

D e c e m b e r 2 0 1 1

PERSONALISED HEALTHCARE

M o l e k y l æ r d i a g n o s t i k o g m å l r e t t e t b e h a n d l i n g



LEDER

Nye broer

Ideen om, at lægemiddelbehandling kan gøres mere effektiv, hvis man kan finde diagnostiske metoder til at forudbestemme, hvilke patienter der vil have gavn af en given behandling, er ikke ny. Under overskriften Personalised Healthcare (PHC) gjorde Roche i september status sammen med en række førende danske specialister på en konference i København – og det nye budskab herfra var, at individualiseret lægemiddelbehandling ikke længere er fremtidsmusik, men en proces, som er i fuld gang.

Forudsætningen for PHC er en næsten eksplosiv udvikling i vores viden om sygdommenes molekulære årsager. Som man også kan læse om her i denne publikation, er det en udvikling, som især på kræftområdet er i færd med at vende op ned på, hvordan man klassificerer sygdomme.

Fremtidens sygdomsbetegnelser kommer i langt højere grad til at indeholde information om både de grundlæggende årsager til sygdommene og – ikke mindst – deres behandlingsmuligheder. Udviklingen af molekulære genetiske testteknologier er central for denne udvikling, og når de ikke bare kan fortælle os om sygdommenes

årsager og prognoser, men også anviser konkrete, effektive behandlingsmuligheder for den enkelte patient, er broen fra grundforskningen til klinikken etableret.

På Roches konference var der bred enighed om, at PHC er den indlysende vej til bedre lægemiddelbehandling. Men der blev også i flere indlæg peget på, at projektet forudsætter, at der etableres nye broer på tværs af de etablerede specialer, kompetencer og forankringer.

Hos Roche er PHC i dag integreret i alle forsknings- og udviklingsaktiviteter. Vi har også forstået, at når der efterlyses nye broer, handler det også om samarbejdet mellem på den ene side lægemiddel- og medicoindustrien og på den anden side de akademiske forskningsmiljøer. Sammen kan vi gøre vejen fra laboratorierne til patienterne kortere – og vi er klar!

God læselyst!



Robin Turner

Adm. direktør
Roche a/s



Geoff Twist

Adm. direktør
Roche Diagnostics a/s

Indhold

PERSONALISED HEALTHCARE 2011

- 04 PHC – status**
- 06 PHC – diagnostik**
- 08 PHC – økonomi**
- 10 PHC i praksis – behandling**
- 12 PHC i praksis – diagnostik**

Personalised Healthcare udgivet af :

Roche • Industriholmen 59 • DK-2650 Hvidovre
Telefon: 3639 9999 • Fax: 3639 9800
www.roche.dk

REDAKTION: Robin Turner og Geoff Twist (Ans.),

Morten Wiberg og Jan Narvestad (red.), Roche

TEKST: Cohn & Wolfe

FORSIDEFOTO: Peter Kam - Kam & co

ARTIKELFOTOS: Peter Bilde Fogh

GRAFISK TILRETTELÆGGELSE: Tejlmann & Co

OPLAG: 400

ISSN: 1902-6110

s.06



Molekylær diagnostik baner vej for
individuet målrettet behandling

s.10



PHC-behandling i praksis

s.12



PHC-diagnostik i praksis

 Personalised Healthcare 2011

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 molekylær 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 målrettede lægemidler, som anvendes i kombination med en testteknologi.

