

Onkologi i sverige •

den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

Ny sjuksköterskeledd
onkologimottagning

Uppskattad vetenskaplig
GLIOMUPPDATERING

Från akademisk
idé till läkemedel

KLINIKEN I FOKUS

Halverade ledtider med standardiserade

VÅRDFÖRLOPP I VÄSTERBOTTEN

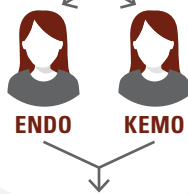
NÄR PATIENTEN PROGREDIERAR VID SPRIDD BRÖSTCANCER

BYT!

BEHANDLING 1



BEHANDLING 2



AFINITOR
(everolimus) tabletter

Det finns olika behandlingsregimer vid spridd HR-positiv bröstcancer. När din postmenopausala patient progredierar kan det vara dags att pröva en ny väg. **Afinitor** i kombination med exemestan **fördubblar PFS**.¹

Referens: 1, Afinitor produktresumé; www.fass.se 2016-04-19.

Afinitor (everolimus): Produktnamn och farmaceutisk form: Afinitor (everolimus), tablett. **Beredning:** tablett 2,5 mg, 5mg och 10 mg. **Aktiv substans:** Everolimus R F ATC kod: L01XE10. **Farmakoterapeutisk grupp:** Antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, Rx. **Indikationer:** Hormonreceptorpositiv avancerad bröstcancer. Afinitor är indicerat för behandling av hormonreceptorpositiv och HER2/neu-negativ avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor utan symtomatisk visceral sjukdom i kombination med exemestan i samband med recidiv eller sjukdomsprogress efter tidigare behandling med en icke-steroid aromatashämmare. *Neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas.* Afinitor är indicerat för behandling av inoperabel eller metastaserande, väl eller måttligt differentierade, neuroendokrina tumörer med ursprung från pankreas hos vuxna med progredierad sjukdom. *Njurcellscancer.* Afinitor är indicerat för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer, där sjukdomen har progredierat under eller efter behandling med VEGF-hämmare. **Kontraindikationer:** överkänslighet mot rapamycinderivat. **Graviditet:** Everolimus rekommenderas inte under graviditet och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel. **Varningar och försiktighet:** Afinitor har immunosuppressiva egenskaper. Dosjustering bör ske vid nedsatt leverfunktion. För ytterligare information se www.fass.se. Afinitor ska ej ges vid samtidig behandling med levande vaccin. Hos patienter med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör Afinitor undvikas. Försiktighet bör iaktas före och efter kirurgiskt ingrepp pga. försämrad sårhäkning. Njurfunktionen bör kontrolleras, särskilt hos patienter med andra risk faktorer. För fullständig produktinformation och aktuellt pris se www.fass.se. Senaste översyn av Produktresumé februari 2015. Novartis Sverige AB. BOX 1150. 183 11 Täby. Tel 08 732 32 00, - www.novartis.se



Novartis Sverige AB

Box 1150. 183 11 Täby

Tel 08-732 32 00

www.novartis.se



Norrländ visar vägen mot kortare ledtider

Standardiserade vårdförlopp har blivit något av årets grej. Vi vill också vara med på tåget och har gjort ett par nedslag ute i verksamheterna. Dels i Gävle där två sjuksköterskor startat en mottagning för att snabba på kontakterna och korta tider med positiva resultat redan efter ett halvår, dels i Umeå där man halverat ledtiderna med relativt enkla förändringar inom huvud-halscancerområdet. Båda är bra exempel på vad som går att åstadkomma när man ser över sina rutiner.

Ni kan även läsa om hur ögonmotorik kan avslöja skador på nervsystemet hos före detta barncancerpatienter och för er som funderar på att utveckla ett "eget" cancerläkemedel kan jag rekommendera artikeln av Joachim Gullbo som beskriver hur den resan kan se ut. Vi har också ett referat från Lund Glioma symposium och en artikel som reder ut varför följsamheten till anti-hormonell behandling vid bröstcancer är så låg.

Jag vill också passa på att presentera vår nya chefredaktör som tar över rollen från mig efter detta nummer. Vi är glada över att ha rekryterat Gitte Strindlund, medicinjournalist och kommunikationsrådgivare med erfarenhet från bland annat Karolinska Institutet och Cancerfonden. Jag är övertygad om att hon kommer att tillföra en hel del till framtida utgåvor samtidigt som jag får tid att utveckla vår verksamhet på andra fronter.

Jag tackar alla skribenter genom åren och önskar en skön sommar.

Trevlig läsning!

