

Onkologi

i sverige •
tidningen
för svensk
cancervård

Kliniken i fokus -
**I LUND STÅR
FORSKNINGEN
I CENTRUM**

**CANCERVÅRDEN
PÅ TUR**
för nationella riktlinjer

VILKEN OPIOID
skall jag välja?

**Tumörbiologin inne
I EN GULDÅLDER**

PARP-HÄMMARE
- ny behandlingsmetod för
ärftlig bröstcancer




Utvecklad i Sverige

*Nu blir behandling av anemi ännu **enklare och säkrare** med Aranesp® förfylld injektionspenna (SureClick™)*

Ingen montering
eller dosinställning

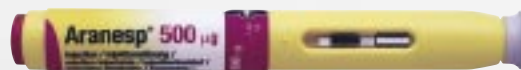


enkel användning
och säker dos

Skyddad nål



säker administrering



***Styrkan att administreras en
gång var 3:e vecka***

AMGEN®
Oncology

Indikationer: Behandling av symtomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi. Den rekommenderade startdosen är 6,75 µg/kg, givet en gång var 3:e vecka. Behandling av anemi hos vuxna och barn ≥ 11 år med kronisk njursvikt. Förfyllda injektionssprutor 10 - 500 µg samt förfyllda injektionspennor 20, 40, 60, 80, 100, 150, 300 samt 500 µg.

Q3W
Aranesp®
(darbepoetin alfa)

 **SureClick™** 



Välkommen till det första numret av Onkologi i Sverige.

Onkologi i Sverige är ett nytt forum för erfarenhetsutbyte, debatt och eftertanke som kommer att ta det breda perspektivet på cancervård. Onkologi i Sverige har kommit till då vi tycker att det saknats en tidning som tar ett bredare grepp än det rent vetenskapliga med publicering av kliniska studier. I tidningen kommer du att kunna läsa om alla aspekter av din och dina kollegor och patienters vardag. Artiklarna kommer att spänna över hela spektrat från preklinisk forskning till palliativ vård.

Vår målsättning och vår förhoppning är att tidningen skall bidra till en bättre cancervård genom att fånga upp nya kunskaper och frågor av både medicinsk, organisatorisk och politisk natur.

För att säkra kvaliteten i artiklarna är vi glada att ha lyckats rekrytera ett mycket kompetent redaktionsråd som kommer att bidra med kunskaper inom sina specialområden. Medlemmarna i redaktionsrådet presenteras på nästa sida.

Tidningen distribueras till alla specialistläkare och sköterskor som är inblandade i cancer-vården i Sverige och till ordföranden i läkemedelskommittéer och landstingspolitiker. Den utkommer med sex nummer per år. Om du råkar ha fått tidningen utan att ha med cancerpatienter att göra kan du mejla oss på ois@pharma-industry.se så tar vi bort dig från distributionen. Vi önskar självfallet att du som läsare är med och påverkar innehållet genom att tycka till om artiklar eller om de frågor som berör dig i ditt dagliga arbete. Då tidningen når politiskt ansvariga och läkemedelskommittéer är debattartiklar riktade till beslutsfattare något vi välkomnar. I detta nummer ger 22 verksamhetschefer sin syn på var för det behövs en nationell cancerplan.

Vi tar också gärna emot tips om intressanta artikeluppslag. Vill du bidra på ett eller annat sätt är du välkommen att höra av dig. Du hittar kontaktuppgifter på nästa sida.

Onkologi i Sverige ges ut av ett fristående förlag som heter Pharma Industry Publishing AB. Vi ger sedan sju år ut en branschtidning för läkemedelsindustrin och anordnar kurser i bland annat hälsoekonomi.

Jag hoppas att du finner innehållet intressant och läsvärt.

Trevlig läsning!
Patrik Gustavsson
Ansvarig utgivare

redaktionsråd



Bo Lennernäs
Överläkare, Docent
Jubileumskliniken
Sahlgrenska
Universitetssjukhuset



Anna Åleskog
Specialistläkare Hematologi,
Medicine Doktor
Hematologikliniken
Akademiska Sjukhuset



Arne Östman
Docent
Cancer Centrum Karolinska
Inst. för onkologi-patologi
Karolinska Institutet



Mona Ridderheim
Överläkare, Medicine Doktor
Kliniska Forskningsenheten
och Onkologiska Kliniken
Universitetssjukhuset i Lund



Elisabeth Lidbrink
Överläkare,
Medicine Doktor
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset



Sverre Sörensson
Överläkare, Docent
Lungmedicinska kliniken
Universitetssjukhuset
Linköping



Mef Nilbert
Överläkare, Docent
Onkologiska kliniken
Universitetssjukhuset
i Lund

Ansvarig utgivare: Patrik Gustavsson
Vd: Niclas Ahlberg
Grafisk form: Formsinne Sthlm AB
Redigering: Lars Ringberg
Tryck/Repro: Ålandstryckeriet,
Mariehamn
Papper inlaga: Novatech satin (silk) 100 g
Papper omslag: Novatech satin (silk) 200 g.
Annonspolicy: Förutom begärda placeringar
placeras annonserna slumpvis
utan koppling till redaktionellt
innehåll.

Onkologi i Sverige kommer ut med sex nummer
per år och publiceras av Pharma Industry
Publishing AB.
Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg,
Telefon 08-570 10 520
e-mail ois@pharma-industry.se
Citera oss gärna, men ange källan – Onkologi i
Sverige. Innehållet i artiklarna överensstämmer
inte nödvändigtvis med redaktionens åsikter.
ISSN1653-1582© Pharma Industry Publishing
AB 2005

Innehållet i den här påsen räddar inte liv. Men det hjälper människor som har skelettmetastaser till följd av bröstcancer att må lite bättre. Det förhindrar skelettrelaterade händelser. Och det lindrar den smärta som skelettmetastaser oftast medför, så att man kan röra sig lättare.¹⁾

Den här gör samma sak.

Skillnaden är att man kan ta den i lugn och ro hemma, istället för på sjukhuset.

Ref: 1) SPC

Bondronat är en tredje generationens bisfosfonat och innehåller ibandronatsyra. Vid förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med bröstcancer och skelettmastaser doseras Bondronat med 50 mg tablett en gång om dagen eller med 6 mg intravenöst var 3:e till 4:e vecka. Bondronat 50 mg filmdragerade tabletter eller 6 mg/6 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. För mer information se Fass.se. Tabletten på bilden har naturlig storlek.

Bondronat®
ibandronate
Keep life in motion®



36



18



44



40



68



58

Kliniska prövningar

Profylax minskar
dödlighet i cancer 14
Elisabet Lidbrink och Jonas Bergh

Svårtolkad statistik
med dyra konsekvenser 58
Johan Bring

Kliniken i fokus

I Lund står forskningen
i centrum 18
Michael Ljungberg

Hälsoekonomi

Även behandlingsmetoder
behöver styrning 26
Karin Sennfält

Riktlinjer

Cancervården på tur
för nationella riktlinjer 30
*Anders Thulin, Christina
Kärvinge och Torbjörn Malm*

Förankring både i topp
och på fältet är viktig.
Frågor och svar kring
riktlinjearbetet 34

Forskning och utveckling

Ny behandlingsmetod
för ärftlig bröstcancer 36
Thomas Helleday

Rosa Bandet – en inter-
nationell folkrörelse 40
Ursula Tengelin

Patientperspektiv

Uppmuntra patienten
att ta ledningen över
sin sjukdom! 44
Gunilla Andersson

Debatt

Sverige behöver en
nationell cancerplan 26
*Tjugotvå företrädare för
onkologiska kliniker och
den onkologiska akademien*

Medicinsk teknik

4D Radioterapi
är framtiden 30
Bo Lennernäs

Konferensreferat

Tumörbiologin inne i en
guldålder. Stjärnfull
konferens på Nobel Forum 54
Arne Östman

Läkemedelsutveckling

Flera vägar för att godkänna
läkemedel i Europa 62
Jan Liliemark

Palliativ vård

Vilken opioid skall jag välja? 68
Farmakologisk smärt-
behandling vid avancerad
cancersjukdom
Staffan Lundström

Ledare

3

Redaktionsråd

4

Notiser & Pressklipp

8

Taxotere är ett cytostatikum med följande indikationer:

Bröstcancer

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid är indicerat för adjuvant behandling av patienter med operabel nodpositiv bröstcancer. TAXOTERE (docetaxel) i kombination med doxorubicin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer som tidigare inte behandlats med cytostatika för denna sjukdom. TAXOTERE (docetaxel) monoterapi är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer efter svikt på tidigare cytostatikabehandling. Cytostatikabehandlingen bör ha inkluderat ett antracyklin eller ett alkyliserande medel. TAXOTERE (docetaxel) i kombination med trastuzumab är indicerat för behandling av patienter med metastaserad bröstcancer vilkas tumörer överuttrycker HER2 och som inte tidigare fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom. TAXOTERE (docetaxel) i kombination med capecitabin är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer efter svikt på cytostatikabehandling. Tidigare terapi bör ha inkluderat ett antracyklinpreparat.

Icke-småcellig lungcancer

TAXOTERE (docetaxel) är indicerat för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer, efter behandlingssvikt på tidigare kemoterapi. TAXOTERE (docetaxel) i kombination med cisplatin är indicerat för behandling av patienter med icke resektabel, lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer som tidigare ej behandlats med cytostatika för denna sjukdom.

Prostatacancer

TAXOTERE (docetaxel) i kombination med prednison eller prednisolon är indicerat för behandling av patienter med hormonrefraktär metastaserande prostatacancer.

Styrkor och förpackningsstorlekar: Koncentrat och vätska till infusionsvätska, lösning 20mg samt 80mg i kombinationsförpackning med injektionsflaska för engångsbruk. För ytterligare information se Fass.



Överlevnadsdata som kan leda till stunder som dessa...

Taxotere ny indikation – adjuvant behandling av bröstcancer!

Taxotere i kombination med doxorubicin och cyklofosfamid ökar möjligheten att bota fler av dina patienter med operabel körtel-positiv bröstcancer.^{1,2}



TAXOTERE®
(docetaxel)
Bringing Data To Life

1. Marty et al, oral presentation, SABC 2003, abstract 43
2. Roché et al, oral presentation, SABC 2004, abstract 27

Nytt hjälpmedel för säker hantering av cytostatika

Teva lanserar Tevadaptor, ett slutet system för säker beredning och administrering av toxiska intravenösa läkemedel. Tevadaptor minimerar enligt Teva risken att komma i kontakt med läkemedlet och eliminerar risken för att sticka sig på nålar.

Tevadaptor består av fem delar som ansluts till olika enheter. För beredning av läkemedel ansluts en adapter till läkemedelsflaskan (både för 13 och 20 mm-flaska) och en sprutadapter ansluts till en spruta. Dessa kopplas sedan samman med en tredje del med en enkel klickteknik. De två övriga delarna används för administrering av läkemedel till patient.



Merck vill använda Erbitux för skivepitelcancer

Merck lämnade i augusti in en ansökan till den Europeiska Läkemedelsmyndigheten och till Swissmedic för att utöka användningen av den målstyrd cancerbehandlingen Erbitux (cetuximab) för skivepitelcancer i huvud och hals (SCCHN).

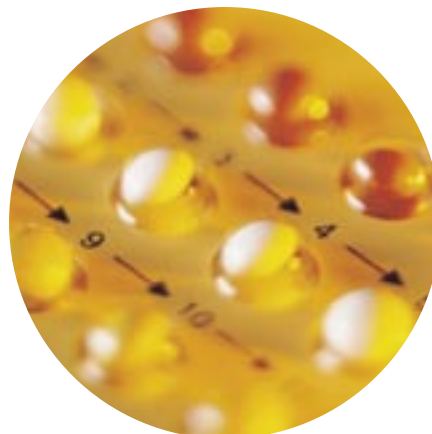
Den föreslagna nya indikationen är för användning av Erbitux i kombination med strålbehandling för lokalt avancerad SCCHN och som monoterapi för patienter med återkommande och/eller metastaserande sjukdom där behandling med cellgift misslyckats.

Erbitux fick sitt första godkännande för metastaserande kolorektalcancer i Schweiz i december 2003.

Byte av medicin ger lägre risk för återfall i bröstcancer

Data som publicerats i The Lancet i augusti visar att kvinnor som passerat klimakteriet och får behandling med tamoxifen mot tidig bröstcancer minskar risken för återfall genom att gå över till behandling med anastrozol (Arimidex).

Studierna ABCSG-8 (n = 2262) och ARNO-95 (n = 962) hade båda syftet att avgöra huruvida en övergång från tamoxifen till anastrozol efter två års behandling med tamoxifen var mer effektivt än fortsatt behandling med tamoxifen i fem år. Efter en uppföljningstid på 28 månader gav en övergång 40 procent lägre risk för återfall i bröstcancer, och 39 procent lägre risk för spridning till andra delar av kroppen.



P-pillar i tonåren ökar risken för bröstcancer

Att äta p-pillar under tonåren ökar risken för bröstcancer i unga år. Det visar en ny svensk studie gjord på samtliga kvinnor i Sydsverige som insjuknade i bröstcancer före 40 års ålder under åren 1990–95. Enligt studien ökar risken med 50 procent för varje år som en tonåring äter p-pillar, oavsett om man använder hög- eller lågdospiller. Påbörjas användningen vid 20 års ålder och uppåt påverkas inte risken. Helena Jernström, docent i experimentell onkologi vid Lunds Universitet, understryker dock att bröstcancer hos kvinnor under 40 är mycket ovanligt och vill inte att studien ska leda till ett p-pillaralarm.

Halverad risk för återfall i bröstcancer

Ytterligare en ny studie har nu visat att behandling med trastuzumab (Herceptin) och docetaxel (Taxotere) halverar risken för återfall hos kvinnor med HER2-positiv bröstcancer. Svenska Bröstcancergruppen har redan tagit ställning. De rekommenderar att alla svenska kvinnor som får bröstcancer ska HER2-testas, vilket inte görs i dag.

De rekommenderar också att alla kvinnor med HER2-positiva tumörer ska behandlas med Herceptin för att förebygga återfall. Patienter från Södersjukhuset i Stockholm har deltagit i en ny internationell fas III-studie med 3 222 patienter. Studien visar en signifikant minskning av risken för återfall i sjukdomen hos kvinnor med HER2-positiv bröstcancer som behandlas med Herceptin.

Patienterna som deltog delades in i tre grupper. Risken för återfall minskade med 51 procent i gruppen som fick tilläggsbehandling med Herceptin och Taxotere efter en inledande behandling med cellgiftskombinationen doxorubicin och cyklofosfamid, jämfört med kontrollgruppen. Återfallsrisken minskade med 39 procent hos gruppen som fick kombinationsbehandling med Herceptin, Taxotere och carboplatin jämfört med kontrollgruppen. På sidan 14 rapporterar Onkologi i Sverige om tre internationella studier som visar att profylaktisk behandling med Herceptin minskar dödlighet i bröstcancer.

Hon hade
bröstcancer.

Hon fick tamoxifen.
Vad händer sen?



Risken för recidiv kvarstår efter fem års adjuvant behandling med tamoxifen.¹ Nu finns ett behandlingsalternativ som minskar risken för återfall för kvinnor med bröstcancer som fått adjuvant behandling. Enligt resultat från MA-17-studien minskar risken för recidiv med 42% för de patienter som behandlas med letrozol efter avslutad behandling med tamoxifen i fem år (relativ riskreduktion, HR=0,58 (95% CI: 0,45–0,76) p=0,00003.² *

*Vi kallar det förlängd adjuvant behandling.
Sveriges kvinnor kallar det rätten till ett längre liv.*

Femar (letrozol) är nu godkänt som förlängd adjuvant behandling vid hormonberoende tidig bröstcancer hos postmenopausala kvinnor som tidigare behandlats med standard adjuvant tamoxifenbehandling i 5 år. För vidare information, se www.fass.se

1. "Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials" Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Lancet 2005;365:1687-1717. 2. Produktresumé Femar. SPC 2005.

* Absolut riskreduktion 6% (p=0,001)

Femar[®]
(letrozol)

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

Novartis Läkemedel | Box 1150 | 183 11 TÄBY
Tel 08-732 32 00 | Fax 08-732 32 01 | www.novartis.se

Prostatacancer förebyggs av medicin

Vid den första internationella konferensen om manliga sjukdomar i underlivet som ägde rum i Malmö i början av september presenterades en fyraårig amerikansk studie som visar att prostatacancer går att förebygga med hjälp av medicin. I studien ingår knappt 19 000 män över 55 år. Dessa delades upp i två lika stora grupper. Den ena gruppen fick dagligen substansen finasterid (Proscar), den andra fick sockerpiller. I gruppen som fick finasterid minskade insjuknandet i prostatacancer med 25 procent jämfört med kontrollgruppen.

Finasterid är en medicin som används vid behandling av lindriga prostatabesvär. Den kan ge biverkningar som minskad sexlust, ökad hårväxt, mentala störningar och minskad spermieproduktion.

Ökad risk för återfall efter cancerbehandling

För män som överlevt testikelcancer är risken dubbelt så stor att drabbas av cancer senare i livet som för friska män. Detta beror bland annat på behandlingarna med strålning och cellgifter. I en studie som presenterades i Journal of the National Cancer Institute i september har ett internationellt forskarlag studerat 40 576 fall av testikelcancer ur 14 olika register i Europa och USA.

Nio av tio män överlever testikelcancer. Genomgången visar nu att dessa löper betydligt högre risk än andra att drabbas av cancer i matstrupen, lungorna, magen, tjocktarmen, urinblåsan och bukspottskörteln. Risken ökar till mellan 1,5 och 4 gånger större risk än för friska män.

Dessa tumörformer ligger alla inom det strålningsfält som används vid testikelcancer. Cellgiftsbehandling är också en orsak till den förhöjda risken, enligt professor Per Hall vid Karolinska institutet.

Källa: SvD/TT

Stor skillnad i överlevnad mellan olika bröstcancermedicin

I augusti presenterades i Journal of Clinical Oncology resultaten av den första jämförande studien av olika cellgifter. I studien jämförs två av de vanligaste cellgifterna vid behandling av avancerad bröstcancer, docetaxel (Taxotere) och paclitaxel (Taxol). Resultaten visar att Taxotere ger en signifikant ökad överlevnad jämfört med Taxol.

I studien deltog 449 kvinnor med lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer. Resultatet visar en signifikant ökad överlevnad för de kvinnor som behandlades med Taxotere, 15,4 månader i medianöverlevnad jämfört med 12,7 månader i Taxolgruppen. Dessutom visar resultaten en signifikant skillnad i tid till progression, 5,7 månader i Taxoteregruppen och 3,6 månader i Taxolgruppen.

En annan signifikant skillnad är andelen patienter som fick betydande tumörminskning, 37 procent med Taxotere mot 26 procent med Taxol.

Framgångsrik lungcancerbehandling godkänd

I september godkändes läkemedlet Tarceva av den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMEA. Tarceva är en ny typ av behandling som hämmar tumörens tillväxt och förlänger livet för patienterna. Lungcancer är den cancerform som skördar flest liv i Sverige.

Det verksamma medlet i Tarceva är en molekyl som blockerar ett tillväxtprotein, HER1. Behandlingen bromsar tumörcellens tillväxt och ökar samtidigt mottagligheten för cellgifter. Tarceva har i en dubbelblind placebokontrollerad fas III-studie visat sig förlänga livet hos patienter med den vanligaste lungcancerformen, icke-småcellig lungcancer. Efter ett år levde 31 procent av patienterna som behandlades med Tarceva mot 22 procent i placebogruppen.

Personer på nya positioner/tjänster vid Onkologen i Lund

Ny specialist i gyn onkologi

1 okt Anjila Koul

Ny AL i gyn onkologi

1 jan Maria Bjurberg

Nya ST-tjänster i allmän onkologi

Mattias Belting

Maria Planck

Maria Gebre Medhin

David Borg

Ny specialist i allmän onkologi

1 jan Fredrika Killander

Ny AL i allmän onkologi

1 jan Niklas Loman

1 jan Susanne Malander

1 jan Johan Linderöth

Ny ÖL i allmän onkologi (våren 2005)

Mats Jerkeman

Thomas Relander

Ola Lindén

Ny professor i onkologi (våren 2005)

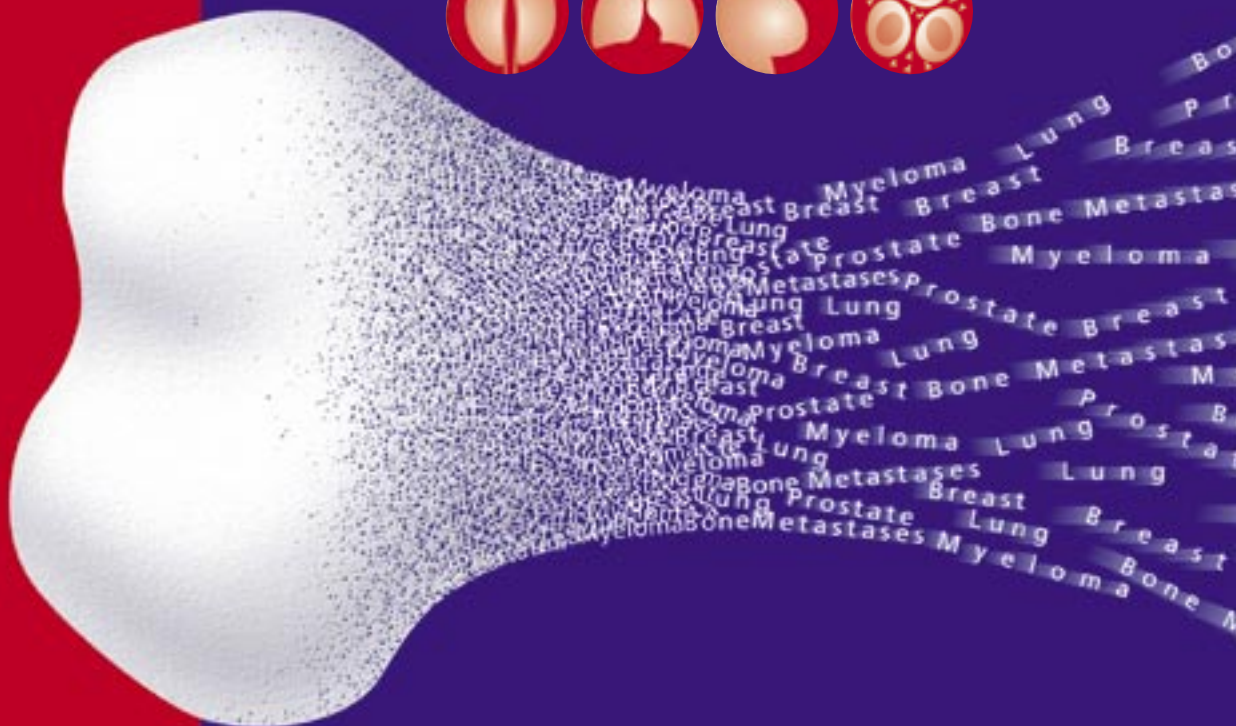
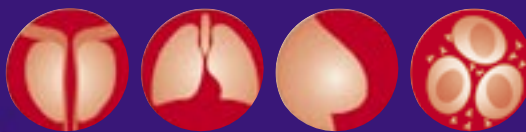
Eva Cavallin-Ståhl

Personförändringar på kliniken?

Vi vill uppmana er till att meddela oss när det sker förändringar på kliniken.

När ni har några nyanställningar och utnämningar, disputationer etc. vill vi uppmana er att kontakta oss på ois@pharmaindustry.se och meddela att ni har blivit överläkare eller ny avdelningsläkare på kliniken. Bifoga gärna ett fotografi på personen ifråga så publicerar vi detta i nästa nummer i mån av plats.

En effektiv lösning för dina cancer-patienter med skelettmetastaser



Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos patienter med avancerade benvävnadsmetastaser

... oavsett tumörtyp

bröstcancer – multipelt myelom – prostatacancer –
lungcancer – andra solida tumörer

... oavsett skelettmetastas

lytiska – sklerotiska – mixade lesioner

... endast 15 minuters infusion var 3:e till var 4:e vecka

Ref: Produktresumé,
www.fass.se

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

Novartis Läkemedel
Box 1150, 183 11 Täby
Telefon: 08-732 32 00
Telefax: 08-732 32 01
www.novartis.se

ZOMETA®
zoledronsyra 

Zometa administreras som en 15 minuters intravenös infusion var 3:e till var 4:e vecka.
Patienten bör också inta ett dagligt kosttillskott med 500 mg Kalcium och 400 IE D-vitamin.
För ytterligare information: www.fass.se



I panelen som diskuterade upptäckt satt från vänster. Anders Bergh, professor patologi, Umeå Universitet, Ola Bratt, docent, stf verksamhetschef, Universitetssjukhuset i Lund, Per Carlsson, professor hälsoekonomi, Linköpings Universitet Jonas Hugosson, professor urologi, Sahlgrenska Akademien vid Göteborgs Universitet, Göteborg, Per-Anders Abrahamsson Professor i urologi Universitetssjukhuset, Malmö allmänna sjukhus.

Cancerfondens hearing om prostatacancer

Prostatacancer är den vanligaste cancerformen i Sverige i dag. Varje år får drygt 9 000 män diagnosen och 2 300 dör av sjukdomen. Men fortfarande finns stora luckor i kunskapen om prostatacancer. Det framgick vid Cancerfondens hearing om kunskapsläget som genomfördes den 8 september.

Ett tjugotal av landets främsta experter inom prostatacancer hade samlats i Stockholm för att redovisa vad man vet i dag och vilka frågor som är mest angelägna att få svar på. De utfrågades i tre skilda paneldebatter med rubrikerna tidig upptäckt, prevention och behandling.

Alla var överens om att tidig upptäckt av cancertumörerna och tidig behandling minskar dödligheten i vissa grupper. Samtidigt var man också överens om att Sverige inte bör införa allmän undersökning av symptomfria män, motsvarande mammografin för kvinnor, eftersom man inte vet hur alla som i så fall skulle få diagnosen ska tas om hand. Cirka 40 procent av alla män i 60 - 70-årsåldern har sannolikt en liten prostatacancer, men många av dem bär på en ofarlig tumör som aldrig kommer att ge några symtom.

– Genom att testa dem riskerar vi att göra cancerpatienter av helt friska män, sade Ola Bratt, docent i urologi vid Universitetssjukhuset i Lund.

Även om diagnosmetoderna fortfarande har brister kan ändå tidiga former av prostatacancer upptäckas med så kallat PSA-test kombinerat med vävnadsprov. Men testet kan inte förutsäga prognosen. I dag finns inga metoder som på ett tidigt stadium säkert kan säga om tumören är aggressiv och bör behandlas snabbt eller om den är långsamt växande och beskedlig. Med allmän PSA-testning finns risk att ett stort antal män kommer att behandlas i onödan.

– Vi måste se till att få metoder för att sälla ut dem med beskedliga tumörer, där vi kan avvakta med behandlingen innan vi inför allmänt test. Vi måste också vara säkra på att vi på ett bra sätt kan sälla ut de som är friska. Till dess måste varje man, efter noggrann information om konsekvenserna, själv bestämma om han vill göra ett test eller inte, sade Jan Adolfsson, docent i urologi vid Onkologiskt Centrum, Stockholm/Gotland.

Mer vägledning kommer att ges om några år då en europeisk studie, ERSPC, ska redovisa effekten av allmän PSA-testning av 180 000 män, varav 20 000 från Sverige. Även nya diagnosmetoder är på gång, men fortfarande kvarstår problemet med att skilja ut farliga tumörer som kräver snabb behandling.

Cancerdiagnos på minuten

Med ett enkelt blodprov går det att ta reda på om en person lider av cancer. Amerikanska forskare har utvecklat en ny metod som med nanoteknik gör det möjligt att få resultatet redan inom några minuter, skriver Nature Biotechnology. Ett laborietest måste skickas till analys och patient och läkare får vänta på resultatet. Med det nya testet kan en läkare göra sin diagnos på sin mottagning eller till och med i hemmet.

Behandlar du inte cancerpatienter?

Om du har fått tidningen utan att ha med cancerpatienter att göra beror det på att vi skickat första numret till alla personer i de specialistkategorier som behandlar dessa patienter. Vill du inte ha tidningen fortsättningsvis ber vi dig mejla oss på ois@pharma-industry.se så tar vi bort dig från distributionslistan.



Blocks EGFR – opens new options

Metastatic colorectal cancer*

Targeting EGFR for enhanced therapy

* in combination with irinotecan after
irinotecan failure in EGFR-expressing tumors



Merck Oncology | Targeting Cancer for Better Lives

Erbix®

Merck AB

Infusionsvätska, lösning 2 mg/ml F Rx

Antineoplastiskt medel, monoklonala antikroppar L01XC06

Deklaration. 1 ml infusionsvätska innehåller: Cetuximab 2 mg, natriumdivätefosfat, dinatriumfosfat, natriumklorid, vatten för injektionsvätskor. **Indikation.** Erbix i kombination med irinotecan, är indicerat för behandling av patienter med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR)-positiv metastaserande kolorektalcancer efter terapivikt med cytotoxisk behandling innehållande irinotecan. **Varningar och försiktighet.** Endast patienter utan signifikant njur- och leverfunktionsnedsättning har studerats hittills (serumkreatinin $\leq 1,5$ gånger, transaminaser ≤ 5 gånger och bilirubin $\leq 1,5$ gånger den övre gränsen för normalvärdena). Cetuximab har inte studerats hos patienter med en eller flera av följande laboratorieparametrar: hemoglobin < 90 g/l, leukocyter $< 3 \times 10^9/l$, absolut neutrofilantal $< 1,5 \times 10^9/l$, trombocyter $< 100 \times 10^9/l$. Säkerhet och effekt av cetuximab har inte fastställts hos barn. Erfarenhet av cetuximab i kombination med radioterapi vid kolorektalcancer är begränsad.

Merck AB, Box 24084, 104 50 Stockholm, Sverige, Telefon 08-545 669 70, www.merck.se, www.erbitux.com, www.tarmcancer.nu

För övrig information se www.fass.se

... kliniska prövningar

PROFYLAX

MINSKAR DÖDLIGHET I BRÖSTCANCER

Tre internationella studier visar att en profylaktisk behandling med trastuzumab kan minska risken för död i bröstcancer. Resultaten av studierna presenteras av medicine doktor **Elisabet Lidbrink** och **professor Jonas Bergh**, Radiumhemmet.



Det pågår fyra stora internationella studier som undersöker möjligheten att med adjuvant givet (profylaktiskt) trastuzumab minska risken för återfall och död i bröstcancer. Tre av dessa, NSABP-B31, NCCTG-N9831 och Herastudien, presenterades utanför ordinarie program under ASCO-konferensen i Orlando, Florida, i maj i år. Interimsresultaten från den fjärde studien, BCIRG, var ännu inte mogna att rapporteras.

Förväntningarna var stora inför presentationen och salen som rymde cirka 5 000 personer fylldes snabbt och många fick därför sitta i en annan sal och se på storbildskärm. En kombinerad analys hade gjorts på NSABP-B31 och NCCTG-N9831. Detta hade dock inte planerats från början, vilket innebär vis-

sa nackdelar som att primärt studiemått var olika i studierna. I NSABP-B31 var det primära studiemåttet totalöverlevnad (overall survival, OS) och i NCCTG-N9831 sjukdomsfri överlevnad (disease free survival, DFS). Alla randomiserade patienter är inte heller med i uppföljningen och medianuppföljningen är förhållandevis kort.

Upplägget för studierna NSABP-B31 och NCCTG-N9831 framgår av tabell 1 (AC=doxorubicin, cyklofosfamid, T=paklitaxel och H=trastuzumab). I arm B för studien NCCTG-N9831 påbörjades trastuzumab-behandlingen först efter avslutad paclitaxel och denna arm är därför inte med i den sammanlagda analysen. Paklitaxel gavs med tre veckors intervall i NSABP-B31 och med en veckas intervall i NCCTG-N9831.

