kontrakt til ind i 2013, og hvad der så sker, må tiden vise. Man bliver jo ikke yngre, smiler han.

– Men faktisk mærker jeg allerede nu, at det største savn er klinikken og kontakten til patienterne. Det har nok alligevel hele tiden været den basale drivkraft.

Tip en ildsjæl!

Perspektiv & debat modtager gerne forslag til emner til vores nye artikelserie med portrætter af ildsjælene i den danske kræftbehandling.

Alle forslag kommer med i vores ekspertpanels votering.

Til næste nummer består panelet af:

- Professor, overlæge, dr.med. og formand for Dansk Bryst Cancer Gruppe, Peer Christiansen, Kirurgisk afd. P, Aarhus Universitets-hospital
- Professor, overlæge, dr.med., klinikchef Liselotte Højgaard, Rigshospitalets Klinik for Klinisk Fysiologi, Nuklearmedicin & PET
- Professor, overlæge, dr.med. og formand for Lundbeck fonden Mikael Rørth, Onkologisk klinik på Rigshospitalet

Send dit forslag med en kort begrundelse til kommunikationschef Morten Wiberg, Roche a/s. Mail til morten.wiberg@roche.com.

RADS kigger på kræftlægemidler

Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er gået i krig med kræftlægemidlerne. Det byder på særlige problemstillinger, som skal afklares inden arbejdet rigtig kan gå i gang.

RADS er frontlinje-enheden i Danske Regioners bestræbelser på at sikre alle danske sygehuspatienter den samme kvalitetsbehandling til den lavest mulige pris. Metoden er nedsættelse af specialist-fagudvalg på udvalgte terapiområder med henblik på at udarbejde anbefalinger for den bedste anvendelse af lægemidlerne – efterfulgt af udbudsforretninger, hvor producenterne får mulighed for at byde ind med rabatpriser på deres leverancer.

– Formålet er på den ene side at sikre, at alle patienter på landets sygehuse får adgang til den samme høje kvalitet i lægemiddelbehandlingen, og på den anden side at afprøve muligheden for via offentlige udbud at kunne levere behandlingerne på et omkostningsniveau, som er lavere, end hvad det ellers ville have været, forklarer formanden for RADS, koncerndirektør i Region Hovedstaden Svend Hartling.

Fokus på kræftlægemidlerne

RADS' næste fokus er kræftområdet, men ifølge formanden er det endnu for tidligt at sætte navne på, hvilke fagudvalg der skal nedsættes i hvilken rækkefølge.

– Der er stadig uafklarede spørgsmål, så vi ved endnu ikke, om der skal nedsættes udvalg, som dækker de store kræftområder, eller om udvalgene i højere grad skal arbejde med mere specifikke kliniske udfordringer inden for kræftbehandlingen, siger Svend Hartling.

– Vi har nedsat udvalg, som kigger på endokrin behandling af bryst- og prostatakræft, samt behandling af knoglemetastaser. Og som det ser ud

nu, kommer de næste udvalg nok til at dreje sig om de hæmatologiske kræftsygdomme, røber han.

RADS og UVKL

Et af udeståenderne er en afklaring af rollefordelingen mellem RADS og Nationalt Udvalg til Vurdering af KræftLægemidler, UVKL. Svend Hartling ser ikke personligt nogen risiko for, at RADS og UVKL kommer til at træde hinanden over tæerne, men bekræfter, at spørgsmålet skal vendes, inden RADS kan gå i gang med at bemande de nye fagudvalg.

– Spørgsmålet er til drøftelse på det næste møde i Kræftstyregruppen, og vi snakker også med de multidisciplinære cancergrupper om, hvordan vi kan gribe opgaven an på den bedste måde, siger han.

Allerede eksisterende vejledninger

Er det ikke meget at forlange, at kræftlægerne skal bruge tid på at udarbejde anbefalinger på områder, hvor de i de fleste tilfælde allerede selv har lavet kliniske vejledninger?

– Fagudvalgene tager selvfølgelig udgangspunkt i de vejledninger, som allerede er lavet, og derfor behøver det jo ikke at være særligt tidskrævende. Men udvalgsarbejdet giver en mulighed for at gå evidensgrundlaget en ekstra gang efter i sømmene og på det grundlag ende med national konsensus om, hvilke behandlinger der bør tilbydes til patienterne, siger Svend Hartling.

For de behandlinger, hvor eksperterne er enige om ligeværdighed mellem flere præparater, vil det efter udbud være det billigste, som bliver det rekommanderede.

– Det er i høj grad de faglige selskaber selv, der vælger de specialister, der skal sidde i - og lede - de faglige udvalg, og derfor vil der som regel være overlap i forhold til dem, der allerede har udarbejdet selskabernes kliniske vejledninger. Det mener jeg ikke er et problem, men en fordel, da resultatet jo skal afspejle de førende specialisters anbefalinger, tilføjer han.

Mere forpligtende vejledninger

Men hvad er så forskellen på selskabernes egne vejledninger og RADS' vejledninger?

– RADS vejledninger drejer sig kun om lægemiddelbehandling, og for de behandlinger, hvor eksperterne er enige om ligeværdighed mellem flere præparater, vil det efter udbud være det billigste, som bliver det rekommanderede.

Skal lægerne så følge RADS' vejledninger?

– Vi fratager ikke lægerne deres frie ordinationsret, men læger eller afdelinger, som markant afviger fra det, som de førende specialister på området har anbefalet, vil typisk blive bedt om at argumentere for afvigelsen. På den måde vil vores vejledninger nok være mere forpligtende end selskabernes egne vejledninger, forklarer Svend Hartling.