Patrik Gustavsson
chefredaktör

P.S. Du kan även få tidningen som en blädderbar version direkt i din dator eller läsplatta. Mejla till: ois@pharma-industry.se så ser vi till att den kommer på det sätt du önskar framöver.
D.S.

redaktionsråd



Hans Häggglund
Överläkare, Docent
Verksamhetschef Blod-
och tumörsjukdomar
Akademiska sjukhuset
Uppsala



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



Elisabet Lidbrink
Överläkare
Radiumhemmet
Karolinska Universitets-
sjukhuset



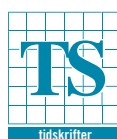
Michael Bergqvist
Adjungerad Professor
Överläkare vid
sektionen för onkologi
Gävle lasarett



Ola Bratt
Docent
Lunds universitet
Consultant Urological Surgeon
Cambridge University
Hospital, UK

Ansvarig utgivare: Patrik Gustavsson
Vd: Niclas Ahlberg
Grafisk form: Nina Roegind
Redigering: Eva Brenckert
Tryck/Repro: Trydells Tryckeri, Laholm
Papper inlaga: Artic Silk 115 g
Papper omslag: Artic Silk 200 g.
Annonspolicy: Förutom begärda placeringar
placeras annonserna slumpvis.
Adress: Tyra Lundgrens väg 6,
134 40 Gustavsberg,
Telefon 08-570 10 520
e-mail: ois@pharma-industry.se
Hemsida: www.onkologiisverige.se

Onkologi i Sverige kommer ut med sex nummer per år och publiceras av det oberoende förlaget Pharma Industry Publishing AB. Vi har ingen koppling till något annat företag eller organisation inom vare sig privat näringsliv eller offentlig sektor. 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



Onkologi i Sverige är TS-kontrollerad
Upplaga 8600 exemplar

Min kopp.
Mitt hem.
Mitt liv.

nivestimTM
filgrastim

NU FINNS...

ENKEL HANTERING

Sprutorna är förfyllda, i separata blister. Idealiskt för administrering både på sjukhus och i hemmet

MINSKAD RISK FÖR FEBRIL NEUTROPENI¹

Ca. 8 dagars behandling med dagligt G-CSF är en vanlig rekommendation vid flera kemoterapier för att skydda patienten mot febril neutropeni^{2,3,4,5,6}

7 DYGN HÅLLBARHET...

... i rumstemperatur möjliggör för patienten att själv kunna administrera sin G-CSF i hemmamiljö⁸

SMART PAKETERING

En förpackning per kemoterapibehandling



GRADERAD SKALA

Den graderade sprutan ger möjlighet till dosjusteringar¹

FÖRDELAKTIGT PRIS

8 dagars behandling till priset av 7⁷

UPPFÖLJNING OCH STUDIER

NEXT⁹, VENICE⁹ och VISTA^{10,11} är 3 observationsstudier som kommer att inkludera totalt 4400 patienter och är en del av Nivestims RMP¹². Målet är att visa fortsatt evidens på likvärdig effekt och säkerhetsprofil jämfört med referensprodukten

DIN, OCH DIN PATIENTS, SÄKERHET

Den integrerade säkerhetsfunktionen med inbyggt nålskydd, minskar risken för stick- och skärskador, både för sjukvårdspersonal och patienten

...ANLEDNINGAR ATT VÄLJA NIVESTIMTM 8-PACK (filgrastim) VID FÖRSKRIVNING

Nivestim (filgrastim)

Läkemedelsform: Injektions- eller infusionsvätska, lösning.

Indikationer: För att reducera durationen av neutropeni och incidensen av febril neutropeni hos patienter som behandlats med etablerad cytotoxisk kemoterapi för malignitet (gäller ej vid kronisk myeloid leukemi och myelodysplastiska syndrom) och för att reducera durationen av neutropeni hos patienter som genomgår myeloablativ terapi följt av benmärgstransplantation och som bedöms utsättas för ökad risk av förlängd svår neutropeni. Säkerheten och effekten av filgrastim är densamma för vuxna och barn som får cytotoxisk kemoterapi. För mobilisering av perifera stamceller (PBPC). För att öka antalet neutrofiler och för att minska incidensen och durationen av infektionsrelaterade händelser hos patienter med svår kongenital, cyklisk eller idiopatisk neutropeni med ett absolut antal neutrofila granulocyter (ANC) på $\leq 0,5 \times 10^9/l$ och som tidigare haft svåra eller återkommande infektioner. Vid behandling av persisterande neutropeni (ANC färre än, eller lika

med $1,0 \times 10^9/l$) hos patienter med avancerad HIV-infektion för att reducera risken för bakteriella infektioner då annan behandling av neutropeni är olämplig.

ATC-kod L03AA02. Injektions-/infusionsvätska/lösning.

Förpackningar: Förfylld spruta 12 ME/0,2 ml, 5 st blister. 30 ME/0,5 ml och 48 ME/0,5 ml, 5 st och 8 st blister.

Rx: F. Texten är baserad på produktresumé: juli 2015.

För ytterligare information om bl.a. effekt och säkerhet, förpackningar och pris, se produktresumé på www.fass.se respektive www.tlv.se

Innehavare av godkännande för försäljning: Hospira UK Limited, Horizon, Honey Lane, Hurley, Maidenhead, SL6 6RJ, Storbritannien.