Tabell 1.

Studiedesign NSABP-B31 och NCCTG-N9831

	behandling 1 12 veckor	behandling 2 12 veckor	behandling 3 1 år
NSABP-B31			
arm 1	AC x 4	T x 4, var tredje vecka	
arm 2	AC x 4	T x 4, var tredje vecka H i ett år, påbörjades samtidigt med behandling 2	
NCCTG N9831			
arm A	AC x 4	T x 12, varje vecka	
arm B	AC x 4	T x 12, varje vecka	H i ett år
arm C	AC x 4	T x 12, varje vecka H i ett år, påbörjades samtidigt med behandling 2	

AC=doxorubicin, cyklofosfamid, T=paklitaxel, H=trastuzumab

••• kliniska prövningar

Sjukdomsfri överlevnad (DFS) NSABP-B31

NSABP-B31	med trastuzumab	utan trastuzumab
tre år	87 procent	74 procent
fyra år	85 procent	66 procent

HR=0,45, 2p=0,000000009

Tabell 2a. Resultat efter en medianuppföljning på två år.

Sjukdomsfri överlevnad (DFS) NCCTG-N9831

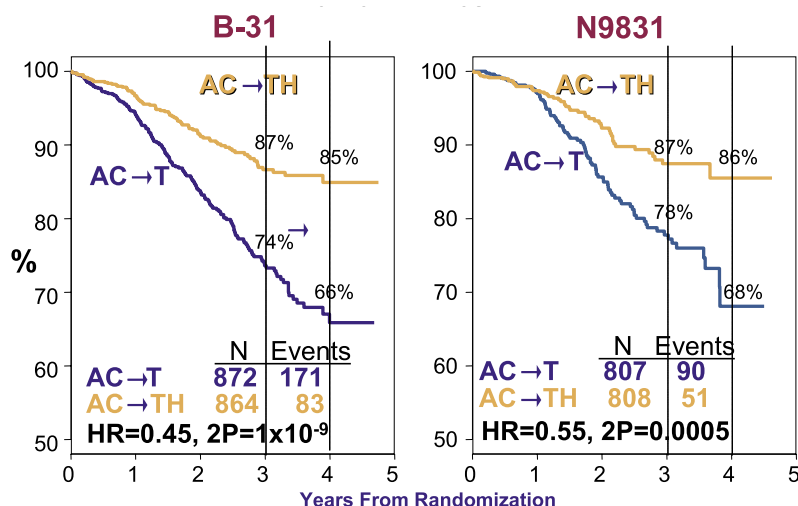
NCCTG-N9831	med trastuzumab	utan trastuzumab
tre år	87 procent	78 procent
fyra år	86 procent	68 procent

HR=0,55 2p=0,0005

Tabell 2b. Resultat efter en medianuppföljning på 1,5 år.

Diagram 1.

Sjukdomsfri överlevnad (DFS) NSABP-B31 och NCCTG-N9831 var för sig



Total överlevnad (OS) NSABP-B31/NCCTG-N9831 sammanslagna

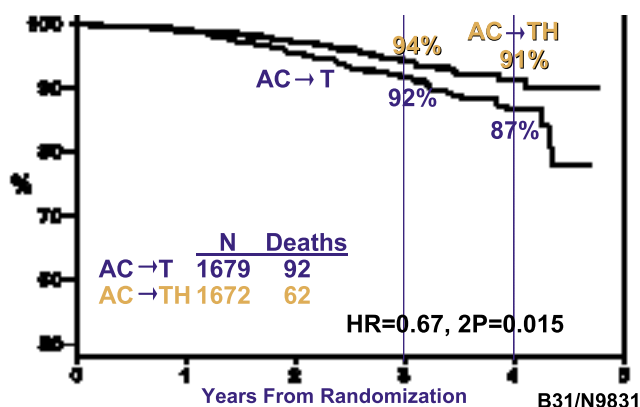


Diagram 2. Total överlevnad efter tre år och fyra år i studierna NSABP-B31 och NCCTG-N9831. Totala antalet döda var efter fyra år 92 bland dem som inte fått trastuzumab jämfört med 62 bland de trastuzumabbehandlade.

Samtliga patienter i studierna genomgick upprepade hjärtundersökningar, man fann 4 procent kardiella händelser hos de trastuzumabbehandlade och 0,6 procent hos dem som enbart fått cytostatika.

Sammanfattningsvis sänktes risken för fjärrmetastaser signifikant med 53 procent efter 3 år. En lika signifikant sänkning av total överlevnad på 33 procent sågs efter 2 år. Resultaten av studierna NSABP-B31 och NCCTG-N9831 framgår av tabellerna 2a och 2b, diagram 1 och diagram 2, liksom av tabellerna 4 och 5.

» Resultaten av de tre adjuvanta trastuzumab-studierna gör att man står inför många beslut framöver. «

I Herastudien, som Martine Piccard presenterade, gavs trastuzumab efter kemoterapi (varierande behandlingar, ej definierade enligt studieprotokollet) i antingen 2 år eller 1 år och en tredjedel av patienterna fick inget trastuzumab. Primärt studiemått var sjukdomsfri överlevnad (DFS). 5 090 kvinnor ingår i studien och nu presenterades ett års medianuppföljning. Endast ettårsarmen med trastuzumab ingick i uppföljningen (se tabell 6 och diagram 3). Resultat från tvåårsarmen beräknas presenteras år 2008.

Skillnaden i totalöverlevnad i Herastudien var inte statistisk säkerställd, 37 döda i observationsarmen jämfört med 29 i behandlingsarmen, $p < 0,26$. Uppföljningen är ännu för kort för att man skall kunna förvänta sig en signifikant skillnad.

I observationsarmen identifierades 220 händelser och i trastuzumab-armen 127 och typen av händelser var likartad i bägge armarna. Nyttan med trastuzumab var oberoende av tumöregenskaper som körtelpositivitet, hormonreceptorstatus och typ av kemoterapi. Trastuzumab förorsakade också i denna studie en viss hjärtpåverkan av mindre allvarlig grad (se tabell 7).

Resultaten av de tre adjuvanta trastuzumabstudierna gör att man står inför många beslut framöver. Förslaget från

Avbrutna behandlingar

första kvartilen	andra kvartilen	tredje kvartilen	fjärde kvartilen
2,1 procent	7,7 procent	7,2 procent	2,9 procent

Tabell 4. Antalet patienter som upphörde med behandlingen av olika skäl.

Jämförelse inom studien NCCTG-N9831

arm B versus arm A (inget trastuzumab)	13 procent sänkning av återfall	P=0,2936
arm C versus arm A (inget trastuzumab)	36 procent sänkning av återfall	P=0,0114

Tabell 5. Edith Perez redogjorde för arm B, NCCTG-N 9831, där trastuzumab gavs efter avslutad kemoterapi: Resultaten var dock bättre för arm C där trastuzumab gavs samtidigt med paclitaxel.

Sjukdomsfri överlevnad 2 år (DFS) Herastudien

	med trastuzumab	utan trastuzumab	hazard ratio	p-värde
Herastudien	85,8 procent	77,4 procent	0,54	P<0,0001

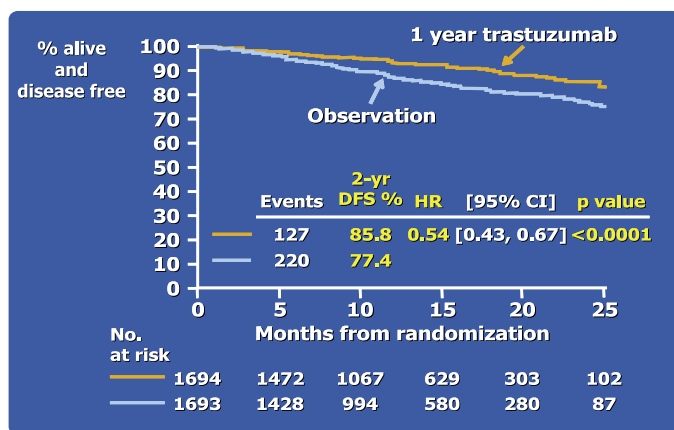
Tabell 6. Uppföljning av patienter i Herastudien som fått trastuzumab i ett år jämfört med dem som inte fått trastuzumab.

Hjärtpåverkan i Herastudien

	Observationsarmen	Trastuzumab
Sänkning av left ventricular ejection fraction med mer än 10 procent och LVEF<50 procent	2,2 procent	7,1 procent

Tabell 7. Sänkning av ejection fraction i Herastudien.

Diagram 3. Sjukdomsfri överlevnad Herastudien



» Många frågor är fortfarande obesvarade. Och för politiker och sjukvårdsansvariga uppstår frågan om finansiering. «

Herastudiens styrgrupp är att alla i kontrollgruppen erbjuds trastuzumab. Hurvida man bör överge användningen av antracykliner till HER2-positiva patienter helt för att minska risken för hjärtpåverkan vid kommande trastuzumab-behandling måste diskuteras. Bör alla nydiagnostiserade brösttumörer HER2-testas? Skall trastuzumab ges till alla kvinnor med nydiagnostiserad HER2-positiv bröstcancer?

Många frågor är fortfarande obesvarade. Och för politiker och sjukvårdsansvariga uppstår frågan om finansiering.

Även om det finns problem så över-skuggas dessa av glädjen över att se så bra resultat och tanken på hur många kvinnors liv som kan räddas med denna riktade behandling, om den utnyttjas på rätt sätt.

ELISABET LIDBRINK, ÖVERLÄKARE, MEDICINE DOKTOR RADIUMHEMMET



JONAS BERGH, ÖVERLÄKARE, PROFESSOR RADIUMHEMMET





... kliniken i fokus

Ida Virtala, Anna Åkesson och Jeanette Thuné

Under verksamhetschefen **Carsten Roses** ledning har Onkologen i Lund målmedvetet satsat på att utöka forskningsverksamheten. Forskningen blir en nettoresurs för hela kliniken, säger Carsten Rose. Onkologi i Sverige kommer i en serie artiklar att presentera de onkologiska klinikerna runt om i landet. Först ut är onkologiverksamheten i Lund.



I LUND STÅR FORSKNINGEN I CENTRUM

”Klinisk forskning är en förutsättning för ett stort cancercentrum.”

läkare och annan vårdpersonal. Budgeten för 2005 är 305 miljoner kronor, men prognosen visar på ett behov av närmare 330 miljoner.

Klinikens geografiska upptagningsområde omfattar i princip hela södra sjukvårdsregionen, det vill säga Skåne, Blekinge och södra delerna av Halland och Kronobergs län. Det innebär en befolkning på 1,6–1,7 miljoner. Kliniken har 16 000 mottagningsbesök per år och ger drygt 4 000 cytostatikabehandlingar.

Men upptagningsområdet skulle med fördel kunna vara större, anser Carsten Rose.

– Med mindre kan man inte driva ett cancercenter. Ett befolkningsunderlag på ungefär två miljoner vore optimalt. Men det finns inte på många platser i Skandinavien.

Han lutar sig tillbaka i stolen och gestikulerar med armarna:

– I hela södra sjukvårdsregionen finns tre stora onkologiska kliniker, eller snarare två stora och en mellanstor. De stora i Malmö och Lund och den mellanstora i Växjö.

– Då definierar jag en onkologisk klinik som en som behärskar samtliga delar av be-

handlingen, medicinsk behandling och strålbehandling. Vidare har vi konsultverksamhet i Ystad, Kristianstad och Halmstad som utgår från kliniken i Lund.

Kamprad och preklinisk forskning

Kampradlaboratoriet ligger vägg i vägg med Onkologiska kliniken. Det har byggts med ekonomiskt stöd av Kamprads Cancerforskningsstiftelse. Här bedriver ett 40-tal personer, varav 15 doktorander, experimentell forskning med nära anknytning till kliniken. Forskargrupperna arbetar huvudsakligen med ärftlig cancer med särskilt fokus på bröstcancer och colorektal cancer.

Att ha ett eget laboratorium med bra grundforskning har varit en central fråga för onkologiska kliniken i många år. Både kliniken och laboratoriet arbetar för att forskare och kliniker skall mötas och diskutera forskningsprojekt och därmed kunna applicera högteknologisk molekyllärgenetik på centrala kliniska frågeställningar.

Carsten Rose är överläkare och en mycket karismatisk person. Och han är kontroversiell. Carsten Rose slåss för det han tror på. Det var till och med hans kompromisslösa syn på vårdideologi som förde danskfödde Carsten Rose över Öresund till tjänsten som verksamhetschef på Onkologen på Lunds Universitetssjukhus.

Vi träffar Carsten Rose på hans kontor en varm augustidag. Om tjänsterummet är anspråkslöst är hans synpunkter på hur vård och forskning ska bedrivas desto mer omfattande. Mycket har hänt sedan han tillträdde som verksamhetschef år 2002.

Först en bakgrund, dock. Onkologen har 355 anställda, varav omkring 300 är



Linjäraccelerator



Verksamhetschefen Carsten Rose

EN STYRKA I GRUNDFORSKNINGEN

Carsten Rose beskriver den nya forskningsbyggnaden Kampradlaboratoriet, som ligger vägg i vägg med kliniken, som cancerklinikens styrka. Här bedriver ett 40-tal personer experimentell forskning med nära anknytning till verksamheten på kliniken. De arbetar med ärftlig cancer med fokus på bröstcancer och colorektal cancer. Man använder också de nya, kraftfulla molekylärbiologiska arrayteknikerna för att karakterisera tumörcellernas genetiska avvikelser. Laboratoriet har kliniken fått med stöd från Kamprads cancerforskningsstiftelse.

– Styrkan med laboratoriet är den grundläggande, basala, cancerforskningen. Även om det fanns klinisk cancer-

forskning redan när jag kom till Lund, så var det inte det man satsade på. Inom den prekliniska och experimentella cancerforskningen har laboratoriet varit enormt starkt och likaså inom onkologisk genetik, där det är ledande.

– Men man kan inte utveckla ett stort cancercenter utan att samtidigt utveckla klinisk cancerforskning. Så vi har använt de senaste tre åren till att bygga upp en klinisk forskningsavdelning, framför allt för läkemedelsprövningar, säger Carsten Rose.

Uppbyggnaden har varit lyckad och den kliniska forskningsenheten, OKFE, har i dag två överläkare (som delar på två tjänster), sex forskningssjuksköterskor och en forskningssekreterare.

Carsten Rose beskriver OKFE som en

Onkologens kliniska forskningsenhet OKFE

Enheten startade för tre år sedan och expanderar kontinuerligt. För närvarande pågår inklusion i 41 kliniska studier fas I-III.

Fas I-enheten är nystartad och under uppbyggnad. Detta sker i samarbete med fas I-enheten på Kliniken för klinisk farmakologi, dvs icke-onkologiska fas I-studier. Där har man en gemensam poliklinisk behandlingsenhet med full övervaknings- och provtagningsutrustning för detta ändamål.

På OKFE arbetar för närvarande två överläkare på halvtid, sex forskningssjuksköterskor och en forskningssekreterare.

Av de pågående studierna är hälften sponsrade av prövargruppen och hälften av läkemedelsföretag. Det är inom tumörgrupperna gynekologisk cancer, bröstcancer, lymfom och gastrointestinalcancer de flesta och största prövningarna sker.

Under 2004 rekryterades 260 patienter i studier och prognosen är en fördubbling under 2005. Prövarsponsrade studier är oftast nationella multicenterprövningar. I arbetet med dessa sker ett nära samarbete med Onkologiskt Centrum för statistikersupport, datamanagement och monitorering.

Det regionala samarbetet fungerar väl, vissa behandlingar inom studierna administreras på de lokala cytostatikamottagningarna i regionen. Denna decentralisering av den kliniska studieverksamheten planerar man att utöka via konsultverksamheten och via cytostatikamottagningen i Helsingborg/Ängelholm som sedan början av 2005 tillhör Onkologiska kliniken i Lund.

En annan aspekt av samarbetet med Onkologiskt Centrum är de kurser i prövningsmetodik/GCP som man gemensamt genomför inom och utanför regionen. Ambitionen är att alla onkologer ska ha "prövarkörkort".

nettoresurs, en samlad kompetens som också inkluderar Onkologiskt Centrum, OC, där de har tillgång till en av Sveriges främsta biostatistiker Harald An-

IT-baserad kurs i radioterapi för onkologer

Med sin stora erfarenhet från IT-baserad radioterapeututbildning har överläkare Elisabeth Kjellén tillsammans med professor Torsten Landberg och Jan Degerfäldt utvecklat en CD-baserad strålbiologi/strålterapi kurs för ST-läkare i onkologi. Efter att ha testkört kursen i Lund där även onkologer med strålbehandling som specialitet fick möjlighet till vidareutbildning erbjuds den nu till ST-läkarna ute i landet.

Även om det är en CD-baserad kurs handlar det inte bara om att sitta på kammaren och lösa problem. Deltagarna träffas med jämna mellanrum och jämför sina svar och ritar strålbehandlingstargets under handledning och diskuterar strålbehandling.



forskningsenhet håller tillsammans med OC kurser i klinisk forskningsmetodik och GCP (good clinical practice).

– OKFE har utvecklat vårt kliniska forskningscentrum, men det betyder inte att andra doktorer och sjuksköterskor på onkologen inte bedriver klinisk forskning, majoriteten av läkarna är engagerade i kliniska studier.

– Vi har till exempel något vi kallar grundutbildning i "evidence based medicine" för unga specialister och ST-doktorer. Det är en träning i att kritiskt granska det vetenskapliga underlaget för tumörterapi.

– Vi har granskat flera stora tumörgrupper och värderat på vilka grunder dagens standardbehandling respektive nya behandlingar ges. Det är ett fantastiskt bra sätt att utbilda en ung kollega samtidigt som man själv får ett underlag för vilka behandlingar som ska användas.

Carsten Rose är uppenbart entusiastisk över OKFE och berättar förtjust att forskningsenheten håller på att flytta in i Kampradhuset tillsammans med två experimentella forskargrupper.

– De två sista våningarna är färdiga nu och där har man i början av september börjat komma igång med experimentell forskning inom tumörstroma och angiogenes. När den kliniska forskningsenheten flyttar in placeras de mitt i huset där grundforskarna håller till.

Det är en helt medveten strategi Carstens ideologiska idéer är konkreta och logiska.

– Det handlar om att mentalt integrera folk. Idén är att de ska äta lunch tillsammans. Det har gjorts undersökningar som visar var och hur de största vetenskapliga upptäckterna gjorts. Och det är inte på de stora institutionerna,

"Man kan inte utveckla ett stort cancercenter utan att samtidigt utveckla klinisk cancerforskning."

utan på de mellanstora, som inte är större än att man känner varandra och drar nytta av att ha tillgång till alla olika discipliner inom kliniken.

– En undersökning säger att det är väsentligt att man äter lunch tillsammans om man vill göra upptäckter i Nobelprisklass. Lunchbordet ska vara så stort att det kan sitta minst åtta personer omkring det.

ARGUMENT FÖR ÖKADE ANSLAG

De ekonomiska ramarna för Lunds onkologiska klinik är ett ständigt problem.

Årsbudgeten på 305 miljoner kronor får inte överskridas.

–I Region Skåne styrs vi av ett kostnadstak, säger Carsten Rose och får en antydning av cynism i rösten när han fortsätter.

– Det är bara det att cancer inte kan budgeteras. Varje år blir det även i Sverige en till två procent nya cancerfall. Min personliga åsikt är att behandlingen av cancer, i förhållande till andra sjukdomar, alltid utvecklats baserat på evidens.

– Det finns relativt bra vetenskaplig dokumentation av exempelvis överlevnadsvinst eller av den palliativa vinsten med nya behandlingar. De senaste åren har vi fått ta ställning till tre till fyra nya cancerbehandlingar, som alla gett någon form av förbättring av överlevnad, betonar Carsten Rose.

Hans argument för ökade anslag är många. Men responsen från beslutsfattarna är inte stor.

– Häromåret hade vi en diskussion kring bruket av medicinen Herceptin. Men då var data inte tillräckligt övertygande. Sjukhusets chefsläkare och jag menade att överlevnadsvinsten inte var väldokumenterad.

– Med de nya data som presenterades på ASCO-konferensen i Orlando i maj i år är överlevnadsvinsten väldokumenterad. (Se artikel sid 14.)



”Att ha ett eget laboratorium med bra grundforskning har varit en central fråga för onkologiska kliniken i många år.”

Mef Nilbert

– Då borde man väl kunna räkna med ökade anslag. Men icke, säger Carsten Rose och visar för första och enda gången under vårt samtal en viss uppgivenhet.

Men sista ordet är inte sagt i Herceptinfrågan.

– Nej, allt ändrar sig ju. Det pågår en stor diskussion i hela Sverige. Den svenska bröstcancergruppen har nu rekommenderat att dessa tjugo procent av patienterna ska ha minst ett års behandling med Herceptin. På årsbasis skulle vi behöva öka vår läkemedelsbudget med ungefär tio miljoner kronor, att jämföra med de runt 40 miljoner vi har nu, säger Carsten Rose.

DANMARK OCH NORGE FÖRE

Ämnet för oss in på frågan om en nationell cancerplan, som bland andra professor Ulrik Ringborg på Karolinska sjukhuset i Stockholm kämpat för i många år och som man redan har i Norge och Danmark. Carsten Rose är mycket bestämd när han säger:

– Vinsten med en cancerplan är att man får en rimlig insikt i vad som är värt att satsa på. Hur bygger man ut ekonomiskt försvarbara strålbehandlingar? För tio år sedan låg Sverige långt före



Mona Ridderhielm

när det gäller strålningsapparat. Nu är det tvärtom. I Danmark och Norge har man beviljat de pengar som krävdes. Han fortsätter:

– Du kan inte driva ett cancercenter i dag utan egen grundforskning, klinisk forskning och tumörbiologisk forskning. Det är ytterligare ett skäl för en nationell cancerplan. Alla pusselbitar måste finnas på plats om vi ska få tag i cancer. En läkare ska vara insatt i allt. Redan från det att du ställer diagnosen,

helst vid en screeningsundersökning, fram till den palliativa behandlingen och, så småningom, rehabiliteringen.

– Jag skulle exempelvis önska att den som blivit opererad för en prostatacancer skulle få en fjortondagars intensivkurs i vad det innebär att ha cancer i prostatan, hur man ska förhålla sig framöver, vad man ska göra motionsmässigt, matmässigt, livsstilmässigt och så vidare. Det är en av våra framtidsplaner.

Carsten Rose vänder sig också med

Våra läkemedel inom onkologi idag...



...och fler är på väg.
Följ med oss i den spännande
utvecklingen av nya behandlingar!

Zevalin® (ibritumomab tiuxetan) Beredningssats för radioaktivt läkemedel 1,6 mg/ml. Monoklonal antikropp. *Indikation:* [90Y]-märkt Zevalin är indicerat för behandling av vuxna patienter med CD20-positivt follikulärt non-Hodgkins-lymfom (NHL) av B-cellstyp, som är refraktärt till eller recidiverat efter rituximab-behandling. *Kontraindikation:* Överkänslighet mot ibritumomab tiuxetan, mot yttriumklorid, mot andra murina proteiner eller mot någon av de ingående substanserna. Graviditet och amning.

Fludara® (fludarabinfosfat) Filmdragerad tablett 10 mg, pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning 50 mg. Cytostatikum. *Indikation:* Behandling av kronisk lymfatisk leukemi

(KLL) av B-cellstyp hos patienter som har tillräcklig bencmrgsreserv. *Kontraindikation:* Överkänslighet mot fludarabin. Nedsatt njurfunktion, kreatininclearance <30 ml/min. Inkom-penserad hemolytisk anemi. Graviditet och amning.

MabCampath® (alemtuzumab) Koncentrat till infusionsväska, lösning 30 mg/ml. Monoklonal antikropp. *Indikation:* MabCampath är indicerat för behandling av patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), som tidigare behandlats med alkylerande ämnen och som ej uppnått en komplett eller partiell respons eller som bara uppnått en kort remission (mindre än 6 månader) efter fludarabinfosfat-behandling. *Kontraindikation:* Överkänslighetsreaktion eller anafylaktisk reaktion

mot alemtuzumab, mot murina proteiner, eller mot någon av hjälpämnen; hos patienter med aktiva systemiska infektioner; hos patienter med HIV-infektion; hos patienter med aktiva sekundära maligniteter; graviditet och amning.

Bonefos® (kloridronat) Filmdragerad tablett 400 mg och 800 mg, koncentrat till infusionsvätska, lösning 60 mg/ml. Ben-resorptionshämmare. *Indikation:* Behandling av och profylax mot hyperkalcemi och bendestruktion vid maligna processer. *Kontraindikation:* Överkänslighet mot bisfosfonater. Samtidig behandling med andra bisfosfonater.

För ytterligare upplysningar se FASS.se eller kontakta Schering Nordiska AB, e-mail: hematologi@schering.de

kraft mot det revirtänkande han menar är förhärskande inom vården i allt för stor utsträckning.

– Även här skulle en nationell cancerplan vara bra. Den kunde klart definiera att den som behöver kirurgi för en cancersjukdom ska kunna opereras av en välutbildad specialist, som har tillgång till bästa möjliga diagnostik och bästa möjliga patologi. Den som behöver efterföljande strålbehandling ska ha tillgång till bästa tänkbara specialistkunskap inom området.

– Detsamma gäller den psykosociala hanteringen av sjukdomen. Patienten ska ha tillgång till en kombination av psykologer och läkare som har specialkunskap i kommunikation, säger Carsten Rose som arbetar hårt för att integrera all personal på kliniken i verksamheten.

Carsten Roses syn på vilket som är läkarens viktigaste instrument är både talande och intressant:

– Det viktigaste verktyget är inte stetoskopet. Det är förmågan att kunna prata med sin patient.

Inte minst med cancerpatienter, eftersom det är en så laddad sjukdom. Därför har vi nu, med stöttning från Cancerfonden avslutat ett treårigt projekt, där vi utbildat handledare och tränat alla yngre doktorer i patientkommunikation.

– Det fortsätter vi med. Vikten av hur man informerar en patient om dennes

sjukdom kan inte nog understrykas, förklarar Carsten Rose och medger att han under sin långa karriär själv flera gånger agerat oövertänt och utan empati i kommunikationen med patienter.

Därför pågår det ständigt nya utbildningar på kliniken. I kommunikation, men också på övriga områden.

Målet är att alla ska känna sig delaktiga och dra nytta av varandras specialiteter och kunskaper. Som ett intressant exempel kan nämnas att kocken på hospice får åka på kurser för att utveckla sina kulinariska kunskaper. Eller, som Carsten väljer att uttrycka det:

– Det handlar om "the spirit of the team". Sekreterarna på den här kliniken är lika viktiga som doktorerna.

KLINIKEN SJUDER AV LIV

Det är påtagligt vilken kollektiv arbetsglädje som råder på kliniken. Stoltheten över det nya Kampradhuset är tydlig, men samtidigt uttrycker flera av dem vi talar med irritation över klinikkens alldeles för små och otidsenliga lokaler.

Det hindrar emellertid inte kliniken från att vara dynamisk och sjuda av verksamhet. Inte minst på utbildningssidan.

Vi sätter oss ner med de tre sjuksköterskorna Ida Virtala, Anna Åkesson och Jeanette Thuné, som entusiastiskt berättar om det "cytostatikakörkort" som är deras eget skötebarn.

– Det är en internutbildning för alla

som sysslar med cytostatika på universitetssjukhuset, dels med tanke på arbetsmiljön men också patientsäkerheten, säger Anna Åkesson.

Utbildningen är anpassad för självstudier där man utnyttjar den moderna tekniken med CD-skivor. Det gör det ock-

"Du kan inte driva ett cancercenter i dag utan egen grundforskning, klinisk forskning och tumörbiologisk forskning."

så lätt att uppdatera kursen fortlöpande.

– Det handlar om cirka 32 timmar över fyra veckor som man kan läsa in när det passar. Omkring femtio sextio personer har gått den och responsen har varit god. Efter avslutad kurs har vi en kurssammankomst med utvärdering, praktik och diskussioner, förklarar Ida Virtala.

Alla som handhar cytostatika ska ha den här utbildningen, vilket i Lunds fall innebär personal från 43 enheter.

– Det är viktigt att påpeka att det finns en mängd utbildningar av den här sorten på kliniken, säger Jeanette, som





Cecilia Graffman

tillsammans med sina kolleger gärna använder begreppet "lära nära" för att sammanfatta kursens lättillgänglighet.

På den polikliniska cytostatikamottagningen träffar vi sjuksköterskan Eva Lindström.

– Det är en fantastisk och välkomnande klinik. Man säger ju överallt att man ska sätta patienten i centrum. Men här är det verkligen så. Forskningen är ju också i världsklass. Det enda tråkiga är själva lokalerna, bortsett naturligtvis från Kampradhuset, säger Eva Lindström.

Ändå trivs hon väldigt bra.

– Definitivt. Lagkänslan är verkligen stor, liksom öppenheten utåt. Alla som arbetar här besöker till exempel hospice. Klinikens motto är flexibilitet och det är också något som råder. Inte minst relationen till patienternas anhöriga är viktig. Den jobbar vi hårt med, fastslår Eva Lindström.

Cecilia Graffman är överläkare. Hon arbetar med klinisk forskning. Hon guidar oss vidare till det omtalade Kamp-

radhuset. Byggnaden är verkligen ståtlig och lokalerna verkar ytterst ändamålsenliga.

Professor Dick Killander var den som lade ner mycket arbete på att skapa detta forskningslaboratorium.

– Berta Kampradstiftelsen donerade 15 miljoner kronor till onkologisk forskning förutsatt att universitetet bidrog med lika mycket. Och det gick bra. Även den bortgångne racerföraren Gunnar Nilssons cancerstiftelse har betytt mycket, säger Cecilia Graffman.

Hon berättar också att avdelningen ökat antalet kliniska forskningsprojekt från ett femtontal år 2002 till 41 i år.

– Det känns mycket glädjande att kunna konstatera, säger Cecilia Graffman.

Vi återvänder till Carsten Roses kontor för att tacka och ta adjö. Han avslutar med att säga:

– Visionen för kliniken är att vi ska vara bland de två tre bästa centra i Sverige.

Målsättningen känns inte orealistisk.

Onkologiverksamheten i Lund i siffror

Befolkningsunderlag:

1,6-1,7 miljoner människor

>> Södra sjukvårdsregionen består av Skåne, Blekinge, Kronobergs län och södra Halland.

>> Onkologiska kliniken har konsultverksamhet i Kristianstad, Ystad och Halmstad och cytostatikamottagningar i Helsingborg och Ängelholm.

>> Kliniken har 355 anställda, varav 62 läkare (10 av dem ST-läkare), 176 sjuksköterskor, 61 undersköterskor, 38 sekreterare och 3 sjukgymnaster, 1 psykolog och 3 kuratorer.

>> Budget 2005: 305 miljoner. Prognosen för utfallet är 331 miljoner, således förväntas ett rejält underskott.

>> Samtidigt beräknas intäkterna öka 2005. De uppskattas bli 346 miljoner. (Dessa kommer från Lunds universitetssjukhus, Region Skåne och Södra sjukvårdsregionen).

>> Kliniken har 16 000 mottagningsbesök per år och ger drygt 4 000 cytostatikabehandlingar.

>> 2 500 patienter får strålbehandling varje år. Det motsvarar 120 000 behandlingsfält.