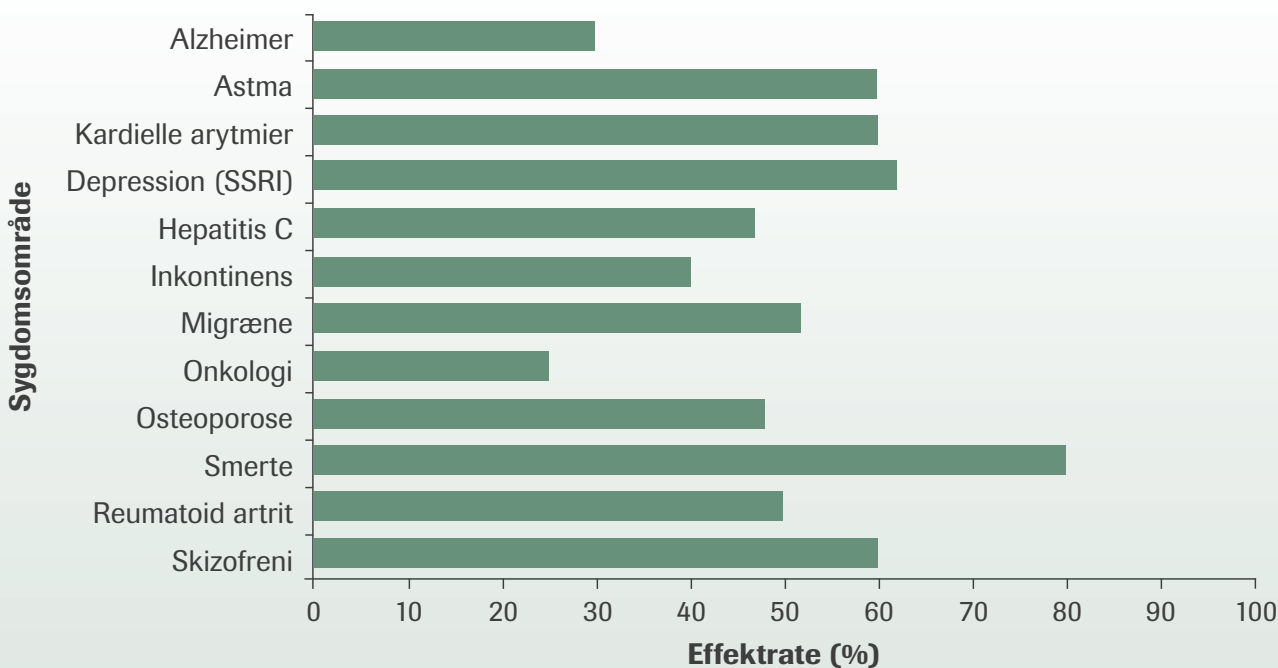
– Egentlig foretrækker jeg betegnelsen stratificeret behandling, hvor biomarkøren og testen så at sige stratificerer anvendelsen af et specifikt lægemiddel til de patienter, som man har en dokumenteret viden om, vil have gavn af behandling med lægemidlet. Betegnelsen skræddersyet medicin skaber associationer 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

 Personalised Healthcare 2011

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.

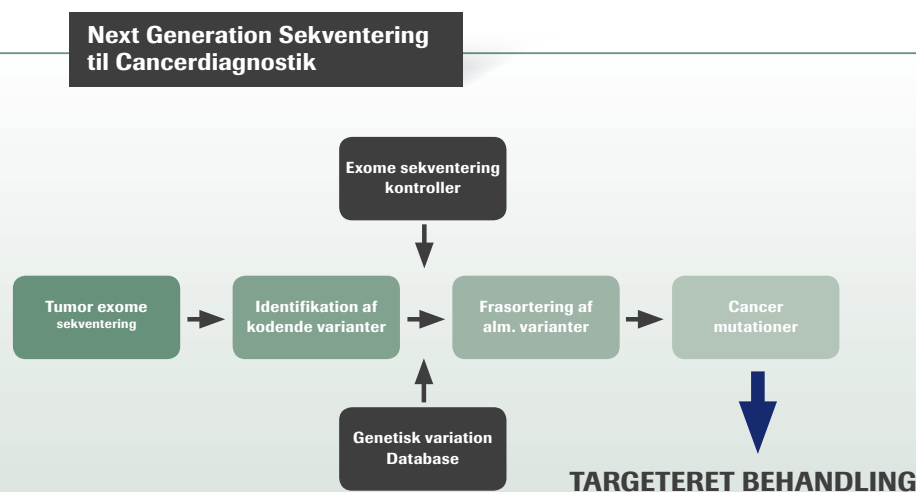
– Jeg tror, at der er noget i vores hospitalsstruktur, der gør, at vi er kommet meget senere af sted, end vi kunne have været. Et af problemerne er, at de enkelte specialer, der skal servicere klinikerne med de nye analyser, hver især laver et lille fragment af det samlede hele, sagde han på konferencen.

– 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



 Personalised Healthcare 2011

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 udtønder 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

 Personalised Healthcare 2011

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.

Personalised Healthcare 2011



– 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.

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

PERSONALISED HEALTHCARE 2011

Molekylær diagnostik og målrettet behandling

Personalised Healthcare hviler på de seneste årtiers eksplosive udvikling i vores viden om sygdommenes molekulære årsager.

Udviklingen vil vende op og ned på, hvordan vi i fremtiden klassificerer sygdomme. De nye sygdomsbetegnelser vil i langt højere grad end tidligere rumme informationer om deres grundlæggende årsager og anviser specifikke behandlingsmuligheder for den enkelte patient.

Roche gjorde i september 2011 status sammen med førende eksperter fra hele landet. Hæftet præsenterer hovedbudskaberne fra konferencen – suppleret med beretninger fra klinikere og diagnostikere, som er i fuld gang med at virkeliggøre perspektiverne for dem, som det hele handler om, nemlig patienterne.