Svensk representant: Hospira Nordic AB, now a Pfizer company. Box 34166, 100 26 Stockholm, Tel: 08-672 85 00.

Referenser: 1) Produktresumé juli 2015. 2) internet-medicin.se, swebcg.se (National guidelines for Breast cancer treatment, Nov 2014.) 3) cancercentrum.se/norr 4) cancer-centrum.se/uppsalaorebro 5) cancercentrum.se/vast6 6) skane.se/webbplatser/regionalt-cancer-centrum 7) tlv.se beräknat utifrån styckpris 5-pack vs 8-pack. 8) Burnett B and Radic Krljeza I. Stability of Hospira filgrastim

following changes to thermal and photic storage conditions. EJHP Practice 2011;17(5):50:57. 9) Tolerance of Nivestim in patients treated with cytotoxic chemotherapy for cancer in current practice. Kamioner D, Fruehauf S, Maloisel F, Cals L, Lepretre S, Berthou C. Studt design: two long-term observational studies of biosimilar filgrastim Nivestim (Hospira Filgrastim) in the treatment and prevention of chemotherapy-induced neutropenia. BMC Cancer. 2013;16;13(1):547. 10) Hospira Data on File. VISTA Study January 2014. 11) Clinicaltrials.gov. Use of Biosimilar Nivestim to Prevent Chemo-induced Neutropenia. Real Life Study (VISTA). Verified May 2015. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02454530>. Accessed August 2015. 12) Risk Management Plan.

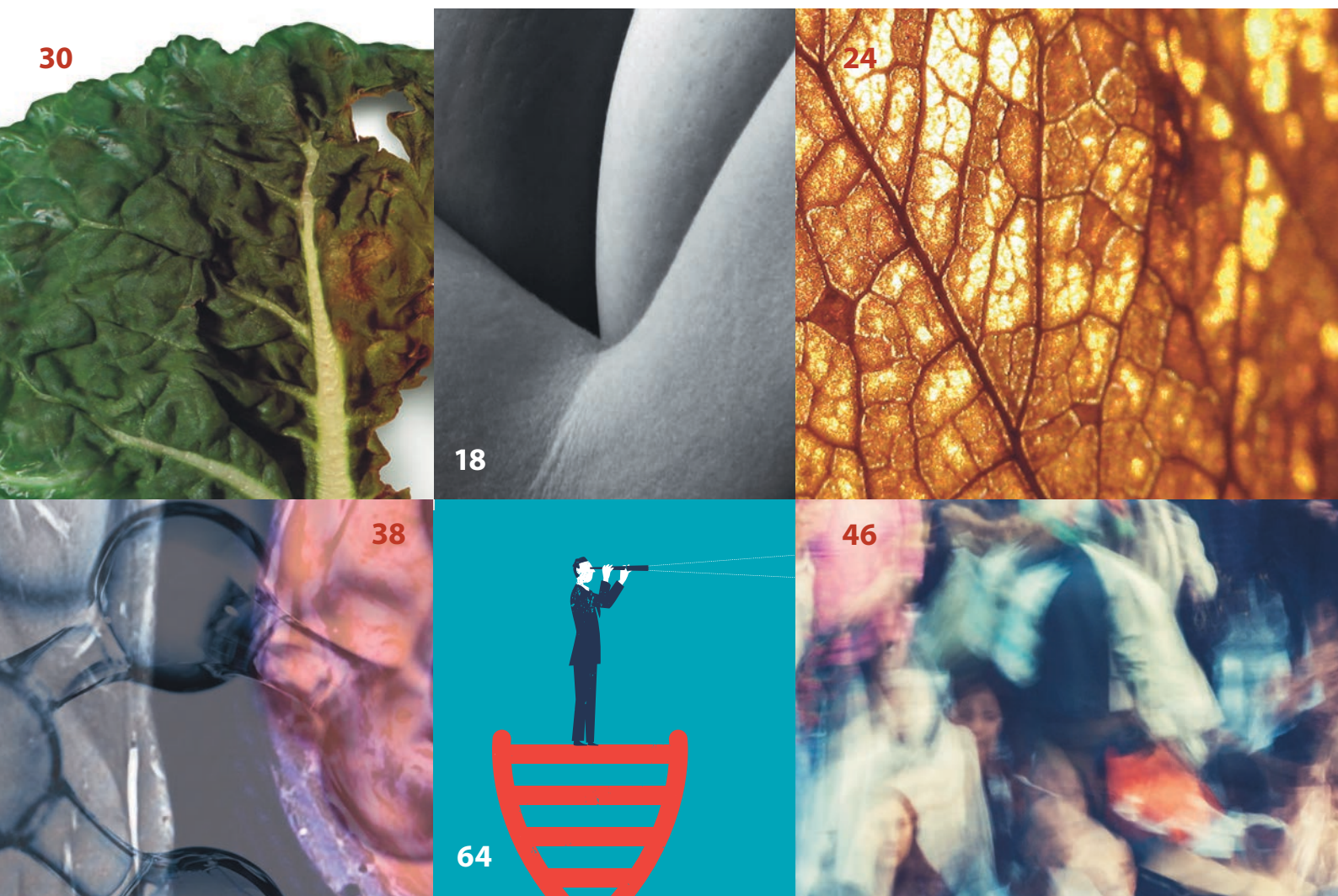
Rapportering av misstänkta biverkningar: Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. www.lakemedelsverket.se.