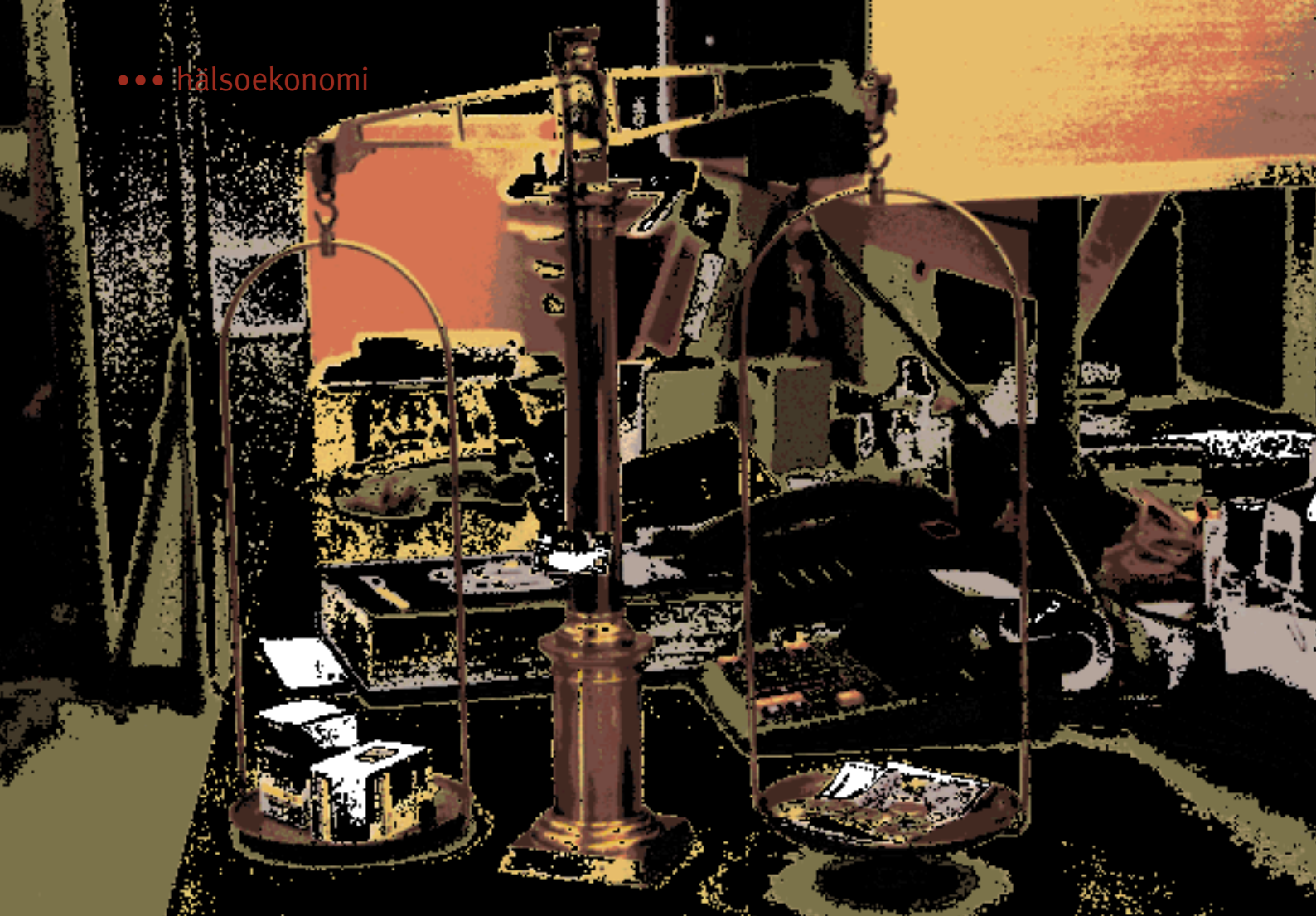
>> Kliniken har sju linjäracceleratorer varav två står i begrepp att bytas ut. På den senast installerade apparaten har man ett avancerat CT-baserat positioneringssystem (Synergy).

>> På tre ytterligare apparater finns "portal vision". Ansvarig överläkare på strålbehandlingen, Anders Ask, har en vision om 9–10 strålbehandlingsapparater för att motsvara behoven.

>> Kliniken installerar nu sin andra CT-simulator och har dessutom en konventionell simulator.

>> Man ger cirka 550 brachybehandlingar per år. Majoriteten är högdosrat-behandlingar, varav de flesta ges till gynekologisk cancer. Resterande är bronchialcancer, huvud-halscancer och den expanderande prostatacancerbehandlingen. För den sista gruppen har man såväl lågdosrat- som högdosratbehandling.





ÄVEN BEHANDLINGSMETODER BEHÖVER STYRNING

I dag finns metoder för att bedöma läkemedlens kostnadseffektivitet i vården. Det finns även ett samhällsbehov av att utveckla metoder för att bedöma kostnadseffektivitet för behandlingsmetoder, skriver hälsoekonomen Karin Sennfält.

Under perioden 1991–2002 tredubblades hälso- och sjukvårdens kostnader för diagnostik och behandling av prostatacancer, från 200 miljoner kronor till nästan 600 miljoner kronor (*Figur 1*). Beräkningarna inkluderar PSA-test, radikal prostatektomi, strålning samt kirurgisk och medicinsk hormonbehandling. Liknande resultat har också redovisats tidigare ¹. En av de främsta orsakerna till kostnadsökningen är förmodligen

den kraftiga ökningen av PSA-test, från cirka 50 000 test 1991 till nästan en halv miljon år 2002 (*Figur 2*). Den ökade användningen har lett till en ökad diagnostik av tumörer i tidiga stadier och därmed en ökad efterfrågan på kurativt syftande behandlingar som radikal prostatektomi och strålning (*Figur 3*).

Användningen av radikal prostatektomi var exempelvis fram till slutet av 1990-talet relativt begränsad och ökade

endast i långsam takt. Efter 1997 tog ökningen fart och år 2002 gjordes nästan 1 200 operationer i Sverige. Även användningen av strålningsterapi har ökat snabbt från mitten av 1990-talet. Radikal prostatektomi och strålningsterapi har ökat sin andel av behandlingsalternativen för prostatacancer från 10 procent till 35 procent det senaste decenniet.

OLIKA KOSTNADSEFFEKTIVITET

En annan konsekvens av den kraftigt ökade användningen av PSA-test är att fler män genomgår utökad diagnostik i onödan på grund av falskt positiva testresultat, vilket också ökar trycket på våra begränsade resurser för hälso- och sjukvård^{2,3}. Hur stor andel av männen som faktiskt har nytta av den tidiga diagnostiken är fortfarande oklart.

The International Prostate Cancer Screening Trial Evaluation Group har delat in män som upptäckts ha prostatacancer genom screening i fyra kategorier⁴. Kategori A består av män som skulle ha blivit botade med behandling efter klinisk diagnos även om inte tumören hade upptäckts genom screening (detta för att spannet för en framgångsrik behandling är stort). Kategori B inkluderar män vars tumör redan är avancerad och obotlig vid upptäckt. Kategori C består av män vars tumör inte hade upptäckts utan screening, men som skulle ha avlidit av andra orsaker innan tumören givit upphov till symptom.

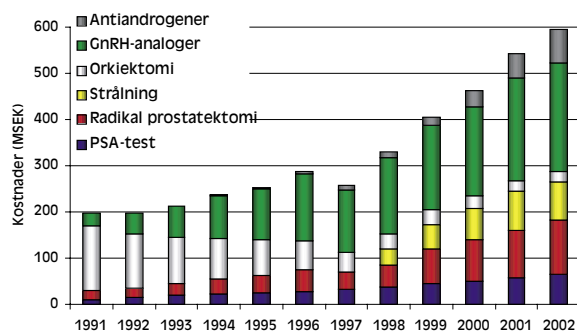
I kategori D finns män vars tumör skulle ha varit obotlig om den hade upptäckts efter symptomdebut, men som kan behandlas framgångsrikt tack vare tidig upptäckt genom screening. Följaktligen har endast män i kategori D nytta av tidig upptäckt genom screening.

Förutom tumörer i kategori B vet vi inte hur övriga upptäckta tumörer fördelar sig på de övriga kategorierna. Detta har också diskuterats i samband med att organiserad screening för prostatacancer har debatterats i Sverige. I USA infördes allmänna hälsokontroller för alla män över 50 år för tio år sedan, medan man i Sverige inte har tagit det steget. Beräkningar visar att ett nationellt program för prostatacancerscreening skulle innebära ökade kostnader med cirka 30 procent⁵.

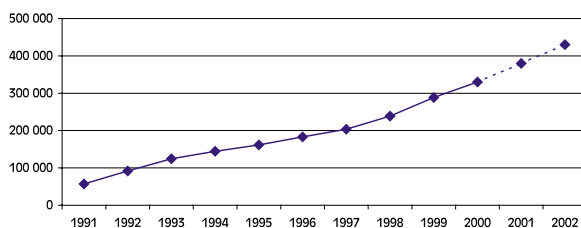
De behandlingsalternativ som har

ökat mest under den senaste tioårsperioden är dock den medicinska hormonbehandlingen (Figur 4). GnRH-analogerna har haft den snabbaste ökningen, medan antiandrogenerna har erfär en långsammare utveckling. Deras andel av be-

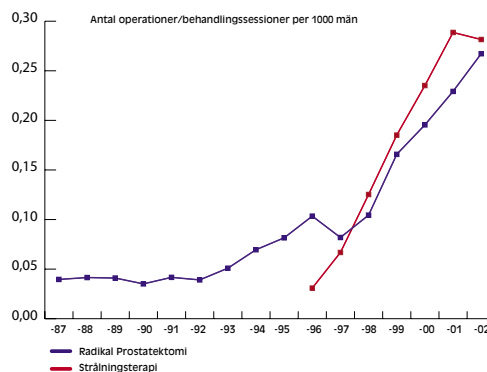
handlingsalternativen för prostatacancer var cirka 10 procent år 1991, medan andelen hade ökat till drygt 50 procent år 2002. Ökningen av medicinsk hormonbehandling har skett på bekostnad av antalet orkiektomier, som har minskat



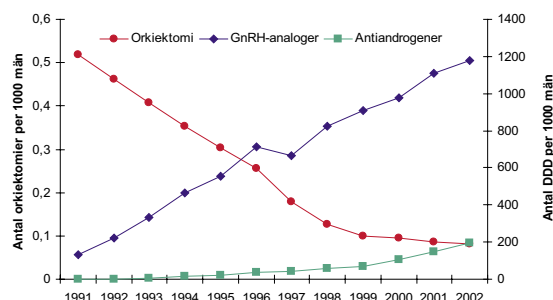
Figur 1. Kostnaden för användning av varje metod separat och den totala kostnaden för PSA-test, radikal prostatektomi, strålning, orkiektomi, GnRH-analoger och antiandrogener för vård av prostatacancer i Sverige 1991–2002 (miljoner kronor) (2004 års priser).



Figur 2. Antalet PSA-test i Sverige 1991–2002.



Figur 3. Antalet radikala prostatektomier och strålningssessioner (extern strålning och brachyterapi) per 1000 män i Sverige 1991–2002.



Figur 4. Antalet orkiektomier per 1000 män och antalet sålda DDD av GnRH-analoger och antiandrogener per 1000 män i Sverige 1991–2002.

kraftigt det senaste decenniet och år 2002 utfördes endast 359 operationer i Sverige.

Eftersom ingen skillnad i effekt på tumören har kunnat påvisas⁶ med medicinsk hormonbehandling och eftersom den är betydligt dyrare är utvecklingen kontroversiell. Med medicinsk behandling, främst antiandrogener, minskar dock biverkningar som beror på en låg nivå av testosteron i blodet, som exempelvis sexuella problem och trötthet⁶. Detta är faktorer som förmodligen har stor betydelse för livskvaliteten hos den behandlade mannen och hans omgivning.

ANDRA FAKTORER SOM PÅVERKAR

Trots utvecklingen med en ökad användning av behandlingsteknologier har det varit svårt att påvisa betydande hälsovinster, med undantag för radikal prostatektomi som har visat sig ge en överlevnadsvinst jämfört med enbart observation för patienter med tidig prostatacancer⁷. Detta indikerar att det finns

andra faktorer, vid sidan av kostnads-effektivitet, som har påverkat utvecklingen. En sådan faktor kan vara var utvecklingen av metoden i huvudsak har skett, inom hälso- och sjukvården eller inom läkemedelsindustrin, och vem som följaktligen har ett intresse av att den sprids.

Många metoder som utvecklas inom hälso- och sjukvården är i motsats till ett läkemedel eller en teknisk utrustning inte baserade på en specifik produkt, utan består till exempel av utveckling av ett program för prostatacancerscreening eller en kirurgisk metod. Förutsättningarna för att dessa metodbaserade teknologier ska spridas inom hälso- och sjukvården skiljer sig jämfört med förutsättningarna för spridning av produktbaserade metoder.

Möjligheten och eventuellt också intresset för att marknadsföra och sprida en metod som utvecklats inom hälso- och sjukvården är inte lika stort som för till exempel ett läkemedelsföretag. Nya läkemedel som introduceras på marknaden måste å andra sidan genomgå omfattande prövningar vilket kan ha en bromsande effekt på spridningen, men den effekten kompenseras förmodligen av starka ekonomiska intressen att påskynda en ökad användning.

Andra egenskaper hos metoderna som

SAMHÄLLET BEHÖVER STYRA

Ett beslut att använda en ny metod är ofta förknippat med osäkerhet om vilka konsekvenser beslutet kommer att få. De kliniska effekterna är ofta noggrant studerade, men osäkerheten över vilka kostnader som kan förväntas och vilka effekter det kommer att få på både kort och lång sikt är stor. För att begränsa risken för att fatta felaktiga beslut krävs tidiga utvärderingar av kostnaderna och effekterna.

Utöver utvärderingen av kostnadseffektivitet behövs också kunskap om vilka ekonomiska konsekvenser ett beslut att använda en ny metod kan få. En metod med en relativt låg kostnad per patient kan få betydande ekonomiska konsekvenser om användningen är omfattande, liksom en metod med en relativt hög kostnad kan få endast små ekonomiska konsekvenser om användningen är begränsad. För att främja en kostnadseffektiv användning av hälso- och sjukvårdens resurser behöver samhället således kunna styra användningen av medicinska metoder.

Eftersom det finns många faktorer, vid sidan av kostnadseffektivitet, som påverkar spridningen av medicinska metoder behövs det ett ramverk för att kunna identifiera de metoder som riskerar en ineffektiv spridning och därmed är i behov av styrning från samhällets sida. Enbart utvärdering av kostnaderna och effekterna av nya metoder är inte tillräckligt.

Metoder med fördelar som hälsovinster och låga kostnader kan få en alltför långsam eller begränsad spridning på grund av andra faktorer, som till exempel egenskaper hos själva metoden, användarna eller organisatoriska faktorer. Likaså kan metoder utan hälso- eller kostnadsfördelar få en snabb och omfattande spridning.

Dock kan det vara problematiskt att finansiera och hinna utvärdera alla metoder kontinuerligt. Därför behövs ett system för att välja ut de mest relevanta metoderna och här är kunskap om vilka faktorer som påverkar spridningen av största betydelse. Den kunskapen är också avgörande för att skapa ändamålsenliga system för att styra spridningen.

Exempel på sådana system återfinns inom läkemedelsområdet. Läkemedel utvärderas med avseende på säkerhet och



”Exempel på styrsystem är en tidig utvärdering av en metods kostnader och effekter och en bedömning av kostnadseffektiviteten av en myndighet som Läkemedelsförmånsnämnden.”

förmodligen har betydelse för hur snabbt och i vilken utsträckning de sprids är om de besitter någon relativ fördel jämfört med andra relevanta alternativ. Ett exempel är PSA-test som är en produktbaserad metod uppbackad av ekonomiska intressen med en stor relativ fördel jämfört med andra relevanta metoder, som rektal palpation (DRE).

"För att begränsa risken för att fatta felaktiga beslut krävs tidiga utvärderingar av kostnaderna och effekterna."

effektivitet före godkännande för att förhindra att osäkra och ineffektiva läkemedel sprids. I Sverige måste också kostnadseffektiviteten hos nya läkemedel jämföras med redan existerande alternativ visas för att det ska få subvention via Läkemedelsförmånsnämnden.

I dag är inte medicinska metoder, som kirurgiska, föremål för motsvarande samhälleliga kontroll, även om det framstår som rimligt att samma överväganden borde gälla även dem. För att kunna identifiera vilka metoder som är i behov av styrning från samhällets sida behövs alltså kunskap om vilka faktorer som påverkar spridningen och vilka konsekvenser som kan förväntas av metoderna.

SLUTSATER

Behandling av prostatacancer i Sverige har genomgått stora förändringar under det senaste decenniet. Förändringarna har inneburit betydande kostnadsökningar trots endast osäkra eller små hälsovinster. Detta pekar på ett behov av att från samhällets sida kunna styra användningen av medicinska metoder. Exempel på styrsystem är en tidig utvärdering av en metods kostnader och effekter och en bedömning av kostnadseffektiviteten av en myndighet som exempelvis Läkemedelsförmånsnämnden.

Referenser

1. Sennfalt K, Carlsson P, Thorfinn J, Frisk J, Henriksen M. Technological changes in the management of prostate cancer result in increased health-care costs. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37:226-31.
2. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruysen IW, Damhuis RA, Schroder FH, et al. Lead times and over-detection due to prostate-cancer specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:868-78.
3. McGregor M, Hanley JA, Boivin JF, McLean RG. Screening for prostate cancer: estimating the magnitude of over-detection. *CMAJ* 1998;159:1368-72.
4. The International Prostate Screening Trial Evaluation Group. Rational for randomised trials of prostate cancer screening. *Eur J Cancer* 1999;25:262-71.
5. Sennfalt K, Sandblom G, Carlsson P, Varenhorst E. Costs and effects of prostate cancer screening in Sweden. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38:291-298.
6. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol* 2000;164:1579-82.
7. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:1977-84.

KARIN SENNFÄLT HÄLSOEKONOM, ASTRAZENCA



*Med styrkan att leda.
Och finna nya vägar.*

Ett självklart val vid icke-småcellig lungcancer
Ökad möjlighet till överlevnad i kombination med en hanterbar biverkningsprofil har gjort Gemzar till ett naturligt förstahandsval vid lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer.^{1,2}

Nytt förstahandsval vid metastaserad bröstcancer
Gemzar/taxanbehandling ger signifikant förbättrade behandlingsresultat vid metastaserad bröstcancer och dessutom en signifikant bättre livskvalitet jämfört med enbart taxanbehandling.^{3,4}

Ny 2nd-linebehandling vid ovarialcancer
Hos kvinnor med ovarialcancerrecidiv har Gemzar/carboplatin visat ge signifikant bättre behandlingsresultat, jämfört med enbart carboplatin. Kombinationsbehandling med Gemzar ger dessutom en signifikant förbättrad livskvalitet.⁵

Indikation: Lokalt avancerad eller metastaserad blåscancer i kombination med andra cytostatika. Lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer i kombination med andra cytostatika. Lokalt avancerad eller metastaserad adenokarcinom i pankreas hos patienter med gott allmäntillstånd och med tillräcklig benmärgsreserv. Lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer i kombination med paklitaxel hos patienter med recidiverande sjukdom efter (neo)adjuvant kemoterapi. Tidigare kemoterapi skall ha inkluderat en antracyklin om inte sådan är kontraindicerad. Lokalt avancerad eller metastaserad epitelial ovarialcancer i kombination med karboplatin hos patienter med recidiverande sjukdom efter en recidivfri period på minst 6 månader efter platinabaserad förstahandsbehandling. **Förpackning:** Pulver till infusionsvätska, lösning 200 mg. För mer info, se www.fass.se **Referenser:** 1. Le Chevalier T et al. *Lung Cancer* 2005;47:69-80. 2. Fass. 3. Albain et al. *Proc ASCO* 2004, abstrakt 510. 4. Moynihan et al. *Proc ASCO* 2004, abstrakt 621. 5. Pfisterer et al. *ASCO* 2004, Oral presentation, Abstrakt 5005.

GEMZAR
(gemcitabine)



CANCERVÅRDEN PÅ TUR FÖR NATIONELLA RIKTLINJER

I dag finns nationella riktlinjer utarbetade av Socialstyrelsen för behandling av bland annat hjärtsjukdomar, blodpropp och astma. Arbetet med de nationella riktlinjerna för behandling av bröstcancer, kolorektal cancer och prostatacancer pågår och beräknas vara klara hösten 2006. Här presenteras arbetet med riktlinjer i allmänhet och de nya cancerriktlinjerna i synnerhet av **Anders Thulin, Christina Kärvinge** och **Torbjörn Malm**, Socialstyrelsens hälso- och sjukvårdsavdelning.

UPPDRAGET

Socialstyrelsen har i uppdrag att utarbeta evidensbaserade riktlinjer för vård och behandling av patienter med svåra kroniska sjukdomar inom skilda områden. I riktlinjerna ingår från och med år 2004 beslutsstöd för prioriteringar. Arbetet inriktas på de stora sjukdomsgrupperna. Det omfattar hela vårdkedjan från primär prevention till vård i livets slutskede och såväl medicinsk behandling som omvårdnad och psykosocialt stöd.

Prioriteringarna baseras på de etiska principer som riksdagen beslutat ska gälla vid prioriteringar inom hälso- och sjukvården. Dessa är:

- människovärdesprincipen,
- behovs- och solidaritetsprincipen,
- kostnadseffektivitetsprincipen.

Regeringen har i Socialstyrelsens regleringsbrev för 2004 angett att myndigheten ska verka för att riktlinjerna i ökad utsträckning ligger till grund för sjukvårdshuvudmännens planering och

lokala vårdprogram. Socialstyrelsen ska också redovisa till regeringen hur riktlinjerna används och påverkar medicinsk praxis.

Nationella riktlinjer med beslutsstöd för prioriteringar har till och med hösten 2005 utarbetats inom följande områden:

- hjärtsjukvård,
- venös tromboembolism (blodpropps-sjukdom),
- astma och kronisk obstruktiv lung-sjukdom,
- stroke.



Arbete med riktlinjer pågår inom följande områden:

- cancer (bröstcancer, prostatacancer och kolorektal cancer),
- depressionssjukdomar och ångesttillstånd,
- demenssjukdomar.

Planering pågår för riktlinjer för:

- rörelseorganens sjukdomar.

I uppdraget ingår att hålla innehållet i riktlinjerna aktuellt genom återkommande revideringar. En reviderad version av riktlinjerna för hjärtsjukvård ska till exempel publiceras i december 2006. Avsikten är att nationella riktlinjer ska uppdateras cirka vart tredje år.

SYFTE

Riktlinjerna ska ge nationellt kunskapsstöd till sjukvårdshuvudmännens arbete med hälso- och sjukvårdsprogram och

prioriteringar. Målet är att bidra till att hälso- och sjukvårdens resurser

- används effektivt,
- fördelas efter behov,
- styrs av öppna och systematiska prioriteringsbeslut.

En förutsättning för detta är att riktlinjerna utgår från en helhetssyn på cancersjukvården och belyser betydelsen av multidisciplinär samverkan (se fakta).

ORGANISATION OCH GENOMFÖRANDE

Arbete med de nationella riktlinjerna leds av en styrgrupp vid Socialstyrelsen med generaldirektören Kjell Asplund som ordförande. Det genomförs av enheten för medicinska riktlinjer och prioriteringar vid Socialstyrelsens hälso- och sjukvårdsavdelning under ledning av Christina Kärvinge.

I projektledningsgruppen för cancer ingår Torbjörn Malm och Anna Sohlberg (projektsamordnare), Kristina Eklund (projektsekreterare), Johannes Järhult (medicinskt sakkunnig) och Fredrik Berggren (hälsoekonomiskt sakkunnig).

För varje cancerområde finns en medicinsk och en hälsoekonomisk faktagrupp. Rune Sjö Dahl leder det medicinska faktaarbetet och Ulf Persson det hälsoekonomiska faktaarbetet för kolorektal cancer, Jan-Erik Damber det medicinska och Gunnel Ragnarsson

Tennvall det hälsoekonomiska faktaarbetet för prostatacancer och Ulrik Ringborg det medicinska samt Ulf Persson och Gunnel Ragnarsson Tennvall det hälsoekonomiska faktaarbetet för bröstcancer.

De medicinska faktagrupperna inleder sitt arbete med att beskriva insatserna under hela sjukdomsförloppet vid varje cancersjukdom, i form av en "tillstånd/åtgärdslista" i vilken hundratalet tillstånd för respektive cancersjukdom definieras med tillhörande åtgärd. Nästa steg är att beskriva svårighetsgraden av respektive tillstånd och effekten/patientnyttan av föreslagna åtgärder. För effekten av olika åtgärder görs en evidensgradering. Detta arbete görs av de medicinska faktagruppernas medlemmar och av kontrakterade experter.

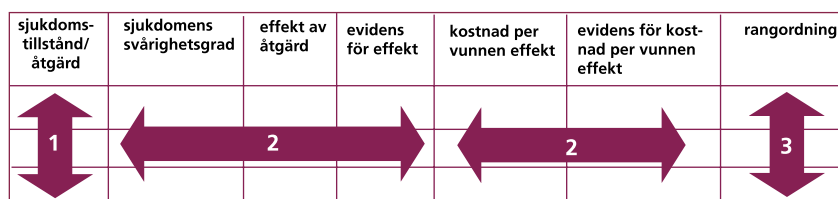
De hälsoekonomiska faktagrupperna gör samtidigt en evidensbaserad beskrivning av kostnadseffektiviteten av åtgärderna vid respektive tillstånd. Bedömningarna dokumenteras i tabellform (se bild 1).

Med respektive faktagrupps arbete som underlag föreslår en prioriteringsgrupp för varje cancerområde en rangordning av dessa tillstånd/åtgärder efter en skala 1–10 där 1 är det mest angelägna. Varje prioritering skall motiveras. Prioriteringsgrupperna för bröstcancer och prostatacancer leds av Hans Stark-

Innehållet i Socialstyrelsens riktlinjer

- >> Evidensgraderade medicinska och hälsoekonomiska faktaunderlag.
- >> Kvalitetsindikatorer.
- >> Rangordningslista.
- >> Åtgärder som är dokumenterat ineffektiva eller saknar tillräckligt vetenskapligt stöd och som därför inte bör utföras rutinmässigt eller utföras alls (icke-göralistan).
- >> Åtgärder som bara bör genomföras inom ramen för kliniska prövningar eller forsknings- och utvecklingsprojekt.
- >> Organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av riktlinjerna.

Bild 1. Schematisk arbetsgång



Bedömningen av svårighetsgrad och kostnadseffektivitet dokumenteras i tabellform.

hammar och prioriteringsgruppen för kolorektal cancer av Anders Thulin. Deltagare i prioriteringsgrupperna utses på förslag av specialitetsföreningarna inom berörda specialiteter. Alla berörda professioner och vårdnivåer som ingår i vårdförloppet skall vara representerade.

De färdigställda rangordningslistorna kommer därefter att bli föremål för en samlad rangordning som utförs av en gemensam rangordningsgrupp bestående av representanter för de tre prioriteringsgrupperna. Projektledningsgruppen (där ordförandena för de olika arbetsgrupperna ingår) har det samlade ansvaret för prioriteringarna inför riktlinjernas fastställande av Socialstyrelsens generaldirektör.

KVALITETSINDIKATORER

Socialstyrelsen har från och med år 2005 regeringens uppdrag att utarbeta nationella kvalitetsindikatorer. Indikatorerna ska vara tydliga, pålitliga, mätbara, accepterade och möjliga att kontinuerligt registrera i ledningssystem såsom register och andra datakällor. Sådana nationella kvalitetsindikatorer ska utarbetas för cancersjukvården i det nu aktuella riktlinjeuppdraget.

Kvalitetsindikatorerna skall tillgodose informationsbehov för såväl professionerna i vården som sjukvårdshuvudmännen och patienter/allmänhet (se ruta nedan).

REDOVISNING

Avsikten är att riktlinjerna skall ges ut i tre versioner:

- Ett dokument med rekommendationer som stöd för beslut om prioriteringar med beslutsfattare (politiker, chefstjänstemän och verksamhetschefer) som primär målgrupp.
- Ett medicinskt och hälsoekonomiskt faktadokument med hälso- och sjukvårdspersonal som primär målgrupp.
- Ett dokument med patienter och närstående som primär målgrupp.

ANVÄNDNINGEN AV RIKTLINJERNA

Riktlinjerna ska kunna ge vägledning i olika sammanhang:

- Arbete med kvalitetsutveckling inom klinik.
- Arbete med vårdprogram, regionalt och nationellt.
- Dialog mellan verksamhetsansvariga och sjukvårdshuvudmännen om prioritering och fördelning av resurser.

Inom cancersjukvården bedrivs sedan lång tid tillbaka vårdprogramarbete, huvudsakligen på regional nivå och i regi av regionala onkologiska centra. De nationella riktlinjerna kompletterar vårdprogrammen genom att de inkluderar hälsoekonomiska bedömningar och förslag till prioritering. Avsikten är att de nationella riktlinjerna ska fungera som utgångspunkt för vårdprogram så att dessa blir likartat utformade över landet. De är däremot inte avsedda att ge väg-

ledning i praktiska frågor som organisation, ansvarsfördelning och remissshantering.

En följd av strävandena att redovisa evidens för effekt och kostnadseffektivitet blir också att det framstår tydligt inom vilka områden det är angeläget med forskning och utveckling.

HUR TVINGANDE ÄR RIKTLINJERNA?

Socialstyrelsens riktlinjer ska vara väl underbyggda rekommendationer, men anger inte en miniminivå som alla måste uppnå. Frågan om vilka vårdbehov som fått låg prioritet och som inte kan tillgodoses för att man ska kunna säkra tillgången till den vård som betyder mest för liv, hälsa och livskvalitet är ytterst en politisk fråga som varje sjukvårdshuvudman har ansvaret för. Socialstyrelsen kommer att följa tillämpningen av riktlinjerna genom uppföljning av praxis i olika delar av landet och en öppen redovisning av resultaten.

Riktlinjerna är också viktiga underlag för Socialstyrelsens tillsyn, som fokuseras på att vården bedrivs med säkra rutiner och i enlighet med vetenskap och beprövad erfarenhet.

INFORMATION – KOMMUNIKATION – FÖRANKRING

För att arbetet med nationella riktlinjer skall få genomslag förutsätts goda kontakter med professionerna och huvudmännen under arbetets gång. Kontakter

Tabell 1

Samverkan under arbetet

Områden för samverkan under arbetet	Intressenter
1. Frågor att belysa (kliniska frågor om behandlingsmetoder, svåra prioriteringsfrågor m m).	Sjukvårdshuvudmännen, specialitetsföreningar, patientföreningar.
2. Praxisstudie.	Sjukvårdshuvudmännen, onkologiska centra, styrgrupper för kvalitetsregister.
3. Kvalitetsindikatorer.	Sjukvårdshuvudmännen, styrgrupper för kvalitetsregister, patientföreningar.
4. Prioritering/rangordning.	Specialitetsföreningar.
5. Test av utkast till riktlinjer (konsekvensbeskrivning, tillämpbarhet).	Sjukvårdshuvudmännen, regionala vårdprogramgrupper.
6. Uppföljning av riktlinjerna.	Sjukvårdshuvudmännen, styrgrupper för kvalitetsregister, onkologiska centra.

Kvalitetsindikatorer enligt HSL

Kvalitetsindikatorerna ska spegla olika aspekter på vården enligt Hälso- och sjukvårdslagen (HSL):

- >> Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård.
- >> Säker vård.
- >> Patientfokuserad vård.
- >> Effektiv vård.
- >> Jämlik vård.
- >> Vård i rimlig tid.