Tvivlsomme besparelser

Kræftområdet udvikles i stigende grad med individualiserede behandlingsforløb – er det overhovedet muligt at lave vejledninger, når patienterne ikke behandles i standardforløb?

– Individualiserede behandlingsstrategier er måske særligt langt fremme, men de er ikke unikke for kræftområdet, og de udelukker ikke, at man kan stratificere behandlingerne i vejledende algoritmer, siger Svend Hartling.

Men betyder individualiseringen ikke, at der meget sjældent er konkurrerende ligeværdige præparater, som kan bane vej for rabatter via udbudsrunder?

– Det kan godt vise sig at være tilfældet, og det kan også godt være, at vi på kræftområdet vil se, at RADS først og fremmest kan bidrage til at sikre den nationale høje kvalitet i behandlingerne, og i mindre grad til at hente besparelser hjem, slutter Svend Hartling.



– Vi fratager ikke lægerne deres frie ordinationsret, men læger eller afdelinger som markant afviger fra det, som de førende specialister på området har anbefalet, vil typisk blive bedt om at argumentere for afvigelsen, siger koncerndirektør i Region Hovedstaden og formand for RADS, Svend Hartling. Foto: Region Hovedstaden.



Foto: Kræftens Bekæmpelse

Rationel klinik – ikke nej til veldokumenterede behandlinger

Af Leif Vestergaard Pedersen, formand for Kræftens Bekæmpelse.

Danske Regioner har gjort sig til talsmand for, at vi i Danmark af økonomiske årsager skal kunne sige nej til at tage en given kræftbehandling i brug – selv om der er dokumentation for, at behandlingen har positiv effekt. Flere læger har også argumenteret for et ønske om prioritering – og senest er en rapport fra The Lancet Oncology blevet udlagt som om, at der er skrigende behov for at prioritere og sige nej til konkrete behandlinger.

Men er der nu også det? Politikere og administratorer forstår sundhedsprioritering som et økonomisk begrundet generelt nej til, at danske læger anvender en behandling, der ellers har en dokumenteret positiv effekt. Når læger og andre sundhedsprofessionelle taler om prioritering, er der i min forståelse mere tale om noget, der kan beskrives som rationel klinik.

Politikere og i virkeligheden allermest administratorers argumenter for, at vi i Danmark af økonomiske årsager helt generelt skal sige nej til en dansk introduktion af en behandling (læs: et lægemiddel), er begrundet i, at behandlingerne er for dyre i forhold til effekten. Først og fremmest må man notere sig, at de danske sundhedsudgifter ikke ligger på et særligt højt niveau. Hertil kommer, at hvis der skal siges nej af økonomiske årsager, så bør man vel overveje, om det nødvendigvis er det nye, der skal siges nej til – eller om det var mere rigtigt at sige nej til gamle behandlinger.

Endelig er det yderst tvivlsomt, om et isoleret dansk nej kan lade sig praktisere, uden at velfærdssamfundets kerneværdier bliver truet. Må patienten selv betale for medicinen og få behandlingen på f.eks. kræftafdelingen – eller skal patienten tage til udlandet for at få den evidensbaserede behandling? Dermed udfordrer ønsket om et nej hele det samaritanske princip og princippet om lige adgang for alle til behandling.

Set fra patienternes perspektiv er debatten om en prioritering med til at øge utrygheden ved det danske sundhedsvæsen. For patienten er det helt afgørende, at hun ubetinget kan have tillid til, at hendes læge alene varetager

hendes interesser. Hvis patienten kommer i tvivl herom, så brister tillidsforholdet mellem læge og patient – og så vil vi se en eksplosion i kravet om helt generelle second opinion ordninger m.v.

Derfor er det helt afgørende, at læger, der diskuterer prioritering, gør sig klart, at det, de allerfleste læger argumenterer for, er rationel klinik. Rationel klinik, hvor det, man gør for patienten, både gøres effektivt og på en måde, så det giver en forventet gevinst hos patienten.

Man skal selvfølgelig ikke give patienten en nytteløs undersøgelse eller behandling, og man skal selvfølgelig ikke give patienten en behandling, der skader mere, end den gavner. Men det, at livet alligevel slutter, gør jo ikke behandlingen udsigtsløs. For nogle patienter er der meget perspektiv i at få fordoblet restlevetiden, selv om det "kun" drejer sig om 25 dage.

Men skal man give patienten en dyr og krævende behandling, hvor kun én ud af måske 200 patienter vil have gevinst af behandlingen? Det spørgsmål kan kun patienten selv besvare. Gennemsnitspatienten vil jo have gevinst af behandlingen – men kun patienten selv kan vurdere om de mulige fordele er større end ulemperne ved behandlingen. Lægen kan rådgive patienten, men det er ikke prioritering – det er rationel klinik og ordentligt lægearbejde.

Og det er lige netop det, der er hovedbudskabet – også i The Lancet Oncology – at sundhedsvæsenet skal undgå det unødvendige, og det, der ud fra patientens perspektiv, er nytteløst. Det sker gennem patientens tillid til den behandlingsansvarlige læge – og gennem ordentligt lægearbejde. Gør vi det, er det ikke relevant med et ønske om et økonomisk begrundet forbud mod, at danske læger anvender effektive lægemidler.

Det, at livet alligevel slutter, gør ikke behandlingen udsigtsløs.