NIVEAD/SE/APRIL 2016.

Neupogen[®] är ett registrerat varumärke som tillhör Amgen Ltd. Nivestim (logo) är ett varumärke som tillhör Hospira Inc.


a Pfizer company

innehåll



Vårdutveckling

Ny sjuksköterskeledd onkologimottagning 14
Karin Horn och Helene Henriksson

Bröstcancer

Bröstcancerpatienter avbryter sin behandling 18
Aina Johnsson

Referat

Palliativ vård i brytningstid 24
Olav Lindqvist

Gliom

Uppskattad vetenskaplig uppdatering – ny satsning i Lund kan få uppföljare 30
Johan Bengzon

Sarkom

Molekylära analyser inom sarkomdiagnostik 38
Charles Walther

Barncancer

Ögonmotorik avslöjar skador på nervsystemet 46
Per-Anders Fransson, Thomas Wiebe, Måns Magnusson och Lars Hjort

ALL

Nya framgångar med immunterapi vid ALL 52
Anders Nystrand

Kliniska prövningar

Konfidensintervall handlar om precision av skattningar 56
Anna Törner

Forskning

Från akademisk idé till läkemedel 58
Joachim Gullbo

Kliniken i fokus

Ledtider halverade i pilotprojekt med SVF i Västerbotten 64
Fredrik Mårtensson

Utbildning

Inbjudan Immuno Oncology Seminar 69
Postgraduatekurs bröstcancer 70

Redaktörens rader 3

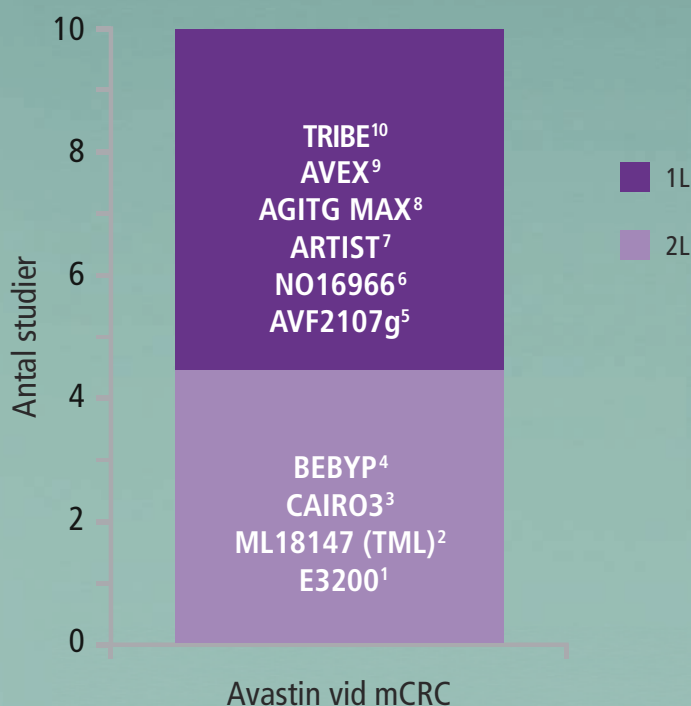
Redaktionsråd 4

Notiser 8



Avastin har väldokumenterad effekt vid spridd kolorektalcancer, mCRC

10 positiva fas III studier påvisar den kliniska nyttan med Avastin vid mCRC.^{1-10*}



Avastin i kombination med kemoterapi förlänger överlevnaden vid spridd kolorektalcancer.^{2,5}

Referenser:

1. Giantonio et al. JCO 2007; 2. Bennouna et al. Lancet Oncol 2013; 3. Simkens et al. The Lancet 2015; 4. Masi et al. Ann Oncol 2015; 5. Hurwitz et al. NEJM 2004; 6. Saltz et al. JCO 2008; 7. Guan et al. Chin J Cancer 2011; 8. Tebbutt et al. JCO 2010; 9. Cunningham D. et al. AVEX Lancet Oncol. 2013; 11:1077-1085; 10. Cremolini et al. Lancet Oncol 2015

* Referens 2,5,10: primär end point Overall Survival (OS). Referens 1,3,4,6-9: primär end point Progression Free Survival (PFS)