De personer som arbetar med Socialstyrelsens riktlinjer för cancersjukvård vid enheten för medicinska riktlinjer och prioriteringar (MRP)
Sittande fr vänster Christina Kärvinge (enhetschef), Anna Sohlberg (projektsamordnare bröstcancer)
Stående fr vänster Torbjörn Malm (projektsamordnare kolorektal cancer och prostatacancer), Kristina Eklund (projektsekreterare), Anders Thulin
(ordförande prioriteringsgrupp kolorektal cancer), Fredrik Berggren (chefsekonom)

finns med till exempel Svensk kirurgisk förening, Svensk förening för urologi och Svensk onkologisk förening liksom med förbundet Sveriges kommuner och landsting och de regionala onkologiska centra. Arbetet har redovisats vid kirurgdagarna 2004 och vid onkologidagarna 2005.

För samverkan under arbetet se tabell 1.

Riktlinjerna kommer att skickas ut på remiss till berörda specialitetsföreningar våren 2006.

Under april 2006 genomförs sex regionala beslutfattarseminarier med po-

litiker, tjänstemän och professionerna i vården. Inför dessa seminarier har regionala arbetsgrupper granskat de viktigaste rekommendationerna i riktlinjerna i relation till den praxis som tillämpas i cancervården i den egna regionen och bedömt vilka förändringar som behöver genomföras i berörda verksamheter. De ekonomiska och organisatoriska konsekvenserna av att tillämpa de nya riktlinjerna diskuteras.

Ett syfte med seminarierna är att främja det regionala utvecklingsarbetet mot en likvärdig och effektiv vård. Ett

annat syfte är att ge underlag för kompletteringar och förtydliganden av innehållet i riktlinjerna inom områden som är centrala för beslutsfattarna i regionen. En sammanfattning av regionens synpunkter ska överlämnas skriftligt till Socialstyrelsen inom tre månader efter seminariet.

Arbetet med nationella riktlinjer för prostatacancer, kolorektal cancer och bröstcancer kommer löpande att rapporteras på Socialstyrelsens webbplats.

ANDERS THULIN, ORDFÖRANDE I PRIORITERINGSGRUPPEN FÖR KOLOREKTAL CANCER KIRURG, VÄRNAMO

CHRISTINA KÄRVINGE CHEF, ENHETEN FÖR MEDICINSKA RIKTLINJER OCH PRIORITERINGAR SOCIALSTYRELSEN

TORBJÖRN MALM, PROJEKTSAMORDNARE, HÄLSO- OCH SJUKVÅRDSÄVDELNINGEN ENHETEN FÖR MEDICINSKA RIKTLINJER OCH PRIORITERINGAR SOCIALSTYRELSEN

FÖRANKRING

både i topp och på fältet är viktig

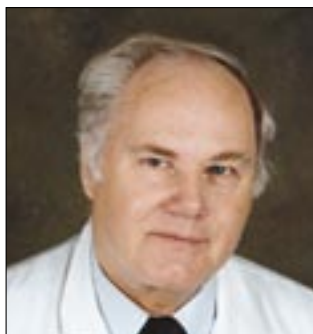
Onkologi i Sverige har ställt fyra frågor till representanter för de arbetsgrupper som arbetar med de nationella riktlinjerna för bröstcancer, kolorektalcancer och prostatacancer. Här följer åtta röster om svårigheter i arbetet och de lärdomar som det ger.



Docent Anders Thulin



Hans Starkhammar



Rune Sjö Dahl



Ola Bratt



Ulrik Ringborg



Fredrik Berggren



Bibbi Thomé

På vilka områden tror du att riktlinjerna för cancersjukvård kommer att göra störst skillnad?

Docent Anders Thulin, ordförande i prioriteringsgruppen för kolorektal cancer, kirurg från Värnamo.

– Konkret kommer riktlinjerna att leda till att vissa "traditionella" åtgärder som har tillämpats men som saknar vetenskapligt stöd eller kan hänföras till beprövad erfarenhet utmönstras. Det centrala inslaget i riktlinjearbetet är att åtgärderna kommer att bedömas gentemot tillståndets svårighetsgrad och åtgärdens kostnadseffektivitet. Syftet är att verka för en god och säker vård på lika villkor. Riktlinjerna kommer att leda till en intern diskussion inom professionerna som kommer att strama upp åtgärderna inom i första hand diagnostik och behandling.

Docent Hans Starkhammar, ordförande i prioriteringsgrupperna för bröstcancer

och prostatacancer, ansvarig för arbetet att åstadkomma en gemensam rangordningslista för de tre diagnoserna, onkolog från Linköping.

– Generellt kommer det (förhoppningsvis) att leda till större differentiering i synen på vad som är "rutinåtgärder" och "åtgärder som behöver värderas bättre". I cancer vården florerar dessutom många myter om åtgärders patientnytta utan att det finns verkliga belägg för denna och det kan leda till oönskade rutiniseringar på klinisk nivå och ge stora nationella olikheter. Riktlinjerna kan där komma att göra stor nytta genom att de utgår från bästa möjliga kunskap behov, effekt och kostnadseffektivitet.

Professor Rune Sjö Dahl, ordförande i den medicinska faktagruppen för kolorektal cancer, kirurg från Linköping.

– För den psykosociala aspekten, för onkologisk behandling, samt för medvetenheten om att utnyttja evidensbaserade

de kunskaper. Kirurgen har under flera år arbetat målmedvetet med vårdprogram och riktlinjer. Nya kunskaper i framtiden kommer sannolikt att få större betydelse där än riktlinjer.

Docent Ola Bratt, medlem i den medicinska faktagruppen för prostatacancer, urolog från Lund.

– När det gäller prostatacancer är jag övertygad om att vårt ställningstagande i screeningfrågan är det som i särklass får störst påverkan på rutinsjukvården. Sjuksköterska Ulrika Wiberg, medlem i den medicinska faktagruppen för kolorektal cancer, vårdenhetschef, kirurgklinikern Lund.

– Vården för dessa patienter kommer att bli något mer likriktad. Om landstingen tar till sig riktlinjerna kommer det dessutom att mätas med kvalitetsindikatorer, vilket framöver ger en möjlighet att förbättra, utveckla och förändra.

– Jag hoppas också att vårdgivarna

uppfattar vikten av att omvårdnaden är en del av helheten och att man använder sig av den för att göra hela vårdförloppet för patienten optimal.

Professor Ulrik Ringborg, ordförande i den medicinska faktagruppen för bröstcancer, onkolog från Stockholm:

– Avsikten är att skapa en helhetssyn på cancersjukvården, som för närvarande är fragmenterad och riskerar att bli ytterligare fragmenterad över tiden. Helhetssynen belyser betydelsen av multidisciplinär samverkan.

– Samtidigt är det väsentligt att skilja på nationella riktlinjer och en nationell cancerplan, en fråga som för närvarande diskuteras relativt livligt. Nationella riktlinjer syftar i första hand till att beskriva den evidensbaserade medicinen i vårdkedjans alla delar för att bli ett instrument för i första hand vertikal prioritering. Nationella riktlinjer kan sedan vara utgångspunkten för vårdprogram så att dessa blir likartat utformade över landet.

– Lyckas man väl med den vertikala prioriteringen finns också möjligheter att göra horisontella prioriteringar inom cancerområdet, ett arbete som ju redan påbörjats. Jag tror det är väsentligt att trycka på även på detta område eftersom nästa steg blir att göra horisontella prioriteringar mot andra medicinska verksamheter.

Chefsekonom Fredrik Berggren, hälso- och sjukvårdsavdelningen, Socialstyrelsen:

– Riktlinjerna kommer att utgöra ett värdefullt stöd i det kontinuerliga förbättringsarbetet inom cancervården. Socialstyrelsen arbetar tillsammans med ett stort antal experter med att gå igenom vad som är bästa möjliga kunskapsunderlag. Detta skapar en plattform för att beakta svårighetsgrad och kostnadseffektivitet i arbetet med rekommendationer för en god vård på lika villkor.

Vilka är de största svårigheterna i arbetet?

Anders Thulin: – Att kunskapsmassan inom området är mycket stor och att den förändras kontinuerligt.

– Att en så stor del av åtgärderna baserar sig på beprövad erfarenhet som inte finns systematiskt redovisad i sådan form att den blir formellt evidensgrundad.

– En stor svårighet kommer att bli

att konkret bedöma genomslaget av riktlinjerna.

Hans Starkhammar: – För professionen nya tankebanor kring evidensvärdering och kostnadseffektivitet (eller ofta bristen på data kring effekten) gör arbetet tungt.

Rune Sjö Dahl: – Bristen på evidensbaserad dokumentation.

Ola Bratt: – Största svårigheten är att göra riktlinjer som tar hänsyn till alla olika aspekter av betydelse för individuella patienter. Detta har lett till att listan över tillstånd och åtgärder och faktadokument för prostatacancer blivit väldigt digra dokument.

Ulrik Ringborg: – Det är betydelsefullt att nationella riktlinjer inte konserverar den medicinska utvecklingen genom att enbart trycka på det evidensbaserade.

– Det är också väsentligt att se flödet av nya verksamheter och ta ställning till utvecklingen inom cancerområdet. Denna är mycket betydelsefull inom alla delar.

– För att skapa en innovativ medicin fordras också ett nationellt grepp om ny diagnostik och behandling så att meningsfulla verksamheter kommer in så snabbt som möjligt och att en broms finns för sådant som är mindre bra.

Ulrika Wiberg: – Största svårigheten med arbetet jag utför i expertgruppen är att finna tiden det kräver. Men det har också varit svårt att hitta vetenskapliga artiklar som har ett omvårdnadsperspektiv och att förena detta med läkarnas sätt att se på vetenskap.

– Det är också svårt att få läkare med sig i tanken att omvårdnad är viktig och betydelsefull för att patienten ska få optimal vård.

Fredrik Berggren: – En svårighet har varit att få fram information om kostnadseffektivitet för det stora antal åtgärder som är aktuella i riktlinjearbetet. För att stärka underlaget har egna analyser och skattningar genomförts.

Vad behövs för att riktlinjerna ska få genomslag i sjukvården?

Hans Starkhammar: – En genomtänkt förankring inte bara på chefsnivå och en riktigt god vilja från landstingen att riktlinjerna verkligen skall vara ledstjärnan för vården. Riktlinjerna måste hanteras från högsta beslutsnivå.

Rune Sjö Dahl: – Gedigen förankring hos professionen, hos beslutsfattare och hos

allmänheten/patienterna. Följsamheten av riktlinjerna bör ingå som en övergripande parameter i kvalitetsarbetet.

Ulrika Wiberg: – Information, delaktighet långt ut i leden (ända ut till läkare/avdelning) och förmodligen omfördelning och/eller nya resurser. Och när detta är säkerställt, långsiktighet.

Fredrik Berggren: – Förankring, kunskapsspridning och södjande system. Riktlinjerna måste förankras genom väl genomförda konsekvensbeskrivningar hos huvudmännen. Kunskapsspridning och utbildning behövs för att kunna hantera de komplexa och omfattande riktlinjerna. Sist men inte minst behövs stödjande system för förbättrad styrning och ledning, exempelvis via kvalitetsindikatorer.

Viktigaste lärdomar av arbetet?

Anders Thulin: – Den viktigaste lärdomen hittills är att det för dessa sjukdomsgrupper finns en komplex kedja från prevention till palliativ vård i livets slutskede som få, om ens någon, kan överblicka. Vidare att området är föränderligt och att det är svårt att förhindra att ny kunskap tillämpas brett i vården innan den är adekvat utvärderad.

Hans Starkhammar: – Professionens stora vetenskapliga kunskap och kliniska erfarenhet är imponerande. Dokumenten kommer att vara omfattande och tunga, men blir unika i sitt slag. Med den fastställda arbetsprocessen har man ändå kommit igenom de flesta svårigheterna.

– Jag hoppas att prioriteringsmodellen kommer att hålla så att majoriteten når konsensus om rangordningslistorna – men dit har vi ju inte kommit ännu.

Lektor Bibbi Thomé, medlem i den medicinska faktagruppen för kolorektal cancer, omvårdnadsforskare från Lund:

– Det är viktigt att det ingått representanter för omvårdnad i faktagruppen. Kombinationen vårdvetare/forskare och en kliniskt verksam sjuksköterska har varit mycket konstruktiv och ömsesidigt givande.

– Det kan ju ses som ett exempel på hur teori och klinisk verksamhet kan ge en gemensam bra produkt.

Ulrika Wiberg: – Hur viktigt det är att dokumentera och utföra forskning på det vi i dag kallar omvårdnad. Det har varit ett genomgående bekymmer att hitta gedigen forskning på området.



NY BEHANDLINGSMETOD FÖR

ärfvtlig bröstcancer

Ett protein som är inblandat i DNA-reparation, PARP, kan utnyttjas för att förebygga cancer hos knappt tio procent av bröstcancerfallen. Genom att hämma reparationen i celler som innehåller defekta tumörgener kan tumören förhindras från att växa. Metoden innebär ett helt nytt koncept inom cancervården, skriver **Thomas Helleday**, cancerforskare vid bland annat Stockholms universitet.

Bröstcancer är den vanligaste cancerformen hos kvinnor och den drabbar en av tio. Knappt tio procent av dessa bröstcancerfall beror på en nedärvd defekt i generna BRCA1 eller BRCA2. Vid ärftlig bröst- och äggstockscancer föds man med en defekt och en fungerande gen och cancer uppstår om det i cellen inte längre finns någon fungerande kopia av generna. Penetransen är cirka 80 procent

hos bärare av BRCA1- eller BRCA2-defekter.

Både BRCA1-genen och BRCA2-genen är tumörsuppressorgener och celler som saknar dessa uppvisar förhöjda nivåer av kromosomaberrationer, translokationer, mutationer och DNA-strängbrott. I dag anser man att BRCA1- och BRCA2-proteinernas funktion att upprätta genomets stabilitet är det som gör

att de förhindrar cancerutveckling.

Vi känner till att båda proteinerna är involverade i homolog rekombination, vilket är ett sätt att felfritt reparera DNA-skador. I litteraturen läser man att homolog rekombination framförallt är involverat i att reparera dubbelsträngsbrott i DNA på ett korrekt sätt. Detta stämmer inte riktigt och vi har i min forskargrupp visat att den främsta upp-



giften för homolog rekombination är att reparera replikationsskador. BRCA2-proteinets funktion har nyligen, av andra forskare, visats vara väldigt viktig vid reparation av replikationsskador.

FÖRHÖJDA REKOMBINATIONSNIVÅER

Ett annat protein involverat i DNA-reparation är PARP, poly(ADP-ribos) polymeras, som framförallt reparerar enkelsträngsbrott i DNA. Under reparationen binder det till enkelsträngsbrottet och omvandlar NAD^+ till (ADP-ribos)-polymerer. PARP är inte ett essentiellt protein och möss som helt saknar detta protein uppvisar inga sjukdomar och uppnår normal ålder.

Däremot ser man att nivåerna av rekombination är mycket förhöjda i celler som saknar PARP eller där PARP-aktiviteten är hämmad av PARP-inhibitorer. Vi har i min forskargrupp visat att anledningen till förhöjda nivåer av rekombination i PARP-defekta eller hämmade celler är att fler replikationsskador

uppkommer som kräver rekombination för att kunna repareras.

Eftersom det uppstår tusentals spontana strängbrott i DNA varje dag, så har PARP en viktig funktion att reparera dessa innan replikering. Om ett enkelsträngsbrott inte repareras innan replikering kan replikationsgaffeln kollapsa. I normala celler är detta inte allvarligt eftersom de felfritt kan reparera replikationsskadan med BRCA2-beroende rekombination. Den felfria rekombinationsreparationen är alltså anledningen till att PARP-defekta möss överlever.

Vi tänkte att om vi hämmar enkelsträngsbrottsreparation med PARP så kommer replikationsgafflarna att kollapsa och behöva rekombination för att överleva. Eftersom BRCA2-defekta celler inte kan utföra rekombination skulle dessa inte heller klara av att fortsätta replikera och skulle därför dö. Vi testade detta genom att behandla felfria (+/-) BRCA2-celler och helt BRCA2-defekta (-/-) celler med PARP-hämmare. Vi såg

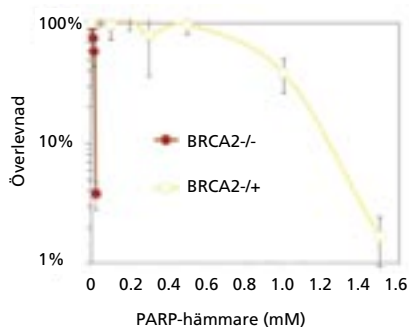
att BRCA2-defekta celler dog vid väldigt låga koncentrationer av substansen, medan vanliga celler klarade sig utmärkt. Det terapeutiska indexet är alltså mycket stort och möjliggör väldigt specifik behandling av BRCA2-defekta celler (*se figur 1 och figur 2*).

Nästa steg var att testa om denna metod verkligen fungerar att bota BRCA2-defekta tumörer med. Vi transplanterade BRCA2^{-/-} och BRCA2^{+/-} celler och i möss och lät tumörer växa ut. Då vi behandlade djuren med PARP-hämmare kunde vi se att endast BRCA2^{-/-} tumörer svarade och att fullständig regression kunde iaktas. Detta är mycket lovande och vår samarbetspartner KuDOS Pharmaceuticals Ltd (Cambridge, England) har nu påbörjat en klinisk fas I-prövning med PARP-hämmaren på bröstcancerpatienter.

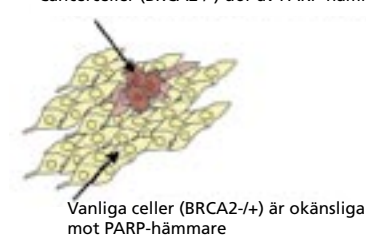
FÖREBYGGANDE BEHANDLING

Det finns många substanser som botar tumörer både i möss och i människor.

BRCA2-defekta celler är överkänsliga mot PARP-hämmare

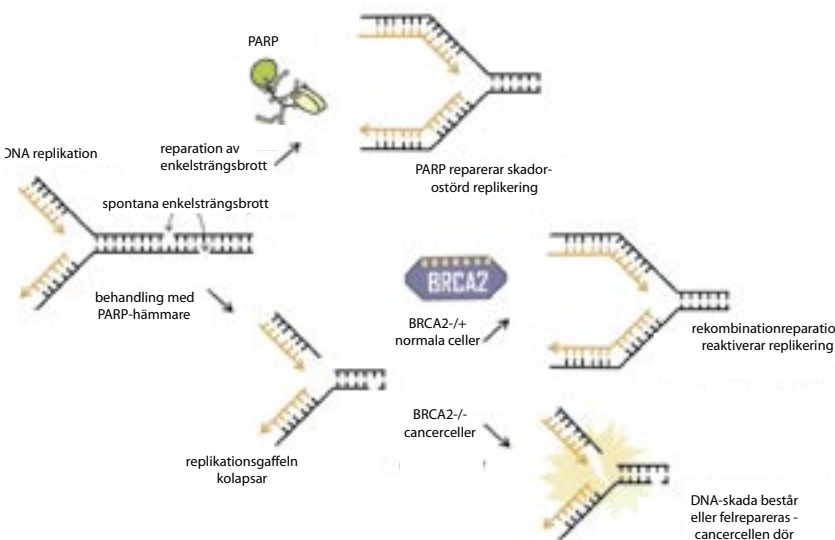


Cancerceller (BRCA2-/-) dör av PARP-hämmare



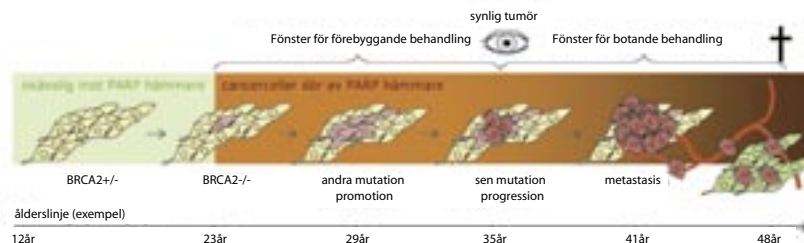
Figur 1. Normala celler hos personer som ärvt en defekt kopia av BRCA2 har också en fungerande kopia i alla celler i kroppen. Efter en mutation i en enskild cell kan den fungerande BRCA2-kopian förloras. Det gör att cellen transformeras till en cancercell som växer ut till en tumör. BRCA2-defekta celler är överkänsliga och dör vid behandling med PARP-hämmare medan vanliga celler är okänsliga.

PARP-hämmare dödar cancercellen



Figur 2. BRCA2-/-cancerceller dödas av PARP-hämmare utan att skada vanliga celler. Spontana enkelsträngsbrott uppkommer dagligen på DNA. PARP är involverat i att reparera dessa skador innan replikering. Vid behandling med PARP-hämmare kollapsar replikationsgaffeln. Normala celler har ett fungerande BRCA2-protein som med rekombination effektivt återaktiverar replikationen. Det kan inte cancerceller som saknar BRCA2-protein.

PARP-hämmare vid både förebyggande och botande behandling



Figur 3. PARP-hämmare kan fungera som förebyggande behandling innan cancer vuxit ut till en tumör. En ärftlig bröst- eller äggstockscancer växer ut från en enskild cell där den funktionella kopian av BRCA2 förlorats. Det tar lång tid innan denna cell delats och muterats så pass mycket att det blir en synlig tumör. Genom att tidigt behandla personer som är bärare av en defekt kopia av BRCA1 eller BRCA2 med PARP-hämmare kan cancer cellerna

Det unika med den behandlingsmetod som vi presenterar är att den inte fungerar som traditionella cytostatika. Det enzym som hämmas i cellerna (PARP) har egentligen ingen viktig funktion i friska möss eller människor. Möss som helt saknar detta enzym blir gamla och drabbas inte av några allvarliga sjukdomar. I vår behandlingsmetod hämmar vi enzymet bara i fem dagar, vilket naturligtvis inte kan jämföras med att helt sakna enzymet. Vi tror alltså att det

kommer att vara minimala biverkningar med denna behandlingsmetod.

Ärftlig bröstcancer uppstår från en enskild cell där den fungerande BRCA2-kopian förloras. Det går lång tid mellan det att BRCA2-kopian förloras till dess att en tumör växer ut. Eftersom det bara är den helt BRCA2-defekta cancercellen som är känslig mot PARP-hämmaren kan vi döda dessa cancer celler innan de växt ut till en tumör. Man skulle alltså kunna ge hämmaren i förebyggande syf-

te. Både vår behandlingsmetod och möjligheterna att använda PARP-inhibitorer i förebyggande syfte är ett helt nytt koncept inom cancerbehandling (se figur 3).

Eftersom risken att utveckla bröst- eller äggstockscancer är väldigt hög hos personer med en nedärvd defekt i BRCA1 eller BRCA2 opererar många bort sina bröst och äggstockar i förebyggande syfte. PARP-hämmare kan sannolikt döda cancer celler innan de växt ut till en tumör. De är aktiva vid väldigt

låga doser och ger sannolikt minimala biverkningar.

Sammantaget tror vi att patienter kan behandlas i tablettform under cirka en veckas behandlingstid. Genom att göra upprepade behandlingar med något eller några års mellanrum kan sannolikt cancerceller dödas på ett tidigt stadium innan de växt ut till en tumör. Detta skulle kunna ersätta förebyggande operationer i framtiden.

ÄVEN FÖR ANDRA TUMÖRER?

För att en cell ska kunna bli en cancercell och växa ut till en tumör krävs

ofta flera genetiska förändringar. För att åstadkomma dessa förändringar har i princip alla cancerceller förlorat förmågan att kontrollera att arvsmassan är hel, de uppvisar genetisk instabilitet. Nästan alla tumörer är alltså genetiskt instabila, ungefär som ett bord med tre ben. Om vi lär oss att förstå vilket ben som canceren har tappat kan vi rycka bort ett ben till så att den faller samman och dör. Vanliga celler skulle inte behöva drabbas eftersom de fortfarande har tre ben att stå på.

I min forskargrupp inriktar vi oss nu på att försöka förstå hur andra tumörfor-

mer är genetiskt instabila, i syfte att utnyttja deras svaghet för att kunna skräddarsy nya behandlingar. Personligen är jag övertygad om att denna strategi kommer att lyckas och att vi snart kommer att få se fler nya behandlingsmetoder för olika cancerformer, från oss och från andra forskargrupper.

THOMAS HELLEDAY DOCENT OCH CANCERFORSKARE STOCKHOLMS UNIVERSITET & UNIVERSITY OF SHEFFIELD, ENGLAND



Zoladex[®]
goserelin



Zoladex[®] – med skyddad nål

Zoladex med skyddad nål innebär en säkrare och bekvämare vardag för dig som arbetar inom sjukvården.

Den bruksfärdiga sprutan är lika enkel att administrera som tidigare. Skillnaden är att i samma ögonblick som implantatet är på plats, märker du tydligt hur en skyddande hylsa automatiskt skjuts

fram och täcker nålen. Därför behöver du inte oroa dig för blodöverförda virus-sjukdomar som hepatit eller HIV genom en stickskada.^[1]

Efter användning kan du kassera sprutan enligt era ordinarie rutiner. Risken att någon annan sticker sig är nämligen lika obefintlig som att du gör det.

I övrigt erbjuder Zoladex samma trygga och effektiva behandling för patienter med hormonberoende cancer som vid introduktionen 1988.^[2]



1. Carlsson M et al. Vårdförbundet, Rapport nr 1, 2005 2. Prostatacancer: Kaisary AV et al, Br J Urol 1991;67:502-8 | Cassileth BR Qual Life Res 1992;1:323-29 Bröstkancer: Jonat W et al, J Clin Onc 2002;24:4628-35 | Jakesz R et al, J Clin Onc 2002;20:4621-27

Zoladex (goserelin) implantat 3,6 mg GnRH agonist. Indikationer: Avancerad prostatacancer: Symtomlindring vid endometrios. Avancerad bröstcancer hos pre- och perimenopausala kvinnor. I kombination med tamoxifen vid adjuvant behandling av pre- och perimenopausala kvinnor med receptorpositiv bröstcancer när cytostatika inte anses lämplig. Preoperativ minskning av blödning och smärta hos patienter med uterusmyom. Förbehandling inför endometriresektion.

Zoladex (goserelin) implantat 10,8 mg. GnRH agonist. Indikationer: Avancerad prostatacancer. För fullständig information, se FASS.

Rosa Bandet

– en internationell folkrörelse





Oktober månad är den rosa månaden för många människor världen över – de som engagerar sig för Rosa Bandet-kampanjen för att uppmärksamma bröstcancer. I Sverige är det Cancerfonden som står bakom aktiviteterna.

Rosa Bandet (Pink Ribbon) startade 1991 i USA som ett sätt att uppmärksamma den växande sjukdomen bröstcancer. Sedan dess har symbolen vuxit till en internationell folkrörelse. Världen över viger organisationer, företag och privatpersoner oktober månad åt frågan – man ordnar rosa aktiviteter, lyser upp byggnader i rosa (Eiffeltornet, Niagara-fallen) och framförallt bär man det rosa bandet.

» Omkring 6 500 kvinnor får diagnosen bröstcancer varje år i Sverige. «

Kampanjen har framgångsrikt spridit kunskap och kännedom om bröstcancer och samlar in stora summor pengar till forskning och prevention.

Sedan 2003 driver Cancerfonden Rosa Bandet-kampanjen till förmån för svensk bröstcancerforskning. Cancerfondens ambition med Rosa Bandet är att uppnå medvetenhet kring bröstcancer och samla in pengar till fortsatt forskning.

Omkring 6 500 kvinnor får diagnosen cancer varje år i Sverige. Det betyder

att 15–20 kvinnor insjuknar i bröstcancer varje dag. Trots ökningen av antalet fall har dödligheten i bröstcancer successivt minskat tack vare förbättrad diagnostik och behandling. I Sverige har Cancerfonden genom Rosa Bandet samlat in drygt 50 miljoner kr till svensk bröstcancerforskning – pengar som är öronmärkta för forsknings- och vårdutvecklingsprojekt inom bröstcancer. Bland annat har tre nya forskartjänster tillsatts. Forskartjänsterna och de tre forskarna presenteras i en faktaruta här intill.

UNIKT PROJEKT

Rosa Bandet är ett unikt projekt för Cancerfonden. Det är den första kampanj där de insamlade medlen öronmärks till en särskild cancerform. Rosa Bandet skiljer sig också från Cancerfondens tidigare arbete genom att engagera de delar av organisationen som traditionellt inte deltar direkt i insamlingsarbetet. Alla anställda har analyserat sina nätverk för att hitta informations- och insamlingskanaler och kopplingen till forskare och patientorganisationer har stärkts genom ett flertal aktiviteter.

I praktiken innebär det att Rosa Bandet-kampanjen använder sig av flera oli-

Aktiviteter i Rosa Bandet-kampanjen

- Försäljning av rosa band, genom egna distributionskanaler i hela landet och genom samarbete med föreningar och företag.
- Insamlingsgalan Rosa Bandet i TV 3 den 25 oktober.
- TV 3 använder färgen rosa genomgående under oktober månad.
- Rosa vecka på Radio Rix.
- Annonsskampanj som presenterar kampanjen och marknadsför den tv-sända insamlingsgalan, webbplatsen och de försäljningsställen där man kan köpa rosa bandet.
- Direktmarknadsföring i diverse tidningar.
- Internetbaserad insamling på webbplatsen cancerfonden.se/rosabandet.
- Ambassadörer – ett flertal välkända ansikten verkar som Rosa Bandet-ambassadörer.



Charlotta Dabrosin



Ingrid Hedenfalk



Fredrik Warnberg

Forskartjänster som stöds av Rosa Bandet

Ingrid Hedenfalk, institutionen för laboratoriemedicin, Lunds universitet.

Ingrid Hedenfalks arbete går ut på att använda tekniker för att bland annat belysa tumörens utveckling och fortskridande samt behandlingssvar. Förhoppningen är att dessa tekniker skall göra individuell behandling möjlig. Därmed förbättras såväl behandling som omhändertagandet av kvinnor med bröstcancer.

Charlotta Dabrosin, Hälsouniversitetet, Linköping.

Risken att insjukna i bröstcancer påverkas av den mängd könshormoner som kvinnan utsätts för under sin livstid. Charlotta Dabrosins forskning handlar om könshormoners effekter på bröstcancer och en normal bröstkörtel.

Fredrik Wörnberg, ansvarig för bröstcancerkirurgin vid Akademiska sjukhuset, Uppsala. Fredrik Wörnberg forskar på de mekanismer som leder till att ett lokalt växande förstadium till cancer omvandlas till en fullt utvecklad bröstcancer.

ka kanaler som annonsering, internet och direktmarknadsföring i Rosa Bandet-projektet, detta dessutom i samarbete med partner som ICA och Aftonbladet. Det är ett kostnadseffektivt sätt att samla sina styrkor och nå ut brett under den viktiga oktobermånaden.

Förutom försäljning av rosa band i hela landet hålls en insamlingsgala i TV 3, Radio Rix har en rosa vecka, Rosa Bandet förs ut i annonser, i tidningar och på webbplatser och en insamling pågår på en egen webbsida (se faktaruta).

SYSKONKAMPANJ

Sättet att genomföra Rosa Bandet-kampanjen på har också börjat tillämpas i framförallt prostatakampanjen Prata Prostata. Genom att integrera aktiviteterna med varandra har man åstadkommit ett större fokus och en större genomslagskraft än vad enskilda aktiviteter hade kunnat åstadkomma. Prostatakampanjen har däremot visat sig ha svårare att nå ut i samma utsträckning som Rosa Bandet.

Den rosa kampanjen riktar sig främst till kvinnor i åldern 30+, en grupp som är mottaglig för budskapet och som har genererat stora summor insamlade medel.

« Rosa Bandet är ett unikt projekt för Cancerfonden. Det är den första kampanj där de insamlade medlen öronmärks till en särskild cancerform. »

Man har också kunnat använda sig av företrädare för Rosa Bandet, såsom drabbade patienter och kända personer som uttalar sig i medierna.

Prata Prostata riktar sig främst till män över femtio, vilka har visat sig vara svårare att nå för att samla in pengar till forskningen. Prostatacancer är den vanligaste cancerformen i Sverige och den ökar i förekomst för varje år.

– Prostatacancer utgör ett allt större sjukvårdsproblem, säger Bengt Westermarck, forskningsnämndens ordförande på Cancerfonden. Det är oerhört viktigt att öka resurserna till forskningen för att öka kunskapen om hur sjukdomen uppkommer och diagnostiseras och hur vi kan förbättra behandlingsformer och arbete förebyggande.

Cancerfonden är en ideell organisation med tre huvudsakliga uppgifter: att stödja och samordna cancerforskning, att informera om cancer och att ge stöd för utveckling av nya metoder i vården av cancersjuka.

Genom olika former av gåvor från företag och privatpersoner är Cancerfonden den enskilt största finansören av svensk cancerforskning. Under 2004 delades cirka 300 miljoner kronor ut till drygt 400 forskningsprojekt inom olika områden.

URSULA TENGELIN GENERALSEKRETERARE CANCERFONDEN





Palladon® – när morfin inte hjälper

45 000 svenskar drabbas årligen av någon form av cancer. En majoritet av dessa kommer att få medelsvåra–svåra smärtor som kräver smärtlindring.¹ Men en behandling har inte samma effekt på alla. Det måste finnas alternativ.

Palladon®, peroralt hydromorfon, är en stark opioid för behandling av långvarig svår opioidkänslig smärta såsom smärta vid cancer. Palladon® ger ytterligare möjligheter att lindra patientens svåra smärtor när morfin eller andra opioider inte ger tillräcklig smärtlindring eller oacceptabla biverkningar.²

Varje patient är unik. Smärtbehandling ska utformas individuellt.

Indikationer: Långvarig svår opioidkänslig smärta såsom smärta vid cancer. Narkotiskt analgetikum. ❖ Beroendeframkallande medel. Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel. **Trafikvarning:** Vid behandling med Palladon kapslar och depotkapslar kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning. **Förpackningar:** Kapslar 1,3 och 2,6 mg. Depotkapslar 4, 8, 16 och 24 mg.

Referenser: 1. Läkemedelsboken 2005/2006. 2. Lee MA et al. Palliative Medicine 2001; 15:26-34.



Mundipharma AB • Telefon: 031-773 75 30
www.mundipharma.se



UPPMUNTRA

**att ta ledningen
över sin sjukdom!**



PATIENTEN

Ledarskapskonsulten **Gunilla Andersson** fick bröstcancer 1998. Då var hon personalchef. Här berättar hon utifrån sin kunskap om ledarskap hur hon besegrade sjukdomen och hur hon bytte sida till konsultvärlden när hon blivit frisk. Som konsult delar hon i dag gärna med sig av sin erfarenhet av hur man kan ta kommandot över sin sjukdom.

I olika sammanhang har jag uppmuntrat cancerdrabbade att ta kommandot över sin sjukdom. Exempelvis pratade jag under maj månad tillsammans med bland annat Cancerfonden på informationsmöten om bröstcancer. Mötena gick av stapeln i Umeå, Lund och Göteborg och vände sig till allmänheten. Det blev välbesökta möten med totalt drygt 500 åhörare.

Det är nu en glädje att i skriftlig form få möjlighet att vända mig till vårdpersonal. Jag har ett stort intresse för frågor som rör cancer och cancerpatienter, men brinner även för frågor som rör ledarskap. Jag har under hela 90-talet arbetat som personalchef och insjuknade under senare delen av 1998 i bröstcancer.

Under en stor del av året därpå var jag sjukskriven och genomgick då operation, cytostatikabehandling, strålning och behandling för lymfödem. Efter min sjukskrivning bytte jag sida i yrkeslivet och blev konsult inom området personalfrågor, ledarskapsfrågor och rekrytering. Sedan tre år tillbaka driver jag mitt eget konsultföretag och försöker kombinera mina intressen för ledarskap och för cancerpatienternas situation.

TA KONTROLL ÖVER SJUKDOMEN

I den här artikeln går jag igenom sex punkter som jag tror är viktiga för onkologisk vårdpersonal i vården av cancerpatienter (se faktaruta).

1. Ledarskap. När man drabbas av en cancerdiagnos rämnar världen. Och det är svårt att göra något åt! Det måste få göra ont. Sorgen och den känslomässiga smärtan kan vara enorm, kaoset stort!

Men efter den inledande "sorgeperioden" är det viktigt att uppmuntra patienten att ta ledningen över sin sjukdom, sin kropp och sin situation. En metafor som fungerar för en del är att det kan kännas säkrare att vara den som sitter i förarsätet i bilen än att bara passivt åka med. Då kan du påverka situationen genom att köra på ett trafiksäkert sätt och du kan välja att ta råd av den som sitter bredvid, om du anser att råden du får är goda. Jag tror att de flesta cancerpatienter mår bättre av att sätta sig i förarsätet, att se sig själv som ansvariga för situationen.

När jag själv, efter min sorgperiod, satte mig i "mitt förarsäte" och upplevde att jag blev min egen chef, och att jag hade många kompetenta och erfarna rådgivare omkring mig, vaknade min

lust att överleva min cancer. De kompetenta rådgivarna är alla läkare, sjuksköterskor, sjukgymnaster, kuratorer och andra medarbetare i vården, men även duktiga och erfarna personer från bland annat patientföreningar.

Det ligger i sakens natur att man som patient i stort sett följer de råd som vårdpersonalen ger, men det är en viktig känsla att det trots allt är jag som bestämmer över min egen kropp. Eller som Erica Falkenström skriver i sin bok *Vad vill du – egentligen?* Om mål, mening och balans i livet: "Att belasta sig själv eller andra med skuld hjälper ingen människa. Men att tro sig om att kunna ta ansvar, eller åtminstone en del av ansvaret för sin situation, kan göra underverk."

Bernie S Siegel skriver i boken *Kärlek, medicin och mirakel*: "Det är att delta och bry sig om, att göra saker för, inte åt dem [patienterna, min anm]. Vi läkare måste bli ett redskap. När det sker kommer motiverade patienter att använda oss för att uträtta mirakel." Och vem vill inte vara med om att uträtta underverk och mirakel!

2. Kunskap. Att vara påläst och ha kunskap gör det lättare att ta ledningen

över sjukdomen. Därför tror jag att det är viktigt att sporra patienterna att inhämta kunskap om den egna sjukdomen. Däremot kanske man inte ska kasta informationen över patienterna, utan hellre uppmuntra dem till att söka bra kunskap och information och berätta var man kan hitta den.

ACCEPTERA SIN SITUATION

3. Acceptans. Innan man kan sätta sig i förarsätet måste man som patient acceptera sin situation. Det finns saker man inte kan påverka. Till exempel det faktum att man har drabbats av cancer. Man måste acceptera att det finns andra förare i trafiken och att en del av dem är direkt dåliga förare. (Sedan kan man ju bestämma sig för att bekämpa detta faktum.)

Kuratorer och andra inom vården har en stor uppgift att lotsa patienterna upp till en nivå av acceptans som gör att de kan kravla sig in på förarsätet. "Gud giv mig sinnesro att acceptera det jag inte kan förändra, mod att förändra det jag kan och förstånd att inse skillnaden", är en sinnesrobön som säger vad det handlar om.

Jag har sett alltför många patienter fastna i en situation där man inte accepterar sin situation. Själv hade jag väldigt svårt att acceptera att jag var patient, till råga på allt en patient med en cancerdiagnos, och inte bara en personalchef som då var min starka identitet! Men acceptans är ett första steg till förändring.

Anna Kåver skriver i sin bok *Att leva ett liv, inte vinna ett krig*. Om acceptans: "Med acceptans menas att välja att se, ha och stå ut med både den inre och den yttre verkligheten utan att fly, undvika, förvränga eller döma den och att handla utifrån denna verklighet effektivt och i enlighet med dina värderingar och mål."

Med andra ord: Acceptans ger patienten kraft att kämpa emot sin cancer.

DELMÅL SOM MELLANMÅL

4. Delmål. Jag tror också att det är viktigt att inspirera patienterna att sätta upp delmål som är kopplade till något trevligt och roligt under de många gånger tuffa behandlingar som man skall igenom. Att ha någon slags "muck-arkam" för alla behandlingstillfällen kan vara till god hjälp. Själv fick jag av min

Sex punkter för tillfrisknande

För vården av cancerpatienter tror Gunilla Andersson att det är viktigt att onkologisk vårdpersonal:

1. Uppmuntrar patienterna att ta ledarskap över sjukdomen.
2. Sporrar patienterna att inhämta kunskap och information.
3. Lotsar patienterna till acceptans.
4. Inspirerar patienterna till att sätta upp delmål.
5. Hanterar statistik så att alla upplever sig vara de i statistiken som överlever.
6. Ingjuter hopp.

överlever. Det är därför viktigt att behandla alla som om de tillhörde de 10 procenten!

HOPP OCH LIVETS MENING

6. Hopp. Att ingjuta hopp, utan att vara orealistisk är något av det viktigaste vårdpersonal inom cancervården har att göra. Varje patient kan vara den som mirakulöst tillfrisknar från en svår sjukdom. Utan hopp närmar sig slutet förmodligen betydligt mycket snabbare än nödvändigt. Som patient kastas man mellan hopp och förtvivlan och man behöver all hjälp man kan få med att säkerställa att hoppet blir det som väger tyngst i vågskålen.

Självklart handlar det om att som vårdpersonal vara lyhörd för varje enskild patients behov och agera utifrån detta. Varje människa är en berättelse och språken är otaliga, som Clarence

"En metafor som fungerar för en del är att det kan kännas säkrare att vara den som sitter i förarsätet i bilen än att bara passivt åka med."

syster en byrå i miniatyrformat med tolv små lådor, en för varje cytostatikabehandling, som var och en hade små uppmuntrande ord.

Den finska psykiatrikern Ben Furman brukar kalla delmål för mellanmål. Det är en bra ordvrickning tycker jag, för precis som mellanmål kan främja en god fysisk hälsa kan delmål främja en god mental hälsa. Att balansera alla tråkigheter med lika mycket roligheter är alltså viktigt.

5. Statistik. Statistik har inte med enskilda individer att göra utan med grupper av individer. Det är en sanning som jag tror är oerhört viktig att förmedla till patienterna. Alltför många patienter stirrar sig blinda på statistik. I synnerhet sådan statistik som har med överlevnad att göra. Även om det är en cancerform där kanske 90 procent rent statistiskt inte överlever två år har alla enskilda individer en möjlighet att tillhöra den grupp på 10 procent som faktiskt

Crafoord skriver i sin bok *Människan är en berättelse*.

Avslutningsvis några kloka tankar från sjukhusprästen och författaren Lars Björklund: "Jag tror inte det finns någon livets mening utlagd i förväg som det är min uppgift att hitta, utan jag tror att mening föds i varje situation i livet. Också ur den mest fruktansvärda händelse kan mening födas." Citatet är hämtat ur hans bok *Modet att ingenting göra* – en bok om det svåra mötet, som jag med varm hand vill rekommendera!

Det var inte livets mening att jag skulle drabbas av cancer men det är definitivt livets mening allt det som sker i spåret av sjukdomen, bland annat att jag fick möjlighet att bekanta mig med alla dessa fantastiska människor som jobbar inom det onkologiska området i detta land.

GUNILLA ANDERSSON, HR-KONSULT ALMITRA



NY INDIKATION!
Behandling av djup ventrombos och lungemboli
samt förlängd trombosprofylax till cancerpatienter.

Cancerbehandlingen lyckades. Men...

Djup ventrombos är en vanlig och allvarlig komplikation vid operationer. Djup ventrombos som orsakar lungembolier, leder till mer än 1 000 dödsfall per år. Mer än 11 000 personer vårdas varje år på sjukhus för djup ventrombos eller lungemboli och antalet läkarbesök i öppenvård uppskattas till cirka 40 000 per år.

Djup ventrombos går i viss mån att förebygga, i första hand genom behandling med antikoagulantia, i samband med kirurgiska ingrepp.¹

Fragmin är ett anti-trombosmedel. **Indikationer:** Trombosprofylax vid kirurgi. Behandling av akut djup ventrombos och lungemboli när trombolytisk behandling eller kirurgi inte är aktuell. Trombosprofylax-antikoagulation vid extrakorporeal cirkulation under hemodialys och hemofiltration. Instabil kranskärlssjukdom (instabil angina och icke Q-vågsinfarkt). Profylax till patienter med kraftigt ökad risk för venös tromboembolism och som är tillfälligt immobiliserade pga akut sjukdomstillstånd som t ex hjärtinsufficiens, andningsinsufficiens, allvarlig infektion. Behandling av djup ventrombos och lungemboli samt förlängd trombosprofylax hos cancerpatienter. **Förpackningar:** Injektionsvätska 2500 IE/ml, 10000 IE/ml, 12500 IE/ml, 18000 IE/ml och injektionsvätska, lösning med konserveringsmedel 25000 IE/ml. För mer information se www.fass.se **Referens:** 1. SBU rapport: Rapportnr: 158/ I, II, III: 4, 10. September 2002.



Pfizer AB. Box 501, 183 25 Täby.
Tel 08-519 062 00. www.pfizer.se

RÄDDA LIV – FÖREBYGG TROMBOSER

Fragmin[®]
dalteparinnatrium



Sverige behöver en nationell cancerplan

Europeiska länder som har en plan visar positiva effekter

För att upprätthålla kvaliteten i den svenska cancervården i framtiden behövs en nationell plan för den samlade cancerverksamheten. Antalet cancerpatienter ökar för varje år, till stor del för att allt fler patienter med kronisk sjukdom lever längre. Detta ställer krav på sjukvårdens insatser, **skriver tjugotvå företrädare för onkologiska kliniker och den onkologiska akademien.**

Cancersjukdomarna utgör såväl nationellt som globalt ett ökande problem. Sverige har haft en ständig incidensökning sedan cancerregistreringen påbörjades 1958. Denna ligger för närvarande på 1,2 procent per år, vilket innebär att vi på en tioårsperiod har 12 procent fler nya cancerfall.

Socialstyrelsens cancerregister gjorde en prevalensundersökning under 90-talet och det visade sig att prevalensen ökar med 3 procent per år, det vill säga 30 procent på tio år. Om prevalensen begränsas till cancerpatienter som fått sin diagnos de närmaste fem åren finns i dagsläget cirka 150 000 cancerpatienter i landet. Under kommande tio år kommer denna siffra att öka med minst 50 000 cancerpatienter. En väsentlig del av prevalensökningen beror på att cancerpatienter med kronisk sjukdom lever längre och därmed är i behov av sjukvårdens insatser under lång tid.

Samtidigt som dessa oroande trender föreligger visar minskad dödlighet och ökad överlevnad att vi har en relativt god preventions- och sjukvårdsverksamhet inom cancerområdet. Ett ökande problem är dock att vi successivt får fler cancerpatienter. Till detta bidrar även kunskapsutvecklingen, som medför att vi kan göra alltmer för dessa patienter.

EKONOMISKA RESTRIKTIONER

De senaste 15 åren har präglats av ekonomiska restriktioner i sjukvården. En skattning av cancersjukvårdens kostnader har gjorts såväl av Socialstyrelsens ekonomer som av SBU:s. Om man tar hänsyn till inflation och lönekostnadsutveckling har ökningen av medel inom

cancerområdet varit marginell eller ingen alls under en tioårsperiod. De totala direkta sjukvårdskostnaderna för cancer utgör cirka sju procent av sjukvårdsbudgeten.

Denna kostnad skall relateras till att var tredje svensk drabbas av en cancersjukdom (av de som nu föds räknar man med att varannan kommer att drabbas), att cancersjukdomar efter hjärt-kärlsjukdomar svarar för det största antalet dödsfall samt att den vanligaste dödsorsaken bland individer under 60 år är en cancersjukdom.

Vi befinner oss i en situation där kraven från våra patienter successivt ökar. Utvecklingen skapar nya möjligheter men de ekonomiska förutsättningarna sätter gränser.

Svensk cancerverksamhet delar egenheten att vara fragmenterad med flertalet europeiska länder. En helhetssyn på cancerverksamheten är nödvändig om övergripande mål som att minska dödlighet, förlänga överlevnad och öka livskvalitet skall kunna nås. En helhetssyn är nödvändig både för avvägningen mellan preventiva insatser och vård men också för en patientfokuserad sjukvård. Cancerverksamheten präglas av multidisciplinaritet/ professionalitet för att tillgodose helhetssynen.

I en vårdkedja från tidig upptäckt till vård i livets slutskede möter en cancerpatient ett flertal typer av specialiteter men också flera olika sjukvårdsinrättningar. Ersättningssystem och specialisering bidrar till fragmenteringen när vi i stället behöver hålla samman vårdkedjorna. Med tanke på att 40 procent av våra cancerpatienter inte går att bota

måste den samlade cancerverksamheten ha en starkt innovativ karaktär. Detta innebär att sjukvård och forskning måste integreras. För att upprätthålla kvalitetsaspekterna blir också utbildningsinsatser väsentliga.

VÅRD MED MÅNGA DELAR

En samlad cancerverksamhet karaktäriseras av förebyggande verksamhet, vård, forskning, utveckling och utbildning. Den primära preventionen ligger oftast utanför sjukvården på olika statliga myndigheter. Men en ökande del av preventionen som riktar sig mot högriskindivider ligger inom sjukvården, som landstingen har ansvaret för.

Vården innehåller många delkomponenter. Inom det diagnostiska området är såväl patologi som cytologi och bild-diagnostik fundamentala. Den onkologiska behandlingen genomförs av organ-specialiserade kirurger, radioterapeuter och medicinska onkologer.

Ett område med ett ökande behov utgör den psykosociala onkologin, som är ett väsentligt stöd i alla delar av vårdkedjan. Rehabilitering efter genomgången cancerbehandling är ett annat väsentligt område för att cancerpatienter skall kunna återgå till sin normala tillvaro. Den palliativa onkologin har som uppgift att hantera de sjukvårdsproblem som är förknippade med kronisk, icke botbar cancersjukdom.

Forskning och utveckling är ett fundamentalt område för att förbättringar skall kunna ske vad gäller diagnostik, prevention och vård. Internationellt är behovet stort att öka samarbetet mellan den basala och den kliniska cancerforsk-

ningen för att minska den långa tid det ofta tar för nya upptäckter att implementeras i vården.

Världens organisation måste vara sådan att den kliniska cancerforskningen kan utvecklas. Begreppet translationell cancerforskning symboliserar den kultur av samverkan som leder till att tunga kliniska frågor hamnar i fokus för forskningen i hela forskningsprocessen.

Kvalitet i alla delar av en cancerverksamhet fordrar utbildningsinsatser. Grundutbildningens omfattning måste stå i proportion till behovet av läkare och sjuksköterskor. En god specialistutbildning fordras för att få kompetens i alla delar av cancervårdkedjan. Den dynamiska utvecklingen fordrar en god vidareutbildning. Forskarutbildningen är en förutsättning för cancerforskningen. Återigen, insatser måste vägas mot behoven.

PROBLEMEN MÅSTE HANTERAS

Inom landets samlade cancerverksamhet finns ett stort antal problemområden. De nuvarande problemen i vården hanteras med hjälp av Socialstyrelsens nationella riktlinjer för bröstcancer, kolorektalcancer och prostatacancer. Dessa riktlinjer skall dels formulera en minimistandard som skall vara jämn över landet, dels utgöra ett instrument för vertikal prioritering i vården, dvs prioritering inom en vårdkedja.

Ett stort problem som gör en nationell cancerplan nödvändig är att klyftan mellan vad vi bör göra och vad vi kan göra kommer att öka framöver om inte åtgärder vidtas. Exempel på problemområde är en bristande helhetssyn på cancerpatientens problem, som bidrar till en fragmenterad vårdkedja för cancerpatienter. Vi har en otillräcklig patientfokusering och denna hotar att försämrats framöver.

Den förebyggande verksamhet som bygger på identifiering av högriskgrupper blir alltmer betydelsefull. Verksamheten bygger bland annat på avancerad diagnostik, och en beredskap behövs för en snabb implementering i vården. Utvecklingen av den molekylära patologin och cytologin är fundamental för den kommande verksamheten. Implementering av denna i vården utgör en utmaning och kräver en noggrann planering.

Detsamma gäller utvecklingen av bilddiagnostiken, framför allt den mole-

kylära bilddiagnostiken. Utvecklingen inom såväl fysik som radiobiologi ger radioterapi nya möjligheter men både eftertanke och planering behövs.

Inom den medicinska onkologin är utvecklingen mycket snabb. För närvarande räknar man med att antitumoral läkemedel kostar cirka en miljard kronor i Sverige. Inom 2–3 år kommer vi att ha en fördubbling av kostnaderna om vi skall ha möjlighet att följa den internationella utvecklingen.

Hur skapar man förutsättningar för att snabbt få in bra läkemedel i vården och snabbt få bort dem som är mindre

”Det är en allmän bedömning att en svensk nationell handlingsplan inom cancerområdet är en nödvändighet om vi skall ha en möjlighet att upprätthålla kvaliteten i framtiden.”

bra? Detta är ett växande problem.

Möjligheten att ge psykosocialt stöd växer successivt. Den psykosociala onkologin liksom rehabiliteringen är eftersatta verksamheter i landet, samtidigt som vi ser att kraven hos våra patienter och anhöriga växer. Detsamma gäller den palliativa onkologin och vården i livets slutskede. De har varit föremål för särskilda utredningar som visar på påtagliga brister.

Återigen, detta är ett område där behov och möjligheter att tillgodose behoven divergerar. Den kliniska forskningens villkor har genomlysts i flera utredningar och vi ser ökande svårigheter för den kliniska cancerforskningen, svårigheter som ökar beroende på ökande problem inom sjukvården.

INTERNATIONELL REKOMMENDATION

Den internationella cancerunionen (UICC) och WHO rekommenderar alla länder med strukturerad sjukvård att utveckla en nationell cancerplan. Cirka 40 procent av Europas länder har nu en sådan plan, och flera av länderna har haft sina planer under en längre tid med möjlighet att utvärdera effekterna, som i allmänhet har varit positiva.

En cancerplan innebär i princip en kartläggning av de behov som finns inom det samlade cancerområdet med inriktning på såväl vård som prevention,

men också på forskning, utveckling och utbildning. En cancerplan innehåller också en beskrivning av kunskapsläget, liksom en beskrivning av de nuvarande verksamheter vi har inom cancerområdet och hur dessa samverkar.

En ansvarsfördelning inom en samlad cancerverksamhet är en annan väsentlig del av en cancerplan. Ekonomiska analyser är en nödvändighet. Styrkor och svagheter i den svenska cancerverksamheten bör identifieras. Framför allt bör man bedöma verksamheten i dag och se till förutsättningarna inom de närmaste fem till tio åren. Efter detta bör man ha en planering av hur allokerade resurser skall användas på bästa sätt för att nå de övergripande målen.

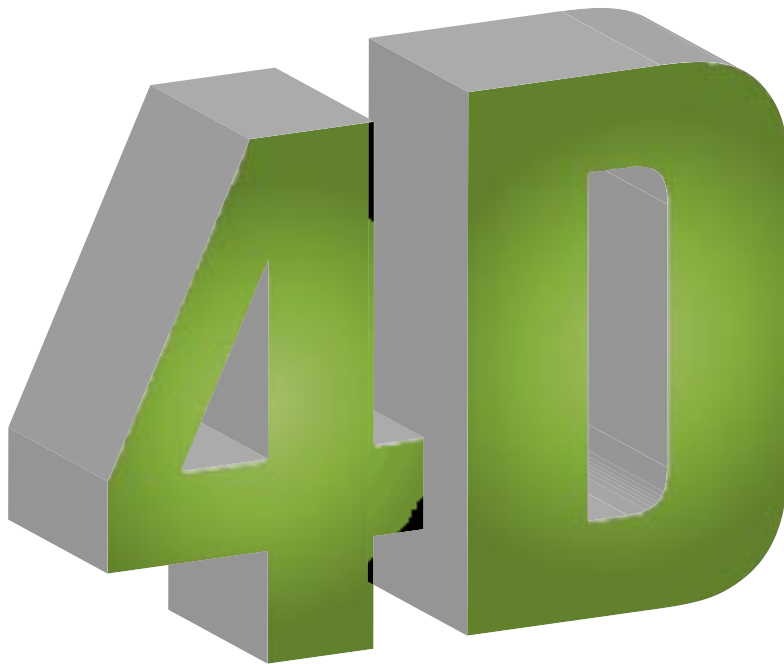
SVENSK PLAN EN NÖDVÄNDIGHET

Den onkologiska professionen i landet har ägnat upprepade arbetsdagar åt att diskutera problematiken inom cancerverksamheten och de utvecklingstrender som för närvarande föreligger. Det är en allmän bedömning att en svensk nationell handlingsplan inom cancerområdet är en nödvändighet om vi skall ha en möjlighet att upprätthålla kvaliteten i framtiden.

Vi går mot en situation där patientflödet över landets gränser kommer att öka. Om svensk cancersjukvård nedmonteras blir en naturlig följd att allt fler patienter kommer att söka sig till center utomlands för att få vård och detta kommer att skapa en nedåtgående spiral för den svenska cancerverksamheten.

Verksamhetschefer för onkologiska kliniker och akademiska företrädare för onkologi

Maths Ahlberg, Karlstad, Inger Andreasson, Västerås, Lena Appelgren, Borås, Bo Baldetorp, Lund, Karin Boman, Umeå, Lena Carlsson, Sundsvall, Göran Edbom, Umeå, Thomas Edekling, Växjö, Tor Ekman, Göteborg, Gunilla Enblad, Uppsala, Gunilla Gunnarsson, Linköping, Martin Helsing, Örebro, Roger Henriksson, Umeå, Ulla Ljung, Jönköping, Bo Nordenskjöld, Linköping, Inger Nordmark, Gävle, Ulrik Ringborg, Stockholm, Carsten Rose, Lund, Bengt Sorbe, Örebro, Arne Wallgren, Göteborg, Gunnar Westman, Malmö, Elisabeth Åvall-Lundqvist, Stockholm



RADIOTERAPI ÄR FRAMTIDEN

Den tredimensionella radioterapi har varit i bruk i femton år. Nu kommer den fjärde dimensionen som kan beräkna rörelser i tiden, även om det återstår en del arbete innan den är klar. Docent **Bo Lennernäs**, överläkare vid Sahlgrenska universitetssjukhuset förklarar tekniken.

Sedan flera år används 4D inom dator-tomografi (DT), magnetresonanstomografi (MRT) och PET-tekniken (Positron Emissions Tomografi) och snart kommer genombrotten inom radioterapi. Alltsedan datortomografen blev allmänt tillgänglig har rörelseoskärpa, speciellt i bröstkorgen, varit en välkänd artefakt. I början var rörelseoskärpan ett problem i varje snitt, men med snabbare scanning har detta minimerats. Fortfarande är dock rörelseoskärpan ett problem när man sammanställer alla snitt eftersom vissa är scannade då patienten andas ut och vissa då patienten andas in.

I bild 1 visas hur ett enkelt strålmål får olika form beroende på olika position. Det är enkelt att föreställa sig att strålfältets form och storlek kommer att påverkas av denna rörelseoskärpa vid ra-

dioterapi, av samma skäl som att det är lättare att belysa ett rörligt mål med en stor ljuskägla än med en spotlight.

Naturligtvis är detta känt för de allra flesta onkologer och i dag tas hänsyn till rörelseoskärpan i Planning Target Volume (PTV) under dosplaneringen. En vanlig marginal är 1,5–2 centimeter. Samtidigt som detta löser ett problem skapar det ett nytt. Problemet är att en sådan marginal ger större fält och därigenom mer dos till omgivande frisk vävnad. Detta begränsar dosen man kan ge tumören. För till exempel prostata är det svårt att öka dosen över 70 Gy om inte marginalen reduceras.

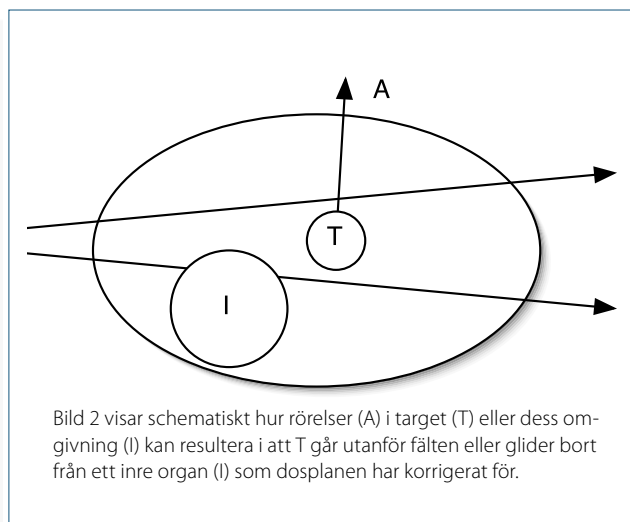
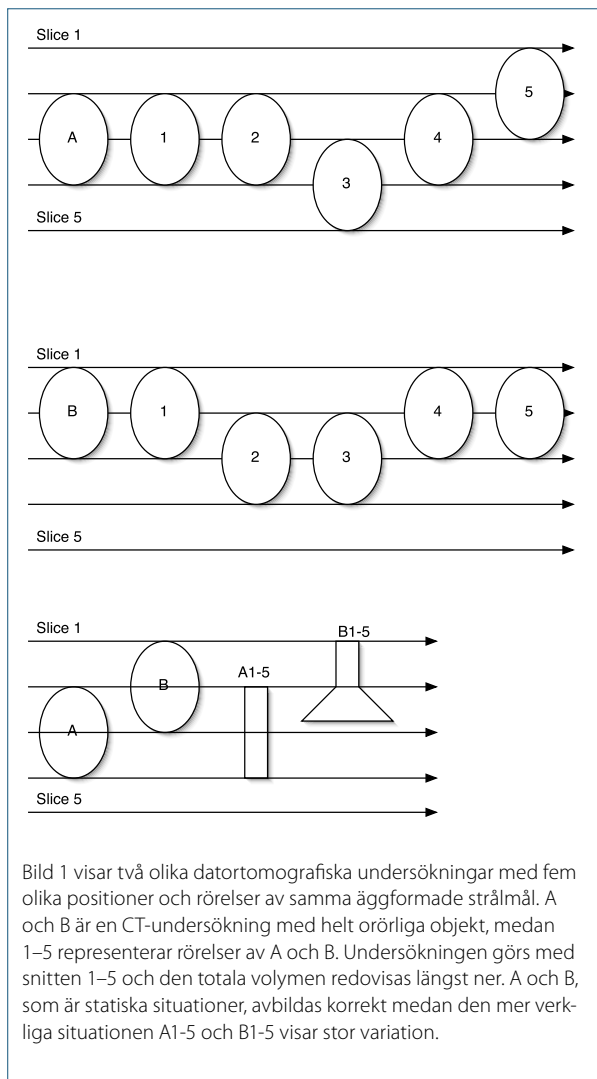
RÖRELSENER MÅSTE KONTROLLERAS

De senaste åren har också intensitetsmodulerad radioterapi (IMRT) blivit allt

vanligare. Fler fält adderas under en längre behandlingstid för att ge en mer organanpassad dosfördelning. Även här kommer rörelsen att ställa till problem. Om tiden mellan fält 1 och fält 6 är 20 minuter, är det lätt att föreställa sig att den sammanlagda effekt man vill uppnå i patienten inte alls blir som dosplanen. Att ligga stilla i 20–30 minuter är svårt och i bild 2 visas hur två fält kan både förstärka och försvaga en dosfördelning beroende på rörelser hos patient och strålmål (se bild 2).