Avastin® (bevacizumab), koncentrat till infusionsvätska, lösning 25 mg/ml. Monoklonal antikropp L01XC07, Rx, EF (Senaste produktresumé uppdaterad 2015-10-22) **Indikationer:** Metastaserad kolorektalcancer: i kombination med fluoropyrimidinbaserad kemoterapi. Metastaserad bröstcancer: första linjens behandling i kombination med paklitaxel. Första linjens behandling i kombination med capecitabin till patienter där taxaner eller antracykliner inte anses lämpliga. Inoperabel, metastaserad eller reciderad NSCLC: första linjens behandling i kombination med platinumbaserad kemoterapi. Avancerad och/eller metastaserad njurcellscancer: första linjens behandling i kombination med interferon alfa-2a. Avancerad epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer: primärbehandling i kombination med karboplatin och paklitaxel, eller som behandling efter första återfall av platinumbaserad sjukdom i kombination med karboplatin och gemcitabin för patienter som inte tidigare fått behandling med VEGF-hämmare. Avastin är även godkänt för behandling vid platinumbaserad, reciderande, sjukdom i kombination med paklitaxel, topotecan eller pegylerat liposomalt doxorubicin som fått högst två tidigare kemoterapiregimer, och ingen tidigare behandling med VEGF-hämmare. Kvarvarande, reciderande eller metastaserad cervixcancer: i kombination med paklitaxel och cisplatin alternativt paklitaxel och topotecan till patienter som inte kan få platinumbaserad behandling. **Kontraindikationer:** Graviditet **Varningar och försiktighet:** GI-perforation, fistlar, sår, läkningar, hypertension, proteinuri, tromboemboli, neutropeni, hjärtsufficiens, blödning **Förpackningar:** Koncentrat till infusionsvätska, 100 mg bevacizumab i 4 ml och 400 mg bevacizumab i 16 ml. För priser och fullständig information se www.fass.se, Roche AB, Tel 08-726 1200. SE.AVA.1605.04



AVASTIN®
bevacizumab



Nya sätt att diagnostisera farlig prostatacancer

För att kunna växa och spridas behöver prostatatumörer påverka den omgivande normala vävnaden. Ju farligare tumören är desto mer förändras hela organet.

– Genom att studera den till synes normala prostatavävnaden som omger en tumör har vi upptäckt adaptiva förändringar i vävnaden som markerar närvaron av farliga tumörer på annat ställe i prostata, säger Hani Adamo, som är doktorand vid Institutionen för medicinsk biovetenskap.

Hani Adamos forskning visar att normal prostatavävnad "färgas" av närliggande tumörer och att ett flertal biomarkörer, såsom ett ökat antal makrofager eller tillväxt av blodkärl, skulle kunna förbättra dagens begränsade diagnosmetoder för aggressiv prostatacancer.

– Att diagnosticera prostatacancer, och framför allt att avgöra hur farlig den är, kan i dagsläget beskrivas som att leta efter en nål i en höstack, säger Hani Adamo. Kunskapen om hur normal vävnad påverkas ökar förståelsen av tumörväxt och spridning av prostatacancer. Detta kan förhoppningsvis också leda till nya diagnosmetoder för prostatacancer.

Källa: Umeå universitet

Bosulif i högkostnadsskyddet utan uppföljningsvillkor

Bosulif (bosutinib) för behandling av KML, kronisk myeloisk leukemi, ingår i högkostnadsskyddet utan uppföljningsvillkor från och med den 22 april 2016.

Bosulif är ett läkemedel som används för behandling av vuxna med kronisk myeloisk leukemi och ges till patienter som är Philadelphia-kromosom-positiva (Ph+).

Bosulif beviljades villkorad subvention i oktober 2013. Enligt villkoret skulle företaget skicka in en förnyad hälsoekonomisk analys som inkluderar data från den studie som ska ligga till grund för ett fullständigt marknadsgodkännande och baseras på aktuell och kommande klinisk användning av läkemedlet. Villkoret skulle vara uppfyllt senast den 1 juni 2019.

TLV konstaterar dock att försäljningen av läkemedlet är låg och att de osäkerheter som fanns i det tidigare beslutsunderlaget nu kan accepteras. Därför beslutades att Bosulif ska vara subventionerat och ingå i högkostnadsskyddet utan uppföljningsvillkor.

Källa: TLV

Adcetris ingår nu i högkostnadsskyddet utan uppföljningsvillkor

Adcetris (brentuximab vedotin) för behandling av CD30+ Hodgkins lymfom ingår i högkostnadsskyddet med ett nytt uppföljningsvillkor från och med den 22 april 2016.

Adcetris (brentuximab vedotin) används för behandling av patienter med CD30+ Hodgkins lymfom som fått återfall eller som inte svarar på behandling, som genomgått autolog stamcellstransplantation (transplantation av egna stamceller) eller efter minst två tidigare behandlingar, samt när autolog stamcellstransplantation eller behandling med cellgifter inte är ett alternativ.