Framtidens radioterapi innebär ett ökat användande av mindre marginaler, högre doser och längre behandlingstider. Dagens radioterapi är dock inte anpassad för denna utveckling. Skall stråldoserna ökas i tumören och dosen till frisk vävnad reduceras, måste marginalen

Rörelseeffekter vid strålbehandling



» I dag finns speciella tekniker för att minska och kontrollera rörelser, men dessa är ofta inte möjliga att använda i den vardagliga radioterapien. «

minskas. Minskas marginalen måste patientens rörelse och strålområdet i patienten kontrolleras i varje tidsenhet genom hela behandlingskedjan. I dag görs planeringsundersökningen i 3D-teknik.

Ofta positioneras patienten med hjälp av hudmarkörer innan behandlingen. Det ger hudens och skelettets position vid ett tillfälle. Vi har med andra ord inte den kontroll vi behöver för framtidens radioterapi. I dag finns speciella tekniker för att minska och kontrollera rörelser, men dessa är ofta inte möjliga att använda i den vardagliga radioterapien.

Lösningen på detta problem kan tyckas vara trivalt, men är betydligt mer komplicerat än man kan tro. Orsaken är att rörelseoskärpan kan se olika ut vid olika tillfällen och det är svårt att parera alla eventualiteter och samtidigt

ha en god kontroll på den levererade dosen.

4D-UNDERSÖKNING STÄLLER KRAV

I Bild 3 ses ett exempel på en datortomografisk undersökning i fyra dimensioner. I detta exempel sammanställs alla bilder i maximal inandning eller utandning till en anatomisk bild. Man kan välja att behandla tumören med en viss anatomi bara vid maximal inandning och då träna patienten att hålla andan (med god reproducerbarhet) eller behandla när patienten andas in.

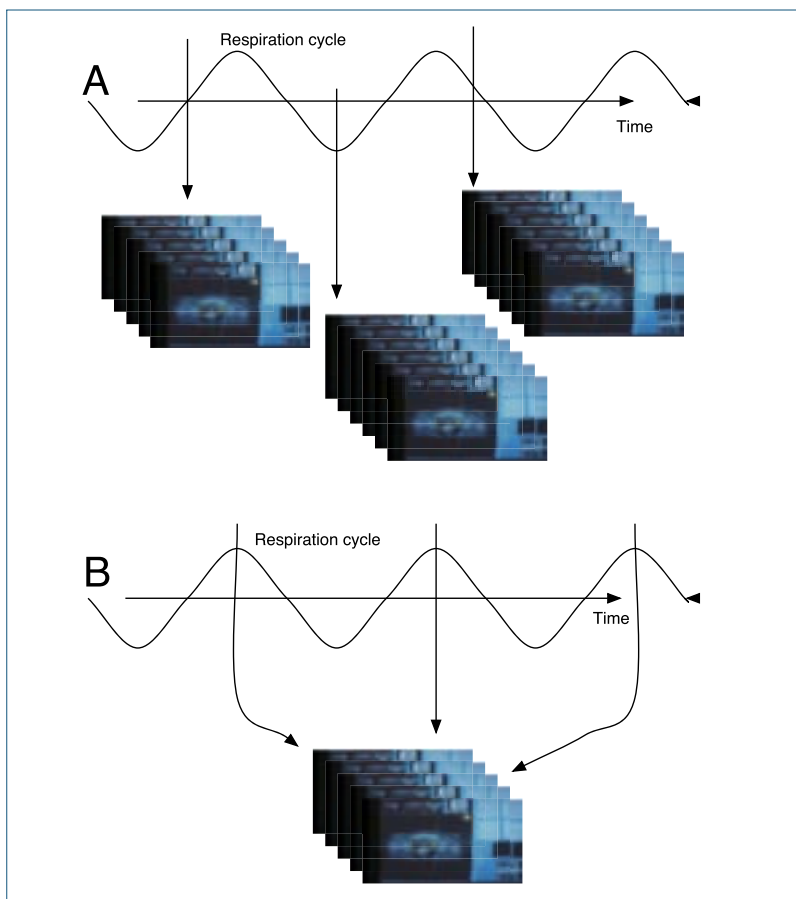
Det senare ställer krav på acceleratörerna som snabbt måste kunna stänga av och på strålen. Man kan tänka sig att fältformen eller bordet följer med rörelsen genom behandlingen och kompenserar för positionsförändringar, men det

ta löser inte problemet med att bröstkorgens anatomi förändras och kanske också formen på tumören mellan olika andningslägen.

Dessutom finns i dag ingen teknik som i varje sekund talar om att tumören faktiskt finns på den exakta positionen. Tekniken i exemplet ovan bygger på att andningen monitoreras – inte tumörens position. Detta är bara ett exempel på svårigheter och överväganden som måste beaktas vid införandet av 4D-radioterapi.

Den kanske viktigaste utvecklingen blir att ta fram system som genom hela behandlingskedjan kontinuerligt och automatiskt övervakar strålområdet position. Det finns i dag två system under utveckling varav ett är svenskt.

Calypso Medical i USA utvecklar ett system som bygger på magnetiska mar-



4D-radioterapi

Bild 3 visar två exempel på styrd 4D-radioterapi (gating). I exempel A har flera planer gjorts för olika ställen i respirationscykel, medan i B ges endast behandling i väldefinierade tidpunkter i respirationscykeln.



4D med GPS-styrning

Bild 4. Micropos Medicals GPS system där ett inplantat i prostata sänder ut en signal som ett antennsystem under patienten läser av. Patientens och strålmålets position kan beräknas med millimeterprecision. Bilden publiceras med tillstånd av Micropos Medical.

körer som inplanteras permanent i strålmålet (exempelvis prostata). Micropos Medical i Göteborg utvecklar ett GPS-system för radioterapi där markörerna kan tas bort efter avslutad behandling (se bild 4).

Båda systemen positionerar kontinuerligt strålmålen med millimeterprecision. Inget av systemen finns i dag kommersiellt tillgängligt, men kliniska studier genomförs eller planeras. Med dessa system kan man positionera sitt strålmål med hög precision genom hela behandlingskedjan.

DOSPLANERING

Positioneringssystem löser ett stort problem men samtidigt är inte dagens radioterapisystem förberedda på dess möjligheter. ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) har i två rapporter (nummer 50 och 62) definierat hur en dosplanering och behandling skall definieras. Av naturliga skäl är dessa inte anpassade för den framtida 4D-radioterapi.

Förenklat kan man förklara problemet med att de gamla 3D-systemen är anpassade för en helt statisk situation. Man förutsätter att den anatomi som visualiseras av de förberedande undersökningarna (DT, MRT, PET) är statisk under hela behandlingskedjan. Strålmålet förutsätts ha en fast koordinat i det godtyckliga koordinatsystem som har sitt origo i isocenterpunkten. I själva verket är accelerators koordinatsystem fast och patientens samt tumörens orientering helt fristående. Dessa system kan röra sig fritt i förhållande till varandra och hur detta skall hanteras måste diskuteras och definieras.

Under hösten 2005 kommer därför ett informellt möte att hållas i Göteborg där akademien och industrin möts för att diskutera utvecklingen av framtidens 4D-radioterapi.

Referenser:

1. Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond. Bucci MK, Bevan A, Roach M 3rd. Cancer J Clin. 2005 Mar-Apr;55(2):117-34.
2. 4-dimensional computed tomography imaging and treatment planning. Keall P. Semin Radiat Oncol. 2004 Jan;14(1):81-90.
3. www.calypsomedical.com
4. www.micropos.se

BO LENNERNÄS, DOCENT, ÖVERLÄKARE JUBILEUMSKLINIKEN SAHLGRENSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET

BO LENNERNÄS ÄR EN AV INITIATIVTAGARNA TILL MICROPUS MEDICAL.



Rekommenderad lindring vid svår, opioidkänslig smärta

Dolcontin® är ett slowrelease-morfin, lämpligt både vid cancersmärta och vid andra långvariga opioidkänsliga smärttillstånd, till exempel reumatoid artrit, bensår, frakturer vid osteoporos eller ischemi. Dolcontin rekommenderas av Sveriges läkemedelskommittéer.

Dolcontin finns som depottabletter och depotgranulat för mixtur med 12 timmars effekt samt Dolcontin Unotard med 24 timmars effekt. Beställ uppdaterad produktbroschyr samt patientinformation via Pfizer AB, se nedan.

DOLCONTIN®

morfinsulfat

Dolcontin/Dolcontin Unotard (morfinsulfat)

Styrkor: Dolcontin depottabletter (12-timmars effekt) 5, 10, 30, 60, 100 och 200 mg.

Dolcontin depotgranulat (12-timmars effekt) 20, 30, 60 och 100 mg.

Dolcontin Unotard (24-timmars effekt) 30, 60, 90, 120, 150 och 200 mg.

Indikation: Långvarig svår opioidkänslig smärta såsom smärta vid cancer.

För komplett information: www.fass.se

Beroendeframkallande medel.

❖ Iakttag största försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel.

Narkotiskt analgetikum



N02A A01

Pfizer AB. Telefon 08-519 062 00.
Fax 08-519 062 12. www.pfizer.se





Från höger främre raden:

M. Arsenian, Laura Cuomo-Trivedi, Klas Wiman, Jack Strominger, Anna Sézeles, Jan Willem Gratama, Marie Calsson, Mayte Bejarano, Harald zur Hausen, Eva Klein, M. Fujii, Georg Klein, George van de Woude, David Baltimore, Carleton Gajdusek, Shuguang Zhang

TUMÖR BIOLOGIN INNE I EN GULDÅLDER

STJÄRNFYLLED CANCERKONFERENS FIRADE MAKARNA KLEINS FÖDELSEDAGAR

Den internationella cancerforskningskonferensen till **Eva och Georg Kleins** ära på Karolinska Institutet i somras gav en bred bild av den pågående cancerforskningen. I ett historiskt perspektiv kommer de tre senaste decennierna troligen av framtiden att betraktas som en guldålder för tumörbiologin, skriver docent **Arne Östman** från Cancercentrum.

Två av centralgestalterna i svensk cancerforskning under 1900-talets andra halva, **Georg och Eva Klein**, fyller i år båda 80 år. Som ett led i firandet av dessa födelsedagar och för att hedra deras insatser ordnades i juni en cancerforskningskonferens på Karolinska Institutet.

Arrangörerna **Marie Bohm**, **Inge-**

mar Ernberg, **Marie Henriksson**, **Klas Kärre** och **Maria Masucci** från Mikrobiologiskt och tumörbiologiskt centrum, Karolinska Institutet, hade lyckats samla en prominent skara föreläsare från Europa och USA. Konferensen hölls i Nobelforums eleganta lokaler och deltagare och föreläsare belönades förutom med makarna Kleins aktiva delta-

gande även av ett soligt juniväder.

Föreläsningarna täckte ett brett spektrum av ämnen från grundläggande cellbiologi till nya behandlingsprinciper i varierande grad av mognad. Denna artikel samlar ett personligt urval av några av de många ämnen som diskuterades.

TUMÖREN SOM ORGAN

En uppfattning som efter en tid i skymundan nu åter befinner sig mitt i centrum är föreställningen av tumören som ett organ bestående av samverkande celltyper. Utvecklingen av antiangiogena tumörkärtsriktade terapier har förstås starkt bidragit till denna utveckling. Flera presentationer på mötet tangerade området och poängterade betydelsen av endotelceller, pericyter, tumörfibroblaster och inflammatoriska celler.

Douglas Hanahan, University of California at San Francisco (UCSF), USA, är en värtalig och skicklig forskare som bidragit till denna utveckling genom en serie innovativa studier i nya mustumörmodeller som etablerats i hans laboratorium. I sin presentation sammanfattade han studier som visade på betydelsen av PDGF-beroende pericyter för tumörkärtsväxt. Vidare redovisades resultat som visade att flera av de proteasor som är inblandade i invasivitet och metastasering produceras av inflammatoriska celler och tumörfibroblaster. En fortsatt karaktärisering av dessa celltyper ter sig därför högst relevant för framtida forskning.

De terapeutiska konsekvenserna av dessa resonemang gjordes extra tydliga i redovisningen av försök där behandlingar systematiskt kombinerats för att få en samordnad attack på tumörepitelet, endotelceller och pericyter. En fortsättning av dessa djurförsök i kliniska sammanhang är säkert att vänta med de nya kombinerade VEGF- och PDGF-blockerarna som nyligen utvecklats av flera företag.

Flera varianter av antiangiogen behandling redovisades också av **Yihai Cao**, Karolinska Institutet. Liksom Hanahan poängterade han den samverkande funktionen av flera olika tillväxtfaktorer – VEGF, FGF och PDGF – både för bildning av tumörblodkärl och utveckling av lymfatiska kärl i tumören. Ett annat, fortfarande preliminärt, fynd var att grönt te tycks innehålla antiangiogena substanser.

P53 – NYA BEHANDLINGSMÖJLIGHETER

Bland de onkogener och tumorsuppressorgener som upptäckts de senaste 25–30 åren har p53 en särställning som det protein som är förändrat i störst andel av tumörer. Mer än 50 procent av

alla tumörer uppvisar inaktiverande mutationer i p53-genen. Också i många tumörer med normal p53-gen är funktionen blockerad genom andra mekanismer, till exempel genom överproduktion av ett protein, MDM2, som styr p53-nedbrytning eller genom uttryck av virusproteiner som också blockerar p53, till exempel papillomvirusproteiner i livmoderhalscancer.

Den normala funktionen av p53 är fortfarande inte helt utredd, men en viktig funktion är att skydda från tumörframkallande mutationer genom att driva celler med DNA-skador till programmerad celledöd. Att försöka återaktivera p53 ter sig därför som en utomordentligt attraktiv strategi för nya cancerbehandlingar.

Flera bidrag på konferensen diskuterade nya terapeutiska strategier riktade

» En uppfattning som efter en tid i skymundan nu åter befinner sig mitt i centrum är föreställningen av tumören som ett organ bestående av samverkande celltyper. «



mot p53. **David Lane**, University of Dundee, UK, gav en utomordentlig introduktion till fältet och presenterade olika principer som prövas. Mindre kliniska studier med genterapi har tidigare genomförts i USA, men de är för närvarande avbrutna, framförallt på grund av oro för biverkningar orsakade av de virus som används för genöverföring. Större studier rapporteras pågå i Kina, men behandlingsresultaten därifrån är fortfarande bara anekdotiska.

En annan princip som redovisats de senaste åren, både från företagsknutna

laboratorier och från **Galina Selivanova** vid Karolinska Institutet, baserar sig på att förhindra MDM2-medierad nedbrytning av p53 i tumörceller som producerar normalt p53, men överuttrycker MDM.

Läkemedel med dessa egenskaper har identifierats och positiva försök från djurstudier har redovisats.

Klas Wiman, Karolinska Institutet, berättade om en ny läkemedelskandidat, PRIMA-1, som isolerats i hans forskningsgrupp. PRIMA-1 identifierades i en screen som var designad för att identifiera substanser som endast dödade celler med muterat p53, och lämnade celler utan p53 orörda. Även om verkningsmekanismen ännu inte är helt utredd, tycks PRIMA-1 leda till återaktivering av funktionen hos många former av muterat p53.

Antitumöreffekter har visats både i cell- och djurmodeller, och substansen är nu under fortsatt utveckling på Karolinska Institutet – med forskningsmedel från EU – och inom ett nystartat företag. Helt nyligen har Wiman och medarbetare också visat kombinationseffekter mellan PRIMA-1 och vanliga cytostatika.

Fortsättningen på dessa projekt blir mycket intressant att följa. Givet den centrala rollen som p53 har för att inducera celledöd och den höga frekvensen av

p53-inaktivering i solida tumörer är de kliniska implikationerna uppenbara.

TUMÖRVIROLOGI

Studier av tumörvirus har varit ett forskningsområde där **Georg Klein** och hans kollegor varit utomordentligt aktiva och framgångsrika. Inom ramen för studier av Epstein-Barrvirus och lymfom har nya principiella mekanismer för onkogenaktivering upptäckts, och detaljerade studier har frilagt de strategier som virus använder sig av för att förhindra immunsvaret. I detta sammanhang är det



Eva och Georg Klein



Jack Strominger

också värt att notera att den ursprungliga upptäckten av onkogener, som ledde till Varmus och Bishops nobelpris 1989, var helt beroende av studier av laboratorieisolerade och tumörframkallande retrovirus.

Harald zur Hausen, Deutsche Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Tyskland, är en annan nestor inom detta område som talade på mötet. Till hans bestående insatser hör tidiga studier som visade sambandet mellan papillomvirus och livmoderhalscancer. Han sammanfattade läget inom detta område med en beskrivning av de mest cancerogena typerna av dessa virus – HPV 16 och HPV 18.

I kombination med framsteg inom andra områden av tumörbiologin är det nu väl utrett att den tumörframkallande förmågan är kopplad till virusproteinerna E6 och E7 som blockerar kroppsegna tumorsuppressorer som p53 och retinoblastomprotein (Rb). Sedan några år pågår stora vaccinationsstudier för att förhindra HPV-infektioner. Resultat med avseende på effekter av tumörutveckling är ännu inte slutgiltiga. Det är dock redan uppenbart att om positiva effekter kan påvisas kommer detta att utgöra ett av de allra största medicinska framstegen sprungna ur de senaste 50 årens tumörvirologiska studier.

Utöver diskussionen om HPV och livmodercancer poängterade zur Hausen också den starka kopplingen mellan cancer och virusinfektioner även i andra tumorsjukdomar. Några exempel från denna genomgång är kopplingen mellan he-

» Ett flertal nya cancerläkemedel som alla verkar genom att blockera tillväxtfaktorer eller deras receptorer har registrerats de senaste åren. «

patit B- och hepatit C-virus och levercancer och identifieringen av ett herpeslikt virus som orsak till Kaposi sarkom.

NK-CELLER – DÖDARCELLER

1975 publicerade **Eva Klein, Hans Wigzell och Rolf Kiessling**, Karolinska Institutet, den första artikeln där natural killer-celler (NK-celler) definierades. En sökning på PubMed visar att denna artikel nu följts av ytterligare mer än 25 000 artiklar om denna speciella typ av immunceller.

Föredrag av några av de tre forskarnas svenska efterföljare, **Klas Kärre** och **Hans Gustaf Ljunggren**, Karolinska Institutet, och en utländsk auktoritet som **Jack Strominger**, Dana Farber Cancer Institute, Boston, USA, gav uppdateringar på området. NK-celler kännetecknas av en förmåga att effektivt döda vissa tumörceller och att producera inflammatoriska cytokiner som interferon- γ motsats till vanliga B- och T-celler behöver inte NK-celler "tränas" till denna förmåga genom igenkänning av specifika antigen.

Strominger och Kärre diskuterade framför allt mekanismerna bakom NK-cellernas förmåga att skilja mellan normala kroppsegna celler och främmande celler eller tumörceller. Centralt för denna selektivitet är närvaron av inhibito-

riska receptorer på NK-cellerna som binder kroppsegna MHC-molekyler och därigenom förhindrar att NK-cellerna vänder sig mot de normala cellerna. Karakterisering av dessa receptorer och de intracellulära signalvägar som aktiveras av dem är högaktiva forskningsfält.

Försök att exploatera och utvidga NK-cellernas tumörcellsdödande aktivitet för terapisyften pågår för närvarande i Huddinge under Ljunggrens ledning. Bland pågående forskningsprojekt ingår försök som syftar till att öka NK-cellernas förmåga att skilja mellan normala celler och tumörceller för att därför få ett bättre terapeutiskt index.

TILLVÄXTFAKTORER OCH CANCER

Ett flertal nya cancerläkemedel som alla verkar genom att blockera tillväxtfaktorer eller deras receptorer har registrerats de senaste åren. Framgångarna med Herceptin/trastuzumab, Glivec/imatinib och Avastin/bevacizumab är några exempel, som vittnar om potentialen inom detta område. I diskussioner kring detta område refererades också en serie nya ännu opublicerade studier som visat överlevnadsförbättringar av Avastin/bevacizumab i både lung- och bröstcancer, och mycket lovande resultat med Herceptin/trastuzumab som adjuvant behandling.

Carl-Henrik Heldin, Ludwiginstitutet för cancerforskning, Uppsala och under tecknad talade om PDGF och cancer. Denna tillväxtfaktor, som blockeras av Glivec/Imatinib, är inblandad i olika tumörprocesser. Några ovanliga tumörformer, som dermatofibrosarcom protuberans (DFSP) och en undergrupp av GIST-tumörer, drivs av autokrin PDGF-signaler.

PDGF-antagonister, som Glivec, är redan i kliniskt bruk för behandling av dessa sjukdomar. Som nämnts ovan tilldrar sig också PDGF-antagonister intresse på grund av sina antiangiogena effekter, som framför allt beror på blockering av pericyter. En tredje terapeutiskt intressant effekt av PDGF-antagonister är deras förmåga att öka cytostatikaupptag i solida tumörer vilket antyder nya möjligheter för kombinationsbehandlingar med PDGF-antagonister och etablerade cancerläkemedel. Pilotstudier för

» Någon har med en analogi från mikrobiologin beskrivit nuvarande läge som ett mellan Pasteur och Fleming. «

att pröva detta koncept på patienter är under planering på KI.

Därutöver, talade **Kenneth Nilsson** Uppsala universitet, om lovande resultat i myelommodeller med nya substanser som blockerar IGF-1-receptorn.

Den dynamiska utvecklingen inom detta område är mer generellt ett utomordentligt exempel på hur biologi kan bli till medicin, och hur den kliniska utvecklingen nu sker i samspel mellan expertis hos onkologer, molekylärgenetiker, patologer och tumörbiologer.

FRAMÅT OCH VIDARE

Som framgått ovan gav konferensen en bred bild av pågående cancerforskning och arrangörerna har all anledning av att vara stolta över sin insats.

Det är inte osannolikt att de senaste tre decennierna i ett historiskt perspektiv kommer att betraktas som en guldålder för tumörbiologin. Tidiga tecken på att dessa vetenskapliga framsteg kan leda till nya behandlingar är redan för handen, och det finns skäl att tro att denna tendens kommer att förstärkas de närmaste decennierna.

Någon har med en analogi från mikrobiologin beskrivit nuvarande läge som ett mellan Pasteur och Fleming. Av erfarenhet att döma verkar det dock klokt att också varsla för nya vetenskapliga rön som kan komma att föra både den biologiska och kliniska vetenskapen till områden som ännu inte ens fått en plats på den vetenskapliga kartan.

ARNE ÖSTMAN DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR ONKOLOGI-PATOLOGI CANCERCENTRUM, KAROLINSKA INSTITUTET



Dit du kan vända dig
när du vill vara tuff mot cancer men snäll mot din patient

1ST LINE – DEN ENDA GODKÄNDA BEHANDLINGEN AV MALIGNT PLEURALT MESOTELIOM

ALIMTA i kombination med cisplatin ger en bättre symtomkontroll, signifikant bättre lungfunktion och en bättre livskvalitet vid malignt pleuralt mesoteliom.^{1,2}

2ND LINE – OÖVERTRÄFFAD VID ICKE-SMÅCELLIG LUNGCANCER

ALIMTA är en lika effektiv behandling som docetaxel avseende överlevnad. Behandling med ALIMTA ger dock signifikant färre läkemedelsrelaterade biverkningar och därmed mindre behov av sjukhusvård.³

INDIKATION: ALIMTA används i kombination med cisplatin för behandling av kemoterapi-naiva patienter med icke-resektabelt, malignt pleuralesoteliom. Monoterapi för behandling av patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer efter tidigare kemoterapi. **FÖRPACKNING:** Frystorkat pulver för koncentrat till infusionsvätska, 500 mg. För mer information se www.fass.se **REFERENSER:** 1. Vogelzang et al. J Clin Oncol 21 (14) 2636–2644, 2003. 2. Paoletti et al. Proc ASCO 2003, abstract 2651. 3. Hanna et al. J Clin Oncol 22(9):1589–1597, 2004.

ALIMTA
pemetrexed



Svårtolkad statistik

MED DYRA KONSEKVENSER

Många svårigheter möter den som vill tolka statistik.

Johan Bring, verksam som statistikkonsult vid Statisticon AB, ger ett par illustrativa exempel på vad som kan gå fel – med ekonomiskt katastrofala följder.

Tolkning av statistik är ett centralt inslag vid utvecklingen av nya läkemedel. Forskare och bolag tvingas flera gånger under resans gång ta ställning till statistiska resultat för att avgöra om och hur utvecklingen av ett läkemedel skall fortskrida. Även myndigheter, bland andra Läkemedelsverket och den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA (Food and Drug Ad-

ministration), måste i sin tur tolka de statistiska resultat som levereras i samband med en ansökan om godkännande av ett nytt läkemedel.

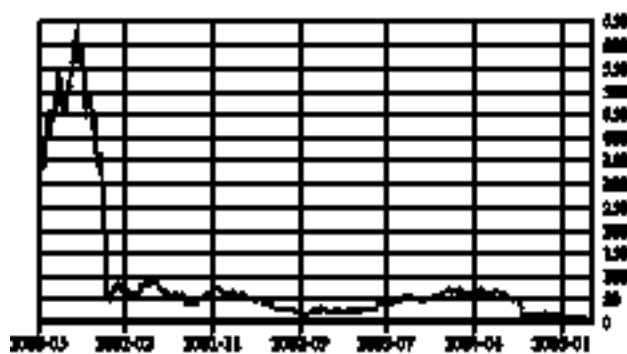
EXEMPLET MAXIM

Utvecklingen av preparatet Ceplene (tidigare Maxamine) inleddes under åren kring 1990. Det amerikanska bolaget Maxim Pharmaceuticals tog senare över

utvecklingen. Åren 1997–2000 genomfördes den första fas III-studien. Det primära syftet med studien var att för patienter med långt gången metastatisk hudcancer studera effekt och säkerhet av histamine dihydrochloride när det ges i kombination med IL-2 (H/IL-2) i jämförelse med att bara få IL-2.

Överlevnadstiden utgjorde den primära effektvariabeln.

För hela studiegruppen återfanns ingen signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna ($p = 0,126$; som regel krävs $p < 0,05$ för att ett resultat skall anses vara statistiskt signifikant). Vid betraktelse av en undergrupp med levermetastaser återfanns dock en signifikant skillnad i överlevnadstid ($p = 0,004$). Medianöverlevnaden i IL-2-gruppen var 5 månader jämfört med 9 månader i H/IL-2-gruppen. Maxim beslöt därför att lämna en ansökan till FDA om att få registrera Ceplene för patientgruppen med levermetastaser. Signalerna till aktieägarna var positiva och aktien steg snabbt



När Maxim fick ett avslag av amerikanska FDA rasade aktiekursen.



under år 2000 inför FDA:s beslut som förväntades komma i slutet av året.

Beslutet från FDA blev dock inte det förväntade. Trots det mycket låga p-värdet (0,004) fick Maxim avslag. Aktiekursen rasade och bolaget fick motta ett flertal stämningsansökningar. Varför lät sig inte FDA övertygas av det låga p-värdet?

Ett av skälen till FDA:s avslag var att patienterna med levermetastaser utgjorde en undergrupp i den totala studiepopulationen. Statistiska signifikanser beräknat på en undergrupp har inte samma bevisvärde som ett resultat baserat på hela studiepopulationen. I sin motivering citerade FDA riktlinjerna för undergruppsanalyser från ICH (en internationell organisation för harmonisering av genomförande och produktregistrering):

"These analyses are not intended to 'salvage' an otherwise non-supportive study but may suggest hypotheses worth examining in other studies or be help-

ful in refining labelling information, patient selection, dose selection etc." (ICH E3)

Men varför är ett p-värde på 0,004 mindre värt om det baseras på en undergrupp jämfört med hela studiepopulationen? Låt oss ta några exempel:

Scenario 1: Antag att jag ger dig en enkrona och påstår att den är manipulerad avseende sannolikheten att få krona när myntet kastas. Du vill kontrollera min hypotes och kastar myntet tio gånger. Alla kast resulterar i krona. Förmodligen skulle du känna dig övertygad om att mitt påstående om att myntet är manipulerat är korrekt. Det statistiska resultatet är övertygande.

Scenario 2: Antag nu i stället att jag ger dig 1 000 enkronor och ber dig kasta varje mynt tio gånger. När du är klar visar det sig att endast mynt nr 367 resulterade i krona tio gånger i rad. Nu framför jag i efterhand hypotesen att mynt 367 är manipulerat. Är det statis-

tiska resultatet övertygande?

Förmodligen anser du att bevisvärdet för att mynt 367 är manipulerat är betydligt svagare än för myntet i scenario 1. Detta trots att båda mynten uppvisar exakt samma resultat avseende andelen krona och klave. Bevisvärdet för mynt 367 beror på hur många andra mynt jag har kastat och på att jag specificerade hypotesen i efterhand.

På samma sätt tillskriver myndigheterna ett resultat som uppkommit för hela studiepopulationen ett annat bevisvärde än ett resultat som återfunnits vid en undergruppsanalys. En svårighet för myndigheterna är att kontrollera hur många olika analyser som gjorts. Som regel skall detta specificeras i studieprotokollet, men även om det har gjorts är det ofta svårt att bedöma bevisvärdet av resultat som är signifikanta men som inte kommer från den primära analysen.

KORRIGERINGSMETODER

Det finns olika statistiska metoder för

Maxim tillbaka på ruta ett efter bakslaget

Dagens Industri 2004-09-20: Cecilia Aronsson, Carl Thulin.

Bioteknikbolaget Maxims överlägset viktigaste preparat Ceplene håller inte måttet. Beskedet ledde till ett våldsamt ras i aktien och nu väntar besparingar.

"Vi är besvikna och förbryllade", säger VD Larry Stambaugh.

Maxims Ceplene, i kombination med preparatet interleukemi 2, hjälper inte patienter med svår hudcancer som spridit sig till levern.

att försöka justera resultaten för att man gör flera olika signifikanstester (dvs testar flera hypoteser på samma datamaterial). En av de mest kända metoderna är Bonferroni-korrektion. Enkelt uttryckt kan man säga att det observerade p-värdet skall multipliceras med det antal signifikanstester som görs. Så även om man i Maximfallet hade gjort tio olika signifikanstester skulle det observerade resultatet fortfarande kunna betraktas som statistiskt signifikant (justerat p-värde = $10 \times 0,004 = 0,040 < 0,05$).

Att justera p-värden är långt ifrån en enkel lösning på problemet och det råder oenighet bland statistiker om när och hur detta skall göras.

Den gängse rekommendationen vid undergruppsanalyser är att de skall tolkas deskriptivt och att de ska kunna läggas till grund för hypoteser. Svårigheten för forskare, företag och finansärer är att avgöra om ett udda signifikant resultat skall bedömas som en effekt av slumpen och avfärdas eller om det ska ses som en bra potentiell idé som bör utforskas vidare.

Tolknigen av ett statistiskt resultat bör givetvis göras mot bakgrund av de vetenskapliga teorier som kan tänkas förklara de observerade resultaten. Ett ständigt återkommande problem är dock att det är väldigt lätt att i efterhand konstruera teorier som förklarar de observerade resultaten. Det finns säkerligen många olika teorier som kan förklara varför just patienter med levermetastaser skulle svara speciellt lämpade för behandling med Ceplene.

FRAMSTEG GENOM ENVISHET

En fascinerande erfarenhet efter mångårigt arbete som statistisk konsult är hur svårt det är att med hjälp av data övertyga forskare om att deras teorier inte stämmer. Det finns en fantastisk förmåga att skapa teorier som förklarar varför just den här studien inte gav signifikanta resultat. 7

Inom läkemedelsutveckling finns det givetvis starka ekonomiska intressen. Har man investerat stora belopp är det svårt att acceptera och inse att en idé inte längre håller. Det är förmodligen mänskligt att tro på alternativa förklaringar till de uteblivna resultaten och investera mer pengar för att i framtiden kunna få igen redan investerat kapital.

Om ansvariga beslutsfattare kunde göra mer objektiva bedömningar av erhållna resultat skulle det säkerligen resultera i att man drog i nödbromsen oftare och på så sätt sparade mycket pengar. Å andra sidan har många stora vetenskapliga framsteg gjorts tack vare envisa vetenskapsmäns oförmåga att ta till sig omvärldens skepsis och kritik för att i stället envist kämpa vidare.

Som kuriosa kan nämnas att Maxim citerar Pasteur i sin årsredovisning: "Låt mig berätta hemligheten bakom min framgång; min styrka ligger enbart i min uthållighet."

Maxim följde Pasteurs linje och kämpade vidare. En ny fas III-studie genomfördes för att verifiera de observerade undergruppsresultaten i den första fas III-studien. Men den 22 september 2004 kunde man på Dagens Industris hemsida

läsa: "Maxim tillbaka på ruta ett efter bakslaget." I detta fall visade det sig alltså att FDA:s skeptiska förhållningssätt var rätt. Det är dock alltid lätt vara klok i efterhand.

EXEMPLET VAXGEN

Företaget VaxGen arbetade länge med att ta fram ett vaccin mot aids. Mot slutet av 1990-talet startades två stora fas III-studier för att påvisa vaccinetts effektivitet. Under studiens gång kom täta rapporter om lovande resultat. Aktiekursen steg i takt med att de slutliga resultaten närmade sig.

Dessvärre fann man sedan inga signifikanta skillnader mellan gruppen som fått vaccinet och den som fått placebo. Ändå lyfte företaget fram en skillnad som man funnit i undergruppen svarta och asiater och som var signifikant. Precis som Maxim råkade VaxGen ut för arga aktieägare som ansåg sig vilseledda. I den första stämningsansökan mot bolaget kunde man läsa:

"However, even when defendants (VaxGen) released the results on February 24, 2003, they claimed that while the vaccine failed to demonstrate efficacy on U.S. caucasians, the trials had demonstrated 30%-84% efficacy rates in U.S. blacks and Asians. That analysis, the Company said, had less than a 1% chance of being due to random chance, making it highly statistically significant."

(Källa: Demand for jury trial, Janice Whitkens v.s. Vaxgen, p.2)

Även här bedömdes undergruppsresultaten som starkt signifikanta ($p < 0,01$). I New York Times stod följande att läsa:

"VaxGen may have overstated the effectiveness of its AIDS vaccine because it did not make the proper statistical adjustments to its data, an expert consulted by the company said Wednesday. (...) Dr. Donald Francis, the president of VaxGen, said there was some debate among statisticians about the proper adjustments but called it 'a tangential issue'. Even with the adjustments, he said, the results showing efficacy in minorities would still be statistically significant."

(New York Times Thursday, February 27, 2003)

"Inom läkemedelsutveckling finns det givetvis starka ekonomiska intressen. Har man investerat stora belopp är det svårt att acceptera och inse att en idé inte längre håller."

Många företag kommer att, precis som Maxim och VaxGen, ställas inför svåra beslutssituationer där tolkningen av statistiska resultat tillsammans med medicinska teorier, avvägda mot ekonomiska och andra överväganden, skall leda fram till kloka beslut.

De traditionella statistiska metoderna baserade på p-värden har sina begränsningar när det gäller att fungera som lämpligt beslutsstöd. Det finns moder-

nare statistiska metoder (till exempel Bayesiansk inferens) som är mer lämpade som underlag för ett klokt beslutsfattande.

Låt oss avsluta med ett citat av Sherlock Holmes som stöd för hur vi kan tolka signifikanta resultat från undergruppsanalyser:

"I don't mean to deny that the evidence is in some way very strong in favour of your theory, I only wish to point out that there are other theories possible."
(Sherlock Holmes)

– och som alla vet så brukar Sherlock Holmes ha rätt.

JOHAN BRING, ADJUNGERAD PROFESSOR STATISTIKKONSULT STATISTICON AB



Vid hormonberoende **tidig** bröstcancer hos postmenopausala kvinnor



Minska risken för återfall

Arimidex® är effektivt.

För postmenopausala kvinnor är Arimidex den mest effektiva endokrina behandling för att minimera risken för återfall i bröstcancer. I världens största bröstcancerstudie, omfattande 9 366 patienter, gav Arimidex bättre effekt än tamoxifen. Arimidex ger 26 % mindre risk för återfall hos kvinnor med hormonberoende tumörer jämfört med tamoxifen (HR 0.74, $p=0,0002$). Kvinnor som behandlas med Arimidex löper också signifikant mindre risk för fjärrmetastaser (HR 0.86, $p=0,04$) [1].

Tolereras väl.

Arimidex och tamoxifen tolereras i allmänhet väl. Arimidex tolereras bättre än tamoxifen vad gäller svettningar och vaginala blödningar/flytningar. Risken att utveckla blodproppar och endometriecancer är signifikant mindre med Arimidex än med tamoxifen. Tamoxifen tolereras bättre avseende muskel- och skelettsmärter samt frakturer. Färre patienter avbryter behandling med Arimidex jämfört med tamoxifen [1].

Arimidex® (anastrozol), Aromatashämmare. Tablett 1 mg. Indikation: Bröstcancer. Adjuvant behandling av östrogenreceptorpositiv bröstcancer hos post-menopausala kvinnor. Behandling av hormonberoende avancerad bröstcancer hos post-menopausala kvinnor. Anastrozol rekommenderas inte till patienter med östrogenreceptornegativa tumörer. För övrig information se produktresumé fastställd 2003-10-24 på www.fass.se.

Referenser.

1. ATAC Trialists' Group, Lancet 2005;365:60-62.

Arimidex®
anastrozol

Minska risken för återfall

AstraZeneca Sverige AB • Terapiområde onkologi • 151 85 Södertälje • Telefon 08-553 260 00 • cancer.nu

FLERA VÄGAR

FÖR ATT GODKÄNNA LÄKEMEDEL I EUROPA



För att godkänna nya läkemedel i Europa gäller nu ett nytt direktiv som träder i kraft under hösten. Den viktigaste förändringen är att den centrala proceduren blir tvingande för läkemedel inom en rad olika terapiområden, bl.a. cancerområdet.

Jan Liliemark, Professor på Läkemedelsverket, redogör för hur arbetet går till.

Strax före julhelgen 2003 kunde EU-kommissionen, parlamentet och ministerrådet, efter en segdragen process, enas om en ny lagstiftning på läkemedelsområdet. Bland de viktigare nyheterna återfinns att den ömsesidiga proceduren stängs för läkemedel från sex olika terapiområden. (Se faktaruta).

Läkemedlens eventuella miljörisker har varit en het fråga i detta samman-

hang men man kommer inte heller i fortsättningen att ta hänsyn till eventuella miljörisker med nya läkemedel när man värderar risken/nyttan inför ett godkännande. En liten eftergift i detta sammanhang är att bedömningen av risk/nytta i fortsättningen inte begränsas till patienten utan även inbegriper den totala folkhälsan.

CENTRAL PROCEDUR

Navet i den centrala proceduren är EMEAs vetenskapliga kommitté för läkemedel, CHMP (Committee for Human Medicinal Products). (figur 1)

MÖJLIGA

Kommittén består av 30 ledamöter som utses på tre år, en från varje EU-land (och Norge och Island som en del av EES-avtalet) samt 5 ledamöter (en svensk) för att täcka in speciellt viktiga ämnesområden. Varje EU-land har dessutom en ersättare i kommittén.

Alla länder har rösträtt men endast röster från EU-länder räknas!

I den centrala proceduren (figur 2) föreslår det företag som ansöker om godkännande för sin produkt en eller flera rapportörer. CHMPs ordförande utser därefter bland sina ledamöter en rapportör och en co-rapportör vilka aldrig är från samma land. En av dessa brukar tas ur gruppen som företaget föreslagit.

De båda rapportörernas hemmamyndigheter utreder därefter ansökan och fastställer en frågelista. Utredningen, liksom ansökan, är uppdelad i olika ämnesområden med separata utredare (farmaci/kemi, preklinisk, farmakokinetik och klinik). I Sverige är utredningen kvalitetskontrollerad på minst två nivåer inom Läkemedelsverket (figur 3) för att garantera likformighet och konsistens i bedömningarna.

Frågelistan består av två olika sorters frågor: "huvudsakliga invändningar" samt "andra angelägenheter" (frågor). Tanken är att det bara är de huvudsakliga invändningarna som direkt kan hota själva godkännandet om inte företaget kan bemöta dem på ett godtagbart sätt. Övriga frågor kan föranleda förändringar i produktresumén men bidrar i praktiken också till helhetsbedömningen.

Den övergripande frågeställningen är om läkemedlets nytta överstiger dess risker. Sådant som läkemedlets pris eller eventuella miljöeffekter vägs alltså inte in i bedömningen, det sistnämnda hanteras genom information i produktmonografin. Om företaget svarar väl på frågorna och kan presentera de data som efterfrågas kan CHMP besluta att ge ett positivt uttalande – en så kallad positiv opinion. Det formella registreringsbeslu-

tet tas därefter av EU kommissionen i Bryssel.

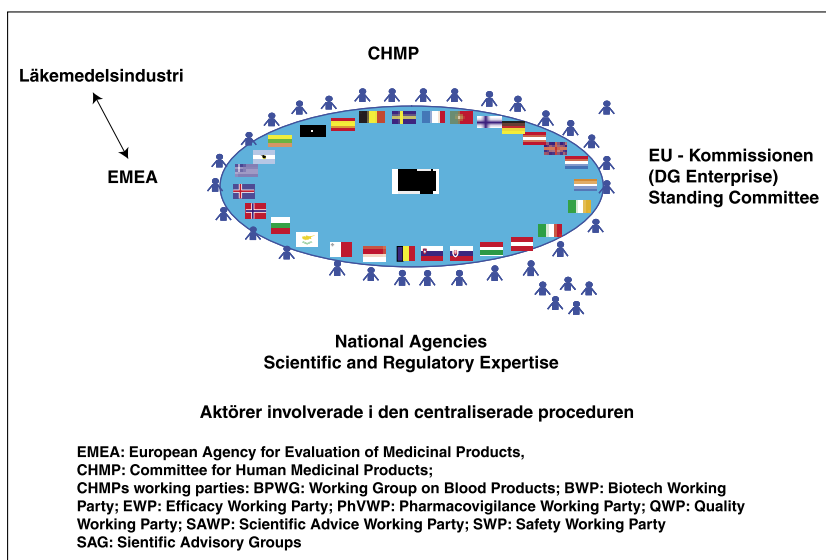
Om rapportörerna inte är helt nöjda med svaren ordnas ofta en utfrågning med företaget inför CHMP. Dessa möten kan med fog rubriceras som "sanningens ögonblick" eftersom vissa ärenden avgörs först efter just denna utfrågning.

Efter en preliminär omröstning ges företaget möjlighet att återta sin ansökan om CHMP lutar åt ett negativt uttalande. Skälet till att man väljer att

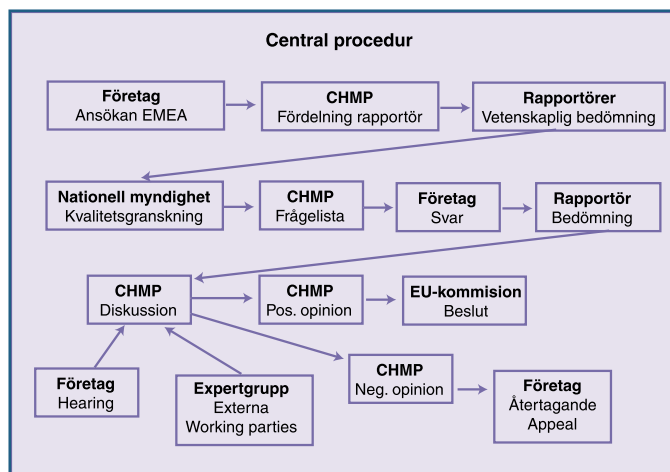
» Bland de viktigare nyheterna återfinns att den ömsesidiga proceduren stängs för läkemedel från sex olika terapiområden. «

återta en ansökan är att CHMP:s värdering av registreringsunderlaget annars blir offentligt.

I vissa fall väljer företaget ändå att gå



Figur 1. CHMP (Committee for Human Medicinal Products) är den vetenskapliga kommitté inom den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) där besluten att godkänna humanläkemedel i praktiken tas. Det formella godkännandet sker emellertid i europeiska kommissionen.



Figur 2. Ärende-
flödet genom den
centrala proce-
duren.



Figur 3. Ärendeflöde och kvalitetssäkring vid läkemedelsverket.

vidare och överklaga ett negativt uttalande av CHMP. Vid ett överklagande (appeal) utses två nya rapportörer och en ny, förkortad process startar. Det händer också att kommissionens beslut överklagas i domstol. Framför allt om formella fel begåtts i processen kan ett sådant försök röna framgång. Under 1995–2003 ledde 271 ansökningar fram till ett positivt uttalande, 7 ledde till ett negativt uttalande medan företaget drog tillbaka sin ansökan i 77 fall.

Oavsett vad det slutgiltiga beslutet blir gäller detta i hela EU. Det finns därför ingen möjlighet för exempelvis det svenska Läkemedelsverket att motsätta sig en marknadsföring i Sverige även om verket anser att läkemedlet eller dokumentationen är undermålig.

ÖMSESIDIG PROCEDUR

I den ömsesidiga eller decentraliserade proceduren väljer företaget fritt vilken myndighet (blivande referensland) som ska utreda en ansökan om registrering av läkemedlet. Efter utredning och frågerunda tas beslut om registrering i det aktuella landet. När/om detta är klart

startar företaget den ömsesidiga proceduren och väljer vilka andra EU-länder som man önskar registrera sitt läkemedel i. Respektive myndighet tar ställning till referenslandets utredning och talar om ifall de godtar godkännandet eller inte. Om godkännandet godtas av alla länder registreras läkemedlet i dessa länder. Om utredningen inte godtas vidtar en

» Navet i den centrala proceduren är EMEA:s vetenskapliga kommitté för läkemedel, CHMP. «

förhandling mellan företaget, referenslandet och övriga länder.

I den ömsesidiga eller decentraliserade proceduren väljer företaget fritt vilken myndighet (blivande referensland) som ska utreda en ansökan om registrering av läkemedlet. Efter utredning och frågerunda tas beslut om registrering i det aktuella landet. När/om detta är klart startar företaget den ömsesidiga

proceduren och väljer vilka andra EU-länder som man önskar registrera sitt läkemedel i. Respektive myndighet tar ställning till referenslandets utredning och talar om ifall de godtar godkännandet eller inte. Om godkännandet godtas av alla länder registreras läkemedlet i dessa länder. Om utredningen inte godtas vidtar en förhandling mellan företaget, referenslandet och övriga länder.

Om man inte kommer överens kan företaget välja att dra tillbaka sin ansökan i de länder som inte accepterar utredningen/läkemedlet och bara registrera det i de länder som vill ha det. Något av de berörda ländernas myndigheter kan dra ärendet till skiljedom men väljer sällan att göra detta om företaget dragit tillbaka sin ansökan från landet. Hela ärendet blir i så fall ett centralt ärende och CHMP utser rapportörer. Även företaget har möjlighet att dra ett ärende till skiljedom i det fall man inte accepterar ett eller flera länders skäl till att inte vilja godkänna läkemedlet.

Vid en skiljedom riskerar företaget att gå miste om registrering i alla länder inklusive referenslandet men kan å andra sidan få igenom sin registrering även i de länder som motsatt sig denna under den ömsesidiga proceduren, allt beroende på hur CHMP ställer sig.

Beslutet om att dra tillbaka sin ansökan eller ej hänger naturligtvis samman med hur stark man anser sin dokumentation vara, men också på hur stor marknad man kan vinna respektive mista. Det tar ofta upp till ett år att genomföra en skiljedom och under denna tid kan företagen inte marknadsföra sin nya produkt i andra länder än i referenslandet. Med andra ord drar företagen oftast tillbaka sina ansökningar från små länder/marknader som inte kan acceptera referenslandets bedömning.

Om företaget har dragit tillbaka sin ansökan från ett eller flera länder kan man senare återkomma till dessa med en ny ansökan, kompletterad med data från nya studier.

DECENTRALISERAD PROCEDUR

I den nya lagstiftningen ingår också möjligheten till en tredje väg för att nå godkännande för ett nytt läkemedel, den decentraliserade proceduren. Denna liknar i stora delar den ömsesidiga och samma begränsningar avseende terapiområden gäller för denna. Skillnaden är att ansökan går ut till alla länder samtidigt medan ett land är referensland och gör utredningen som övriga berörda myndigheter har synpunkter på.

dock inte juridiskt bindande.

På liknande sätt erbjuder olika nationella myndigheter muntlig eller skriftlig rådgivning (industridialog) i form av lokala möten. Detta är en ganska omfattande verksamhet och många företag turnerar runt till flera olika myndigheter med samma frågor för att få veta om det föreligger några meningsskiljaktigheter mellan länderna. Tyvärr är dock många företag ute i senaste laget. I stället för att diskutera vilket vägval som är bäst vill man få bekräftat i efterskott att man valde rätt väg.

GODKÄNNANDET

– EN KONTINUERLIG PROCESS

I dag är godkännandeögonblicket för ett läkemedel inte lika kritiskt och definitivt som tidigare. I stället görs en del av

» I den ömsesidiga och den decentraliserade proceduren väljer företaget fritt vilken myndighet (blivande referensland) som ska utreda en ansökan om registrering av läkemedlet. «

VETENSKAPLIG RÅDGIVNING

Hur gör då företagen för att hamna rätt med sina utvecklingsprogram och registreringsansökningar? Man vill ju helst inte vid en utfrågning inför eventuellt godkännande upptäcka att om man bara hade gjort det och det prekliniska djurtestet eller designat sin kliniska prövning som startade för sju år sedan på ett annorlunda sätt så hade man fått sin ansökan godkänd. Samtidigt vill företagen inte heller göra onödiga eller för omfattande studier som ökar redan stora utvecklingskostnader. Att hålla ner utvecklingskostnader är ett gemensamt intresse för både läkemedelsindustrin och samhället. Det finns naturligtvis regelverk och riktlinjer som talar om vad som krävs/förväntas av företaget. Mycket kan man dock inte läsa sig till utan kräver lång erfarenhet hos medarbetarna eller att man inhämtar råd från myndigheterna.

Därför har EMEA inrättat en arbetsgrupp, Scientific Advice Working Group (SAWG) som ger skriftliga svar på företagens skriftliga frågor (för 20–60 000 per tillfälle beroende på omfattning). Till skillnad från den amerikanska myndigheten, FDA, är svaren från SAWG

läkemedelsutvecklingen även i ett senare skede, efter det att läkemedlet är godkänt. Därmed blir också perioden efter godkännandet allt viktigare.

Anledningen till denna förändring är både en press på företagen att maximera den tid man har kvar av sitt patent (genom att få ett så tidigt godkännande som möjligt) och ett tryck från patientgrupper (detta har tidigare varit mest markant och relevant när det gäller HIV-läkemedel men gäller också cancerläkemedel) att så snabbt som möjligt få tillgång till nya, effektiva läkemedel. Ett sådant villkorat godkännande är möjligt när det gäller läkemedel för allvarliga/livshotande sjukdomar och om effekten av läkemedlet är tydligt bättre än tidigare godkända alternativ. Vidare krävs en förnyad prövning av godkännandet årligen tills registreringsunderlaget kan betraktas som definitivt. Vidare kan läkemedel godkännas på grundval av begränsade data när omständigheterna är sådana att det anses praktiskt omöjligt att göra prövningar på vanligt sätt. Den vanligaste orsaken är att sjukdomen är extremt ovanlig. Även i dessa fall är godkännandena vill-

TERAPIOMRÅDEN DÄR CENTRAL PROCEDUR KRÄVS

Fram till 1995 var godkännande av nya läkemedel en rent nationell angelägenhet i EU. Samtidigt som Sverige blev EU-medlem startade den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA (European Medicines Evaluation Agency) sin verksamhet i London. Till att börja med fanns tre olika vägar för att få ett läkemedel registrerat. Dels det gamla rent nationella godkännandet vilket innebar att företaget lämnade in en ansökan i varje land och varje nationell myndighet gjorde sin egen bedömning oberoende av varandra. Denna möjlighet upphörde 1 januari 1998. Dels den nya centrala proceduren och den ömsesidiga proceduren. Från 2005 finns också en decentraliserad procedur. Fram till nu har företagen kunna välja vilken procedur man vill gå för att få ett godkännande med ett undantag – för bioteknologiska produkter är den centrala proceduren obligatorisk.

I och med det nya direktivet är den centrala proceduren obligatorisk även för följande terapiområden:

Cancer

Aids

Neurodegenerativa sjukdomar

Diabetes

Särläkemedel (orphan drugs)

Samt från 2008 även:

Autoimmuna sjukdomar

Virussjukdomar

Efter en provperiod på fyra år ska denna regel omprövas och det finns anledning att tro att alla nya läkemedelssubstanser då ska godkännas centralt.

» Den övergripande frågeställningen är om läkemedlets nytta överstiger dess risker. «

korade med uppföljningsprogram för att säkerhetsmässigt kompensera för begränsade data.

Det har vidare blivit uppenbart att läkemedel även av säkerhetsskäl behöver följas upp betydligt längre och mer noggrant än vad som är möjligt att göra i samband med de kliniska prövningar som leder fram till ett godkännande. Krav på uppföljande säkerhetsstudier, som ett komplement till spontanrapportering av biverkningar, är i dag vanligt även vid vanliga godkännande av nya läkemedel.

När man grundar godkännandet av läkemedel på mer eller mindre preliminära data och så kallade surrogatvariabler leder det till att företagen i allt högre utsträckning åläggs att genomföra olika former av uppföljningsprogram och kompletterande kliniska prövningar efter ett godkännande. Dessutom kan företagen åläggas att komma in med ansökningar om förnyat godkännande utöver den obligatoriska efter fem år.

Man ska inte glömma att dessa varianter på godkännande ökar kostnaden för nya läkemedel, inte bara därför att nya läkemedel kommer ut tidigt på marknaden (vilket ofta är positivt) utan också för att de tillkommande, ofta omfattande uppföljningsprogrammen, fördyrar läkemedlen vilket i slutändan belastar sjukvården globalt.

LÄKEMEDELSVERKET'S ROLL

I EUROPASYSTEMET

Allt sedan EU-inträdet har Sverige haft en framträdande roll inom Europasamarbetet på läkemedelsområdet. Faktum är att ingen enskild myndighet har varit rapportör/medrapportör för lika många nya läkemedel som Läkemedelsverket. (figur 4)

Även inom den ömsesidiga proceduren hör Sverige till de ledande länderna. Detta avspeglas också i att Sverige varit föreslaget som rapportör av företagen betydligt oftare än andra länder. I debatten har detta ibland ställts i relation till att Läkemedelsverket är nästan helt finansierat via avgifter från företagen.

Om man inte känner till hur god-

kännandesystemet fungerar kan man förledas att tro att en myndighet skulle kunna bli "populär" bland läkemedelsföretagen genom att släppa igenom nya läkemedel lättare (jämför detta med gymnasieskolor som sätter höga betyg).

Situationen är snarast den omvända. Eftersom referenslandets respektive rapportörens utredning granskas under lupp av övriga medlemsländer innan ett nytt läkemedel godkänns lönar det sig inte för företaget att anlita en "snäll" myndighet. Tvärtom vill alla företag till varje pris undvika problem i senare delen av godkännandeprocessen vilket riskerar att försena, eller i värsta fall, förhindra ett godkännande. Därför anlitar företagen allra helst den myndighet som gör den kvalitativt bästa utredningen som står sig genom hela processen.



TENDENSER I DEN EUROPEISKA GODKÄNNANDEPROCESSEN

Antalet nya läkemedelssubstanser som godkänts årligen i Europa (i den centrala proceduren) har nästan halverats mellan 1998 och 2003 (figur 5). Dessutom representerar endast 10–20 procent av dessa verkliga framsteg medan övriga är antingen så kallade me too-preparat (samma sorts läkemedel som ett redan tidigare godkänt) eller läkemedel med endast marginella fördelar jämfört med tidigare godkända. Även om situationen under 2004 är något ljusare med en viss ökning av antalet nya godkännande är utvecklingen mycket oroande och någon allmänt accepterad förklaring finns ej. Olika tankar har dock framförts:

>> Det är möjligt att "skördetiden" för den vetenskapliga utvecklingen inte kommit ännu.

>> Myndigheternas krav på läkemedelsindustrin har ökat markant under senare år och kraftigt ökat kostnaderna för att ta fram nya läkemedel. Relevansen av vissa av dessa krav kan ifrågasättas men effekten är att industrin bara satsar på verkligt säkra substanser medan övriga projekt läggs ner.

>> I stället för att satsa på att ta fram nya innovativa produkter med stort kliniskt värde har läkemedelsindustrin fokuserat på utveckling av ersättningsprodukter och försök att styra användningen från läkemedel där patenttiden närmar sig sitt slut till snarlika produkter med färsk patent för att skydda sig mot kopia-konkurrens. Dessa ersättningsprodukter klassas dock som nya substanser vilket gör de aktuella siffrorna ännu mer förskräckande.

>> Senare års många företagssammanslagningar har kraftigt hämmat industrins forskningseffektivitet och förmåga att få fram nya produkter. Sammanslagningarna i sig ökar också lönsamhetskraven på enskilda produkter, så kallad storsäljarmentalitet.

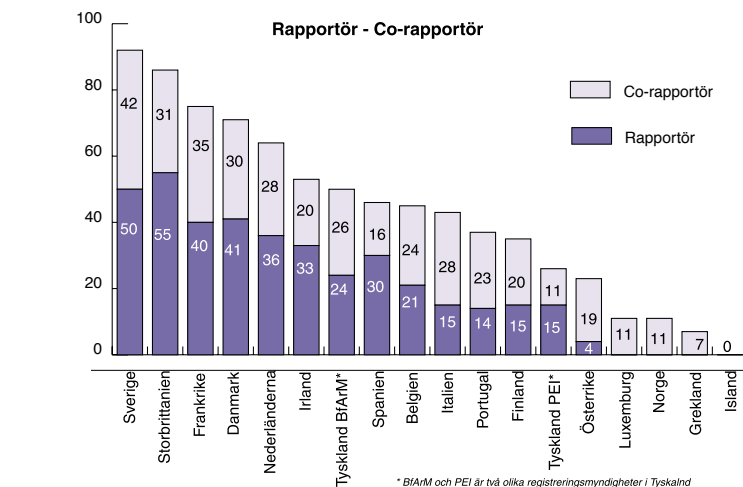
Inblandade parter skyller således på varandra, men det är möjligt att det finns en annan förklaring: De enkla seg-rarna är redan vunna. För de sjukdomar som kan behandlas med läkemedel har man redan funnit de uppenbara behandlingarna. För övriga kommer det att krävas mycket stora insatser av forskningsresurser innan man kan finna verksamma behandlingsmetoder. Med andra ord – ju bättre man är desto svårare är det att bli ännu bättre liksom det är lättare att bli bättre i höjdhop om man hoppar 1,20 än om man hoppar 2,40. Av statistiska skäl behövs också mycket fler patienter för att visa en lite förbättring än en stor. Allt detta leder till att marginalkostnaden för att förbättra behandlingen av de sjukdomar där man redan har verksamma behandlingar blir hög. Detta förhållande avspeglas också i de snabba kostnadsökningarna för senare tids nya läkemedel.

EU-kommissionen har ambitionen att på olika sätt underlätta för läkemedelsindustrin. Ett exempel är förbättring av möjligheten att registrera nya läkemedel för ovanliga och svåra sjukdomar, så kallade sällsynta läkemedel, "orphan drugs". Företagen kan få en tioårig exklusivitetsperiod för sin produkt även utan patent efter särskilt ansökningsförfarande. Ytterligare ett sätt att hjälpa både företag och små patientgrupper är att om företagen även dokumenterar användningen på barn kan företagen i tillämpliga fall få sin exklusivitetsperiod förlängd med 6 månader. En liknande morot erbjuds om företaget får en ny indikation godkänd under perioden. Det är ett sätt att stimulera till en förbättrad dokumentation av redan godkända läkemedel.

EU-UTVIDGNINGEN STÄLLER SYSTEMET PÅ PROV

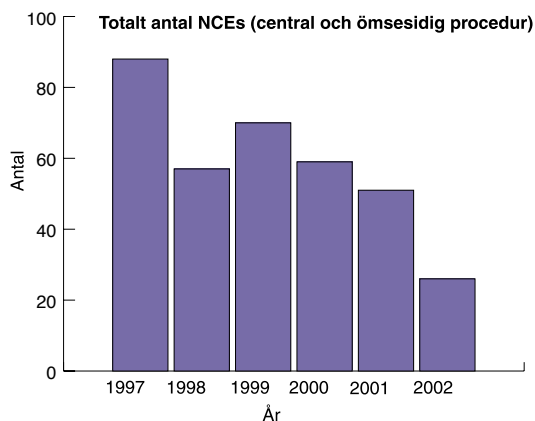
Med nya medlemsländer som delvis har mycket blygsam erfarenhet av godkännandeutredningar kommer det europeiska systemet att ställas på prov i och med EU-utvidgningen. Redan i dag finns en tendens till att olika myndigheter lägger ner olika mängd arbete på godkännandeutredningar trots att alla har samma rätt och till och med skyldighet att bidra med utredningar i det gemensamma systemet. Denna utveckling kommer sannolikt med nödvändighet att förstärkas om kvaliteten i utredningar och godkännanden inte ska försämrast.

Sedan sommaren 2003 har EMEA och den amerikanska systemmyndigheten FDA en sekretessöverenskommelse som innebär att man nu kan utbyta erfarenheter även under pågående utredningsprocesser. Det har länge varit ett krav från industrin att godkännandeprocess ska bli mer enhetlig mellan Europa och USA. Detta har lett till att man numera ofta har gemensamma transatlantiska vetenskapliga rådgivningsmöten med företagen. Parallellt pågår sedan länge ett harmoniseringsarbete av regelsystemen mellan Europa, USA och Japan (International Conference of Harmonisation, ICH). Där har man nu kommit överens



Figur 4:

Antalet rapportörer inom den centrala proceduren för olika nationella myndigheter sedan starten av det europeiska samarbetet 1995.



Figur 5:

Antalet nya läkemedelssubstanser som registrerats per år inom den centrala och ömsesidiga proceduren.

om ett så kallat gemensamt tekniskt dokument (Common Technical Document, CTD) så att företagen kan använda samma registreringsansökan i hela västvärlden.

Förhoppningsvis kommer man i framtiden att få ett system även med enhetliga bedömningar inom hela ICH-området.

JAN LILJEMARK PROFESSOR LÄKEMEDELSVERKET



VILKEN OPIOID SKALL JAG VÄLJA?

Farmakologisk smärt- behandling vid avancerad cancersjukdom

Många cancerpatienter får i dag en otillräcklig smärtlindring. Men kunskapen finns om hur de flesta av dessa patienter skulle kunna få en betydligt bättre situation.

Staffan Lundström vid Stockholms sjukhem fokuserar i denna artikel på farmakologisk behandling av nociceptiv smärta vid avancerad cancersjukdom, särskilt behandling med starka opioider.

Vid avancerad cancersjukdom har sjuttio till åttio procent av patienterna betydande smärta. Med den kunskap som finns tillgänglig i dag skulle vi kunna åstadkomma en bra smärtlindring hos över nittio procent av dessa patienter. Brister inom smärtanalys och smärtdiagnostik, underdosering av opioider, samt fördomar och rädsla gentemot de starka opioider-

na gör att många patienter får en otillräcklig smärtlindring.