Adcetris beviljades begränsad subvention med uppföljningsvillkor i juni 2013. Enligt begränsningen ska Adcetris endast subventioneras som förbehandling av patienter som ska genomgå allogen stamcellstransplantation (transplantation av stamceller från en annan person) om patienten förväntas behöva högst 6 behandlingscykler samt vid monoterapi.

Enligt villkoret skulle företaget senast den 1 juni 2017 komma in med en uppdaterad hälsoekonomisk analys för Adcetris. Analysen skulle inkludera data från pågående studier. Analysen skulle baseras på användningsmönstret för Adcetris i Sverige samt klinisk effekt av läkemedlet vid den typen av användning.

TLV konstaterar dock att detta inte längre behövs.

Källa: TLV

Empliciti godkänt vid multipelt myelom hos vuxna patienter som genomgått minst en tidigare behandling

Europeiska kommissionen har godkänt Empliciti (elotuzumab) för behandling av multipelt myelom av vuxna patienter som genomgått minst en tidigare behandling.

Empliciti är den första och enda immunstimulerande anti-kroppen för behandling av multipelt myelom som har blivit godkänd i EU.

En snabbare prövnings- och godkännandeprocess har gjorts, baserat på långtidsdata från ELOQUENT-2-studien som utvärderat Empliciti i kombination med Revlimid (lenalidomid) och dexametason (Rd).

ELOQUENT-2-studien visade att kombinationen med Empliciti ledde till 53 procent relativt förbättrad progressionsfri överlevnad efter tre år jämfört med Rd, 23 procent jämfört med 15 procent.

Källa: Bristol-Myers Squibb



After failure of one 2nd generation TKI move to the 3rd generation:*

Iclusig[®] (ponatinib) ▼ – the most potent BCR-ABL TKI approved¹

Fast response



Median time to MCyR in CP-CML responders: 2.8 months (84 days)^{2,3}

Median time to MMR in CP-CML responders: 5.5 months (168 days)²

Deep response



38 % of CP-CML patients reached MMR² or even deeper response (MR4.5)³

Durable response



87 % of CP-CML responders maintained MCyR at 24 months (Kaplan-Meier estimate)²

* Iclusig is a tyrosine kinase inhibitor (TKI) indicated in adult patients with²

- Chronic phase, accelerated phase, or blast phase chronic myeloid leukaemia (CML)
 - who are resistant to dasatinib or nilotinib
 - who are intolerant to dasatinib or nilotinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate
 - or who have the T315I mutation
- Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia (Ph+ ALL)
 - who are resistant to dasatinib
 - who are intolerant to dasatinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate
 - or who have the T315I mutation


ICLUSIG[®]
 (ponatinib)

References: 1. Baccarani M, Soverini S, De Benedittis C. Molecular monitoring and mutations in chronic myeloid leukemia: how to get the most out of your tyrosine kinase inhibitor. American Society of Clinical Oncology Educational Book 2014;167-175. 2. Iclusig (ponatinib). Iclusig latest Summary of Product Characteristics. ARIAD Pharma Ltd. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002695/WC500145646.pdf Accessed April, 2015. 3. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med 2013;369:1783-96.

Iclusig (ponatinib) 15 mg, och 45 mg filmdragerade tabletter. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Rx. F. ATC-kod: L01XE24. Indicerat för vuxna patienter med kronisk myeloisk leukemi (KML) i kronisk fas, accelererad fas eller blastkris som är resistent mot dasatinib eller nilotinib; som är intoleranta mot dasatinib eller nilotinib och för vilka påföljande behandling med imatinib inte är kliniskt lämplig; eller som har T315I-mutation; samt för vuxna patienter med Philadelphia-kromosompositiv akut lymfatisk leukemi (Ph+ ALL) som är resistent mot dasatinib; som är intoleranta mot dasatinib och för vilka påföljande behandling med imatinib inte är kliniskt lämplig; eller som har T315I-mutation. **Varningar & försiktighet:** Ska sättas in av läkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av patienter med leukemi. Innan behandling med ponatinib inleds ska patientens kardiovaskulära status bedömas, inklusive sjukdomshistoria och kroppsundersökning, och kardiovaskulära riskfaktorer ska hanteras aktivt. Kardiovaskulär status ska även fortsättningsvis övervakas och medicinsk och stödjande behandling för sjukdomstillstånd med en kardiovaskulär risk ska optimeras under behandling med ponatinib. Komplet blodstatus, kardiovaskulär status, leverfunktion och serumlipas bör kontrolleras och hanteras enligt SPC. Associeras med svår myelosuppression, kardiovaskulära biverkningar, pankreatit, levertoxicitet och reaktivering av hepatit B. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling och bärare ska övervakas under och efter behandling. Patienter med myokardinfarkt, tidigare revaskularisering eller stroke i anamnesen bör inte behandlas med ponatinib. Överväg att avbryta behandlingen om ett fullständigt hematologiskt svar inte har uppnåtts efter 3 månader. Försiktighet rekommenderas vid bilkörning och användning av maskiner. ARIAD Pharma Ltd, Riverbridge House, Guildford Road, Leatherhead, Surrey KT22 9AD, Storbritannien. Produktresumén uppdaterad 2016-03. Besök www.fass.se för ytterligare information.



Opdivo och Yervoy godkänt i kombination vid malignt melanom

Europeiska kommissionen har godkänt den första och enda kombinationen av två immunonkologiska läkemedel, Bristol-Myers Squibbs Opdivo (nivolumab) i kombination med Yervoy (ipilimumab), för behandling av avancerat malignt melanom.

Opdivo i kombination med Yervoy är nu godkänt för behandling av metastaserande eller inoperabelt malignt melanom hos vuxna patienter, oavsett BRAF-mutation-status. Godkännandet av denna nya kombinationsbehandling för patienter med avancerat malignt melanom visar på potentialen med att rikta behandlingen mot distinkta och kompletterande signalvägar inom immunsystemet.

Godkännandet baseras på data från studien CheckMate-067 som är dubbelblind, randomiserad och den första fas III-studien där behandling med Opdivo i kombination med Yervoy visat en ökning av progressionsfri överlevnad (PFS) och högre objektiv svarsfrekvens (ORR), oavsett BRAF-mutation-status, jämfört med Yervoy som monoterapi.

Källa: Bristol-Myers Squibb

Ätta av tretton nya vårdförlopp igång

Fjorton landsting har redan börjat redovisa patienter som genomgått något av årets nya vårdförlopp. Den sista april fanns det 830 SVF-patienter rapporterade inom åtta av de tretton nya diagnoser där standardiserade vårdförlopp ska införas i år.

Bröstcancer och tjock- och ändtarmscancer är de vårdförlopp som flest landsting kommit igång med.

De standardiserade vårdförloppen ska förkorta tiden från att det finns en välgrundad misstanke om cancer till att den första behandlingen startar. Landstingen redovisar antalet patienter som genomgått ett vårdförlopp till en databas vid SKL, Sveriges Kommuner och Landsting. Av den framgår att Halland, Kronoberg, Skåne och Sörmland under februari och mars rapporterat 537 patienter som genomgått ett standardiserat vårdförlopp för bröstcancer.

Under februari genomgick 47 patienter ett standardiserat vårdförlopp för tjock- och ändtarmscancer i Värmland, Sörmland, Kronoberg och Halland, medan 23 patienter utreddes enligt standardiserat vårdförlopp för lymfom under mars i Västerbotten, Halland och Skåne.

Källa: Regionala cancercentrum i samverkan

Darzalex godkänt för behandling av multipelt myelom

Europeiska Kommissionen har gett Darzalex (daratumumab) villkorat godkännande som monoterapi för vuxna patienter med multipelt myelom och som har fått återfall eller blivit refraktära mot tidigare behandlingar.

Dessa behandlingar ska innefatta en proteasomhämmare samt ett immunmodulerande läkemedel, och patienten ska uppvisa sjukdomsprogress på senast givna behandling för att få behandlas med Darzalex. Darzalex godkändes efter en så kallad accelererad bedömningsprocess, vilken är reserverad för läkemedel som förväntas vara av stor betydelse för allmänheten och som anses vara en terapeutisk innovation.

Darzalex är den första monoklonala antikropp riktad mot CD38 som godkänts i Europa.

Källa: Janssen

Cancerceller blir farligare med hjälp av fett

Man vet numera att inte alla cancerceller är lika aggressiva – de flesta går att oskadliggöra med strålning och cellgifter. Somliga kan dock lyckas överleva, och senare få tumören att tillväxa och sprida sig. Forskare vid Lunds universitet har nu funnit att vissa cancerceller kan samla på sig fett droppar, som verkar göra dem mer aggressiva och ge dem större förmåga att sprida sig.

Det inre av en cancertumör är en ogästvänlig miljö med syrebrist, lågt pH och brist på näringsämnen. De celler som klarar sig där kallas för stressade celler och anses extra aggressiva.

Professor Mattias Beltings forskargrupp publicerar nu nya fynd från ett annat forskningsspår som gruppen arbetat med i flera år. Det handlar om de stressade cellernas likhet med fettceller. (Artikeln är publicerad i Cancer Research.)

– För att överleva i tumören går de stressade cellerna in i en vilofas. Då blir de oåtkomliga för strålning och cellgifter, men kan ändå samla på sig fett droppar. Fettet utgör bränsle för dem, när de senare lämnar vilofasen för att växa till och sprida sig, förklarar Mattias Belting.

Att cellerna i en cancertumör upplever en växling mellan "bättre och sämre tider" har varit känt en tid. Det är i de ur cancer cellernas synvinkel bättre tiderna som canceren kan sprida sig och orsaka återfall i sjukdomen.