Patienter med avancerad cancersjukdom omhändertas inom alla nivåer av det svenska sjukvårdssystemet. Det ställer krav på en bred spridning av kunskap om smärtlindring och vård i livets slutskede. På de stora sjukhusen finns ofta tillgång till smärtekunniga läkare, och i några delar av landet är den pal-

liativa vården väl utbyggd med avancerad hemsjukvård och specialiserade slutenvårdsavdelningar, vilka inom sig hyser stor kompetens inom smärtlindring.

På andra håll har smärtvården tvingats rusta ner. Avsaknaden av ibland både basal och specialiserad palliativ vård gör att många patienter inte får optimal vård i livets slutskede. Ett nystartat nationellt kvalitetsregister i palliativ vård

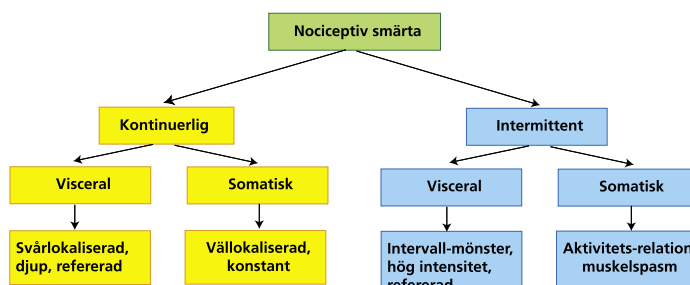
framför allt att separera nociceptiva och neurogena smärtkomponenter och att identifiera psykologiska pålagringar – den känslomässiga färgning av smärtan som ofta ökar lidandet. Vidare kan en uppdelning mellan nociceptiv somatisk smärta och nociceptiv visceral smärta vara värdefull ur behandlingssynpunkt (se figur 1).

Det bör påpekas att upp till fyrtio

procent av cancerpatienterna har neurogena inslag i sin smärta och hälften av cancerpatienterna har mer än tre olika orsaker till sin smärta. Blandsmärta är således vanligt och för att kunna särskilja de olika smärtkomponenterna krävs en noggrann analys.

Ett särskilt problem hos cancerpatienter är genombrottsmärta, som definieras som en eller flera episoder av dagliga

Nociceptiv smärta



Uppdelning av nociceptiv smärta med beskrivning av vanliga karaktäristika.

Faktaruta 1

Informera om morfin

Korrigerar vid behov myterna kring morfin och informera om att:

>> Patienten blir inte narkoman om morfin används för att behandla smärta. En fysisk tillvänjning sker hos alla med regelbunden morfinbehandling. En narkoman söker endast de psykiska effekterna av preparatet.

>> Vid smärta leder inte morfinbehandling till andningsdepression eftersom smärta stimulerar andningscentrum. Vid kontinuerlig morfinbehandling utvecklas tolerans mot den andningsdeprimerande effekten.

>> De första dagarna under en morfinbehandling blir man trött, men det släpper efter fyra till fem dagar.

>> Morfin skall inte bara användas i livets slutskede utan har en given plats även i ett tidigare skede vid behandling av cancerrelaterad smärta.

>> Morfin kan inte lindra alla typer av smärtor.

har som ett av sina delmål att försöka kartlägga skillnader i tillgången till denna typ av vård och stimulera enskilda enheter i arbetet med att förbättra vården för de döende.

EN SMÄRTANALYS KRÄVS

En noggrann smärtanalys med anamnes, status och eventuell röntgenologisk undersökning utgör basen för en framgångsrik smärtbehandling. Analysen syftar till att försöka förstå den bakomliggande smärtemekanismen, vilket i sin tur skapar förutsättningar för en individualiserad behandling.

Vid cancersjukdom avser analysen

smärtgenombrott trots adekvat behandling av grundsmärtan. Det förekommer hos två tredjedelar av alla patienter med cancerrelaterad smärta och kan vara svårbehandlat. Onkologiska behandlingsmetoder, till exempel strålbehandling, kan ha god effekt.

Farmakologisk och annan medicinsk behandling utgör endast en del av smärtbehandlingen. Empati och förståelse tillsammans med information om behandlingsstrategi, läkemedelsval och förutsägbara biverkningar ökar chanserna för en framgångsrik behandling. I detta sammanhang är det viktigt att läkaren aktivt tar upp de frågor som sedan länge stigmatiserat behandlingen med starka opioider, särskilt morfin, och på så sätt korrigerar myterna kring dessa preparat (se faktaruta 1).

Med kunskap om den eller de bakomliggande smärtemekanismerna riktas behandlingen mot tillämpliga delar så att inflammationen dämpas (NSAID, kortikosteroider, opioider), impulsflödet in till ryggmärgen och upp mot hjärnan hämmas (lokalanestetika, opioider, paracetamol) och de smärtdämpande systemen stimuleras (opioider). Av detta framgår att opioiderna intar en central roll med flera olika angreppspunkter.

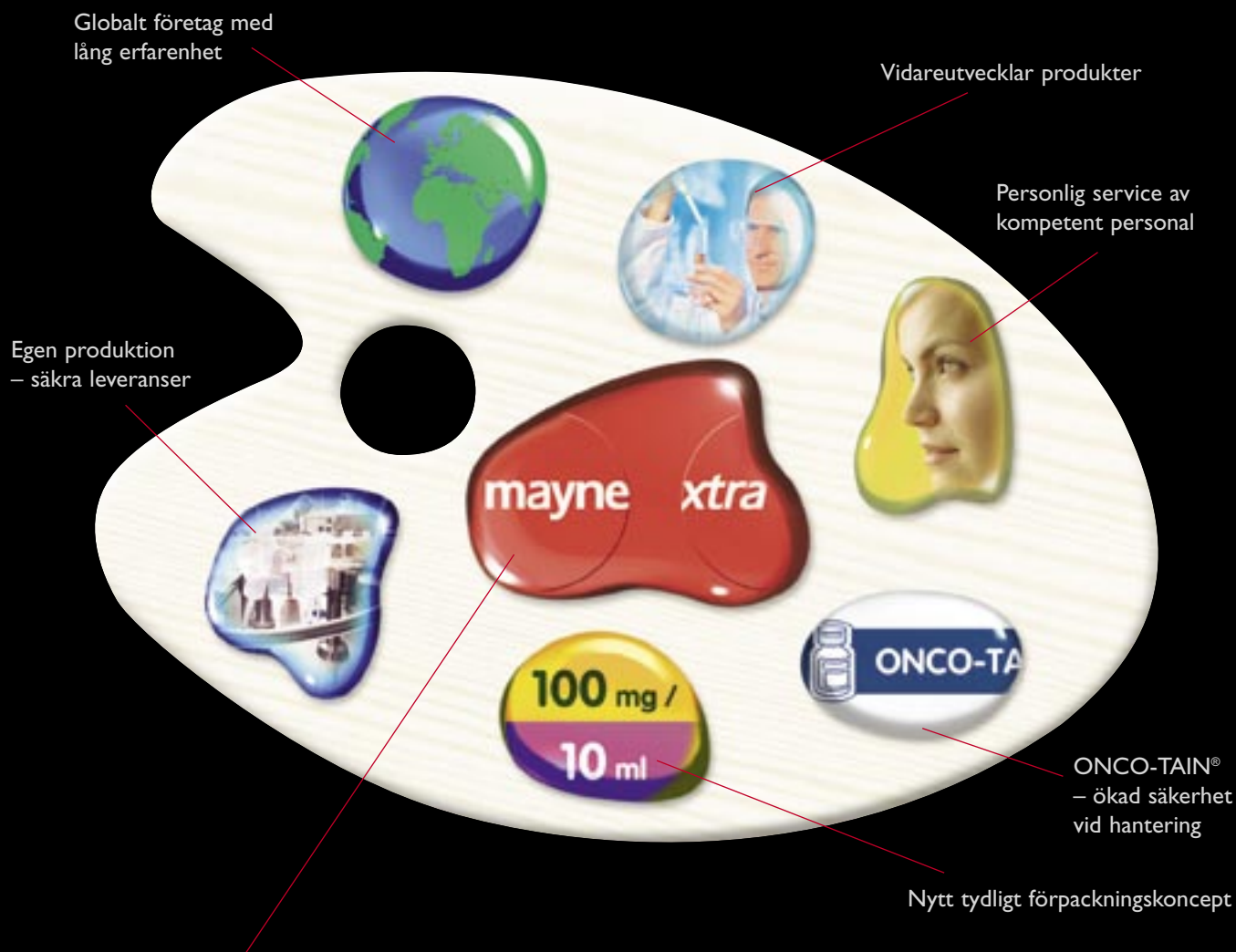
Faktaruta 2 visar exempel på receptorer som är involverade i smärtr transmissionen.



Förstoppning är en ofrånkomlig biverkning och därför skall motilitetssti-

Mayne Pharma

Producerar och marknadsför generiska läkemedel
med fokus på Onkologi



Mer än bara läkemedel

Förutom ett fördelaktigt pris erbjuder Mayne Pharma så mycket mer. Detta har vi samlat under ett begrepp – **Mayne Xtra**.

mayne xtra

mayne

Opioid	Peroral dos
Morfin	10 mg
Ketobemidon	10 mg
Oxikodon	5 mg
Hydromorfon	2 mg

Ungefärliga ekvipotenta doser av olika perorala opioider.
Dosererna skall endast ses som en vägledning, all behandling skall vara individualiserad.

mulerande laxantia alltid förskrivs. Ett exempel är Laxoberal i dosen 5–30 droppar till natten. Andra biverkningar som kan förekomma är svettningar, vattenkastningsbesvär, klåda och myoklonier.

Flera av de starka opioiderna har neuroexcitatoriska metaboliter och vid ökande smärta med tecken på konfusion eller myoklonier bör byte till annan opioid göras, så kallad opioidrotation. Dosen av den nya opioiden skall vara cirka sjuttiofem procent av den ekvipotenta dos (vid ekvipotent dosering är effekten likvärdig för de olika preparaten) som redovisas i konverteringstabeller för att undvika överdosering. Bakgrunden till den ökade känsligheten för den nya opioiden är inte känd.

Tabell 1 visar ungefärliga ekvipotenta doser för olika perorala opioider.

I livets absoluta slutskede har patienterna ofta svårt att ta tabletter. Det är inte ovanligt att smärtintensiteten tilltar under denna period och därför sker ofta en övergång till parenteral administrering av den starka opioiden, i första hand subkutant. Den perorala dosen halveras vid övergång till parenteral behandling och har man tillgång till en smärtpump ordinerar halva perorala dygnsdosen att ges på 24 timmar.

Trots att den subkutana genomblödningen minskar i livets slutskede fungerar denna administreringsform ofta bra. Man väljer insticksställe där huden fortfarande är varm. Ett alternativ till smärtpump kan vara injektioner med fyra timmars intervall via en plastkanyl som får ligga kvar subkutant.

STARKA OPIOIDER SOM ANVÄNDS VID BEHANDLING AV CANCERRELATERAD OPIOIDKÄNSLIG SMÄRTA.

Morfin är förstahandspreparat för de flesta patienterna. Undantag är patienter med nedsatt njurfunktion där någon av

de andra starka opioiderna bör väljas. Orsaken är aktiva metaboliter som ansamlas vid njurinsufficiens och den därmed ökade risken för överdosering och biverkningar. Morfin ges i första hand peroralt, men kan också ges rektalt, subkutant, intravenöst eller spinalt. Intramuskulär behandling bör generellt undvikas vid avancerad cancersjukdom. Administreringen är smärtsam, muskelmassan är ofta betydligt reducerad och man riskerar att skada blodkärl och nerver.

Biotillgängligheten för morfin varierar mellan femton och sextiofem procent. Doseringen måste därför individualiseras, något som gäller generellt vid smärtbehandling. I praktiken är 5–10 mg sex gånger dagligen en lämplig peroral begynnelse-dos. Sker övergång från en svag opioid bör den högre dosen ges. Vid behandling av äldre eller mycket svaga patienter kan 5 mg fyra gånger dagligen räcka beroende på nedsatt njurfunktion och förlängsammetabolism.

Samtidigt som den regelbundna behandlingen ges skall patienten ha tillgång till trygghets- eller vid-behovs-doser. Dessa skall vara en sjättedel av dygnsdosen och detta gäller generellt vid all opioidbehandling, oavsett administreringsväg och dosnivå. Behandlingen med kortverkande morfin pågår tills man hittat en dosnivå som ger en tillfredsställande smärtlindring. Därefter görs en övergång till depotpreparat (Dolcontin, Depolan) som vanligen ges var tolfte timma.

Hos patienter som är smärtfria kan det bli aktuellt med dosreduktion, framför allt om det finns störande biverkningar. Denna skall ske försiktigt för att undvika abstinenssymtom. En dossänkning med femton procent av dygnsdosen varannan dag fungerar ofta bra. Visar patienten tecken på överdosering kan

dosreduktionen ske snabbare initialt.

Ketobemidon (Ketogan Novum) används bara i de nordiska länderna och har varit ett förstahandsval vid nedsatt njurfunktion. Den kliniska dokumentationen är mycket sparsam jämfört med morfin. Preparatet är ekvipotent med morfin och har en liknande biverkningsprofil. Den kliniska erfarenheten talar för en ökad beroendeproblematik jämfört med morfin vid intermittent parenteral administrering. Andra alternativa opioider introducerade i landet under senare år gör att preparatets plats på marknaden har minskat. En depotberedning saknas dessutom numera.

Oxikodon har en biotillgängligheten på sextio till åttio procent och preparatet är 1,5–2 gånger mer potent än morfin. Oxikodon är ett säkrare alternativ än morfin vid nedsatt njurfunktion, men viss försiktighet skall ändå iakttagas. Preparatet finns som kortverkande kapsel/mixtur OxyNorm, depottablett OxyContin samt injektionsvätska OxyNorm. OxyContin har ett tvåfasigt absorptionsmönster som möjliggör inledande av smärtbehandlingen med depottablett utan föregående inställning med hjälp av kortverkande opioid. Studier pekar på färre kognitiva biverkningar jämfört med morfin. Det gäller framför allt minskad frekvens av hallucinationer och mardrömmar.

Hydromorfon är drygt fem gånger mer potent än morfin och används framför allt vid smärttillstånd som kräver höga doser av parenteral opioid. Det är ett säkrare alternativ än morfin vid nedsatt njurfunktion. Effekter och biverkningar liknar morfins. Den parenterala formen beställs från apoteket.

Hydromorfon finns i kort- och långverkande peroral beredningsform under namnet Palladon, tidigare marknadsfört som Opidol. Till patienter med genombrött smärta, till exempel rörelserelaterad smärta, kan subkutan administrering av Hydromorfon via läkemedels-penna Disetronic pen 50 vara ett bra alternativ. Detta gäller särskilt i hemsjukvård där patienten själv vill kunna ge sig läkemedlet. Effekt ses inom 5–10 minuter och kvarstår flera timmar.

Fentanyl är en syntetisk kortverkan-



de opioid som är cirka 50–100 gånger starkare än morfin. Det saknar aktiva metaboliter av klinisk relevans och kan användas vid nedsatt njurfunktion.

Behandling med transdermalt fentanyl (Durogesic) ger en jämn plasmakoncentration och lämpar sig för behandling av stabil, opioidkrävande cancerrelaterad smärta. Den kan med fördel användas till patienter med sväljningssvårigheter, kroniskt illamående, kräkningar, osäkert upptag från mag-tarmkanalen eller till patienter med ovilja att ta tabletter.

Behandlingen lämpar sig inte för patienter med instabil smärta eller smärttillstånd som kräver mycket höga opioiddoser. Transdermalt fentanyl är inte ett förstahandsval i livets absoluta slutskede eftersom farmakokinetiken gör att dositering måste ske långsamt, över flera dygn.

Den analgetiska effekten kommer cirka 12 timmar efter att det första plåstret har applicerats och full effekt ses efter cirka 24 timmar. Patienter som tidigare inte har använt starka opioider bör först ställas in på en kortverkande opioid så att dygnsbehovet kan skattas. Därefter sker övergång till transdermalt fentanyl enligt konverteringstabell. Ett

plåster på 25 ug/timme motsvarar cirka 40–60 mg peroralt morfin.

Sedan sommaren 2005 finns Durogesic 12 ug/timme att tillgå och under hösten introduceras generiska preparat på marknaden. Vid-behovs-dosen av peroral opioid skall vara motsvarande 10–15 mg morfin för varje 25 ug plåster.

Övergång från transdermalt fentanyl till annan opioid skall ske med försiktighet eftersom plasmakoncentrationen är halverad först efter cirka 17 timmar. Biverkningar av transdermalt fentanyl liknar dem som ses vid morfinbehandling, dock med lägre grad av förstoppning och illamående.

Fentanyl kan också absorberas genom munslemhinnan. Actiq är en sugtablett med oral applikator som gnuggas mot insidan av kinden. Effekten kommer inom 5–10 minuter och kvarstår i två timmar. Preparatet kan vara ett alternativ vid genombrottssmärter.

Metadon är en billig, syntetisk opioid med hög biotillgänglighet. På grund av sin speciella farmakokinetik med stor risk för ackumulering bör det endast användas av specialister med erfarenhet av preparatet. Det saknar aktiva metaboliter

och är säkert vid nedsatt njurfunktion. Ekvipotensen gentemot morfin varierar med dosens storlek och en konvertering till Metadon bör göras i samråd med smärtspecialist. Preparatet kombinerar en hög effekt på μ -opioidreceptorn med effekter på återupptaget av monoaminer samt hämning av NMDA-receptorn. En farmakologisk blockad av denna receptor kan ibland vara mycket framgångsrik vid terapirefraktär smärta. Forskning pågår kring interaktionen mellan olika starka opioider och det börjar byggas upp en intressant klinisk erfarenhet kring kombinationen av lågdos Metadon 5–10 mg två till tre gånger dagligen med morfin eller annan stark opioid. Detta gäller framförallt vid blandsmärta med både nociceptiva och neurogena smärtkomponenter. Sådan behandling bör inledas i samråd med smärtspecialist.

BEHANDLINGSSTRATEGI VID NOCICEPTIV CANCERRELATERAD SMÄRTA

Utifrån kunskap om bakomliggande smärtemekanism har den behandlande läkaren möjlighet att förutom eventuell opioidbehandling använda läkemedel med andra angreppspunkter. Exempel på läkemedel som kan användas vid noci-

Tabell 2

Behandlingsguide nociceptiv smärta

Smärttpyp	Njurfunktion	Aktuella biverkningar	Preparatval
Visceral kontinuerlig smärta:			
Molande buksmärta	Normal		Morfin. Eventuellt diklofenak och paracetamol.
	Normal	Illamående/kräkningar	Parenteralt morfin, senare övergång till transdermalt fentanyl.
	Normal	Kognitiv påverkan med hallucinationer	Oxikodon. Eventuellt diklofenak och paracetamol.
	Nedsatt		Oxikodon, vid höga doser parenteralt görs övergång till hydromorfon. Eventuellt paracetamol.
- Smärta från leverkapseln			Betametason i kur, sedan diklofenak. Eventuellt morfin.
Visceral intermittent smärta:			
- Krampsmärta i buken eller uro-genitalregionen, t ex ileus/subileus	Normal		Buscopan subkutan. Diklofenak peroralt eller Toradol intravenöst/subkutan. Om molande grundsmärta finns ges morfin. Vid utbredda metastaser ges betametason mot visceralt ödem med sekundär smärta.
	Nedsatt		Som ovan men uteslut NSAID och byt morfin mot oxikodon.
Djup somatisk kontinuerlig smärta			
- Molande värk i skelett, mjukdelar	Normal		Diklofenak, paracetamol, morfin, eventuellt betametason i kur.
	Normal	Illamående/kräkningar	Diklofenak, paracetamol. Parenteralt morfin, senare övergång till transdermalt fentanyl. Eventuellt betametason i kur.
	Nedsatt		Paracetamol. Oxikodon, vid höga doser parenteralt görs övergång till hydromorfon. Eventuellt betametason i kur.
Ytlig somatisk kontinuerlig smärta			
- Molande värk i cancersår	Normal		Paracetamol, diklofenak. Lokal morfinbehandling om inflammation. Ofta dålig effekt av systemisk opioid.
Somatisk intermittent smärta			
- Kramper i perifer muskulatur	Normal		Låg dos diazepam alternativt baklofen.
- Aktivitetsutlöst skelettsmärta	Normal		Paracetamol, diklofenak, eventuellt betametason. Morfin om molande grundsmärta. Morfin vid smärtgenombrott alternativt hydromorfon i Disetronic pen 50 eller Actiq. Strålbehandling. Eventuellt bisfosfonat.

Guide för farmakologisk behandling av nociceptiv cancerrelaterad smärta.

ceptiva smärttillstånd är paracetamol, NSAID, kortikosteroider, bisfosfonater och spasmolytika/antikolinergika.

Spinal smärtlindring med opioider och/ eller lokalanestetika kan ha mycket god effekt vid svåra smärttillstånd. Till detta kommer icke-farmakologiska behandlingsmetoder såsom kirurgi, strålbehandling och TENS (transkutan nervstimulering).

All smärtbehandling skall vara individualiserad och bygga på en smärtanalys. Härav följer att valet av läkemedelsbehandling varierar beroende på förutsättningarna i varje enskilt fall. Valet av lämplig stark opioid påverkas bland annat av patientens njurfunktion, biverkningsmönster, administrationsväg, lokala traditioner, eventuella fördomar och preferenser.

I första hand rekommenderas peroral behandling med stark opioid. Vid otillfredsställande smärtlindring trots ökad peroral dos görs övergång till parenteral administrering med aktuell opioid förutsatt att smärtan bedöms vara opioidkänslig. Subkutan behandling med portabel smärt pump är ofta framgångsrik och möjliggör en finjustering av dygnsdosen. Om patienten har besvärande opioidrelaterade biverkningar görs en opioidrotation enligt ovan.

Tabell 2 visar ett antal typexempel på olika nociceptiva smärttillstånd med förslag på tänkbar farmakologisk behandling och kan användas som en guide vid terapivalet.

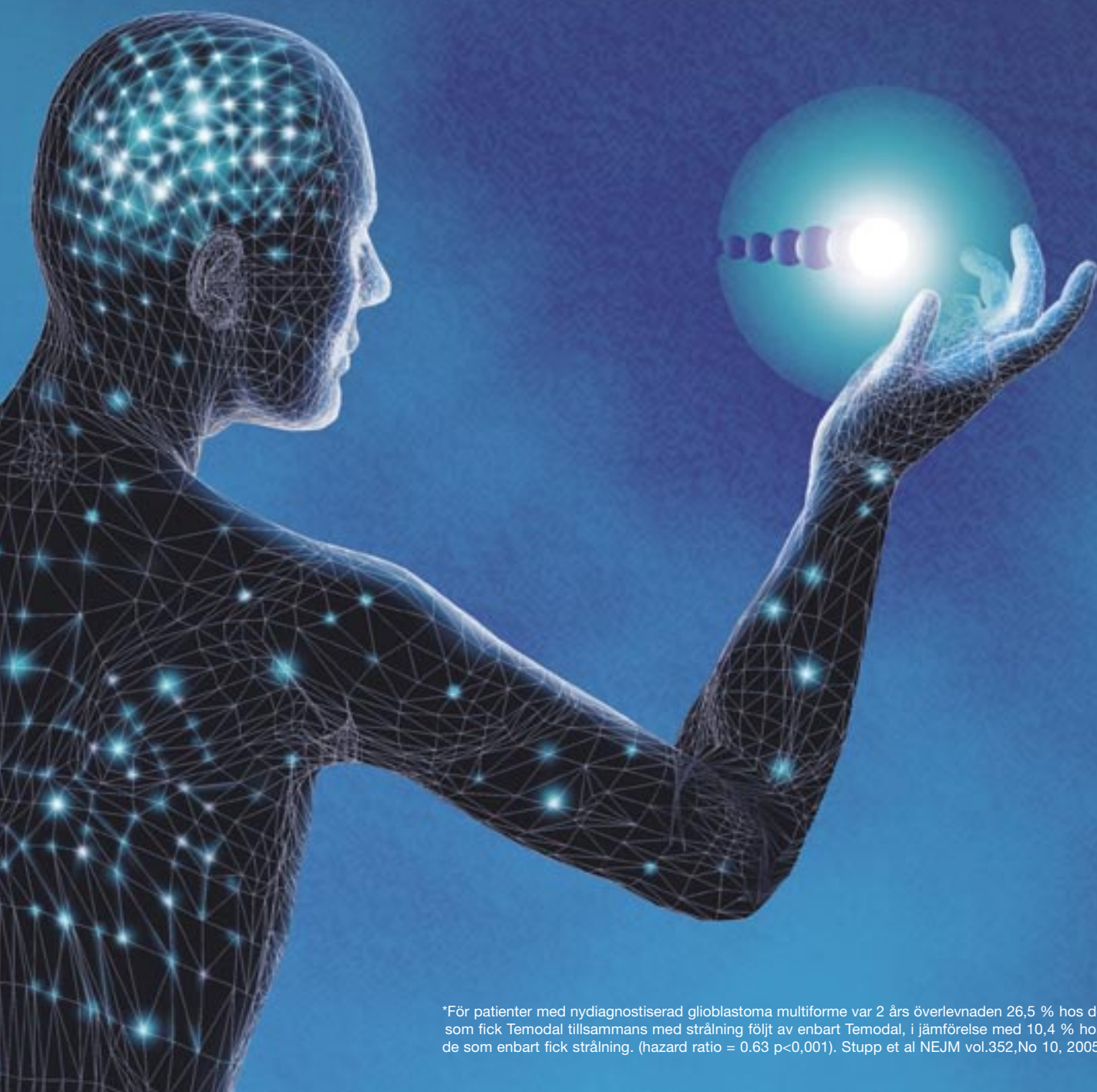
Sammantaget bygger en lyckad smärtbehandling på en noggrann smärtanalys, ett antagande av möjliga smärtmekanismer, en klar behandlingsstrategi, information till patienten samt utvärdering och justering av behandlingen.

STAFFAN LUNDSTRÖM, ÖVERLÄKARE, STOCKHOLMS SJUKHEM
staffan.lundstrom@stockholmsjukhem.se



Ny indikation. Nytt hopp.*

Nu är Temodal® (temozolomid) också godkänd för behandling av nydiagnosticerad glioblastoma multiforme, att ges i kombination med strålbehandling och därefter som monoterapi.



*För patienter med nydiagnosticerad glioblastoma multiforme var 2 års överlevnaden 26,5 % hos de som fick Temodal tillsammans med strålning följt av enbart Temodal, i jämförelse med 10,4 % hos de som enbart fick strålning. (hazard ratio = 0.63 p<0,001). Stupp et al NEJM vol.352, No 10, 2005



Schering-Plough
Oncology

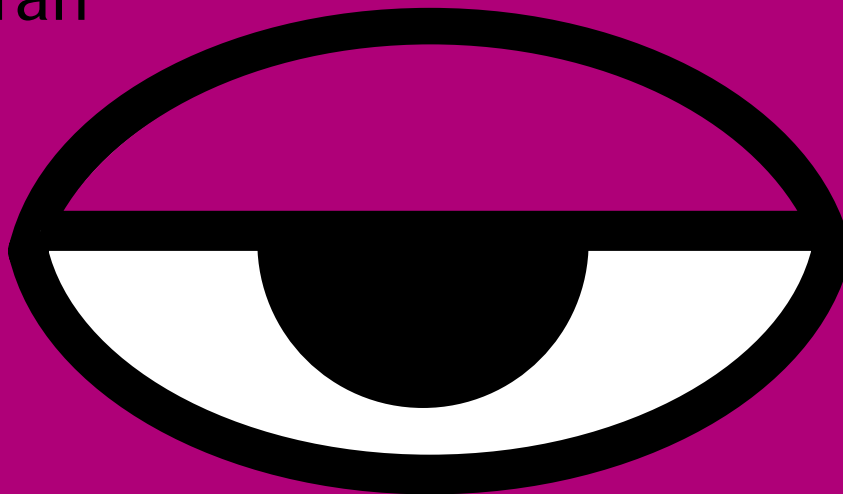
Tel 08-522 21 500
www.schering-plough.se

Temodal® (temozolomid). Hårda kapslar 20 mg, 100 mg och 250 mg. Cytotoxiskt alkylerande medel. Temodal är godkänt vid nydiagnosticerad glioblastoma multiforme i kombination med strålbehandling och därefter som monoterapi; samt vid maligna gliom, såsom glioblastoma multiforme eller anaplastiskt astrocytom, som uppvisar recidiv eller progress efter standardbehandling. För fullständig produktinformation se www.fass.se

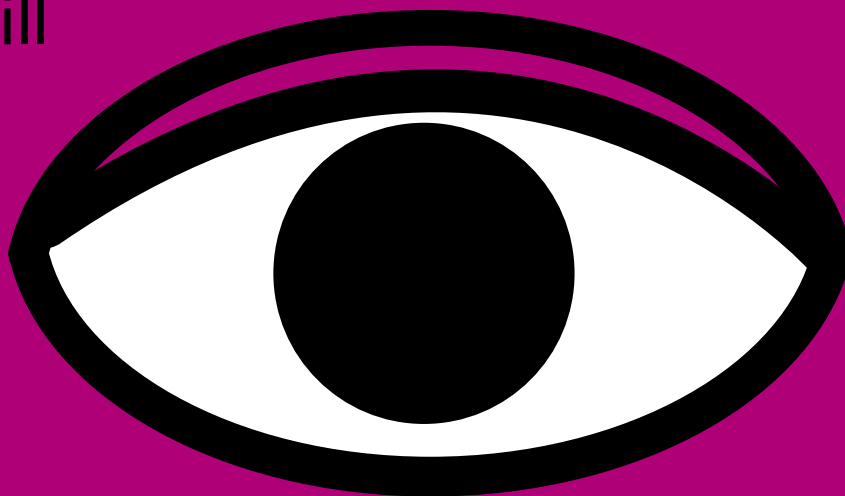
Temodal®
temozolomid
kapslar



Från



Till



Nya guidelines från EORTC visar att låga Hb-värden bör behandlas.

Läs mer på www.canceranemi.roche.se



Roche AB, Tel 08-726 12 00 www.roche.com
För läkare med medicinska frågor: 020-76 24 32

FÖRFYLDA SPRUTOR: 30 000 IE, 20 000 IE, 10 000 IE, 6 000 IE, 5 000 IE, 4 000 IE, 3000 IE, 2 000 IE och 1000 IE.
MULTIDOS: 100 000 IE. **RECOPEN**®: MED INJEKTIONSAMPULLER 10 000 IE, 20 000 IE och 60 000 IE.
För fullständig information se www.fass.se eller www.neorecormon.se

INDIKATIONER VID ONKOLOGISKA MALIGNITETER: • Anemi vid kroniskt nedsatt njurfunktion hos patienter i dialys. • Symtomatisk renal anemi hos patienter som ännu inte erhållit dialys. • Förebyggande av anemi hos prematura barn. (Gäller ej multidos och cylinderampull för RecoPen®)
Öka mängden autologt blod hos patienter i ett predonationsprogram. • Behandling av symtomatisk anemi hos vuxna patienter med solida tumörer som behandlas med kemoterapi. • Administrering 3 ggr/v. • Behandling av symtomatisk anemi hos vuxna patienter med Multipelt Myelom, låg-gradigt non-Hodgkin lymfom eller Kronisk Lymfatisk Leukemi, som har en relativ erytropoietinbrist* och som erhåller antitumoral behandling. Administrering 1 gång/v.

*Brist är definierad som för låg serum-erytropoietin nivå i förhållande till graden av anemi.