Källa: Lunds universitet



OPDIVO® (nivolumab): TVÅ NYA INDIKATIONER!



INDIKATION

OPDIVO som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling



INDIKATION

OPDIVO® är indicerat för behandling av vuxna med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare kemoterapi

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

OPDIVO® (nivolumab) 10 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC17. **Dosering:** 3 mg/kg administrerat intravenöst under 60 minuter varannan vecka. **Indikation:** OPDIVO® som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna med avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom. OPDIVO® är indicerat för behandling av vuxna med lokalt avancerad eller metastaserande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) efter tidigare kemoterapi. OPDIVO® som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna med avancerad njurcellscancer efter tidigare behandling. **Varningar och försiktighet:** OPDIVO® är associerat med immunrelaterade biverkningar. Tidig diagnos av dessa och lämplig behandling är nödvändig för att minimera livshotande komplikationer. Behandling ska initieras och övervakas av

specialistläkare med erfarenhet av cancerbehandling. Patienter bör övervakas kontinuerligt (i minst 5 månader efter sista dosen) då en biverkning av OPDIVO® kan ske när som helst under eller efter avslutad behandling. *Melanom:* Innan behandling av patienter med snabbt progredierande sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO®. *Icke-småcellig lungcancer av icke-skivepiteltyp:* Innan behandling av patienter med sämre prognostiska faktorer och/eller aggressiv sjukdom, ska läkaren överväga den fördröjda effekten av OPDIVO®. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 4 ml eller 10 ml. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: april 2016. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.se



Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.SE APR 2016 1506SE16PR04801

OPDIVO®
(nivolumab)

Kraftig ökning av ovanlig men aggressiv hudcancerform i Sverige

Antalet svenska fall av den ovanliga men snabbväxande och livshotande hudcancerformen Merkelcellskarcinom har fördubblats på 20 år. Det visar en ny studie vid Sahlgrenska akademien.

En av de viktigaste ovanliga formerna av hudcancer är Merkelcellskarcinom. Dessa hudtumörer är snabbväxande och livshotande vilket gör att en mycket tidig diagnos är avgörande.

Forskare vid Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, har studerat samtliga fall av Merkelcellskarcinom rapporterade till Socialstyrelsens Cancerregister mellan 1993 och 2012. Antalet nya fall per 100 000 invånare ökade med mer än 100 procent, från en incidens på 0,23 till 0,49.

– Våra resultat visar att det skett en signifikant ökning. I Sverige diagnostiserades i snitt 24 nya fall av Merkelcellskarcinom per år under perioden 1993-2001. Under perioden 2002 till 2011 steg siffran till 34 fall per år och 2012 upptäcktes 47 nya fall av MCC i Sverige, säger John Paoli, hudläkare och docent vid Sahlgrenska akademien. 97 procent av patienterna hade inga kända metastaser i samband med diagnosen men trots detta hade endast 67,3 procent överlevt fem år efter diagnos. Överlevnaden var avsevärt lägre än den förväntade för övriga befolkningen med samma ålder och kön under denna period.

Källa: Sahlgrenska akademien

Utvidgad indikation för Kyprolis mot myelom

Den europeiska läkemedelsmyndighetens vetenskapliga nämnd CHMP rekommenderar EU-kommissionen att utvidga indikationen för proteasomhämmaren Kyprolis vid myelom, en elakartad cancer i benmärgen.

I Sverige diagnostiseras varje år omkring 600 nya fall av myelom, en obotlig form av cancer som uppstår i benmärgen för att sedan drabba flera organ och funktioner. Sjukdomen kan inte botas, men behandling kan bromsa dess förlopp och livskvaliteten bibehållas under lång tid. Emellertid finns en stor variation ifråga om hur bra en patient svarar på behandlingen och hur länge sjukdomen kan hållas tillbaka. Förr eller senare får så gott som alla patienter återfall och efter hand upphör många att svara på behandling.

Kyprolis (carfilzomib) är en så kallad proteasomhämmare som utövar sin effekt genom att blockera aktiviteten hos tumörcellens proteasomer, ett slags enzymkomplex, och stör på så sätt cellens normala balans. Detta leder i sin tur till en rad effekter, och framförallt att cancerceller slutar att dela sig och genomgår programmerad celdöd, så kallad apoptos.

Rekommendationen grundas på resultat från fas III-studien ENDEAVOR, där Kyprolis i kombination med dexametason visats fördubbla den progressionsfria överlevnaden (18,7 månader) jämfört med den äldre proteasomhämmaren bortezomib + dexametason (9,4 månader).

Källa: Amgen



Regleringen av biobanker ska ses över

Regeringen tillsätter en särskild utredare som ska se över lagstiftningen som reglerar hantering av och information kring humanbiologiskt material, så kallade biobanksprover.

Syftet med utredningen är bland annat att anpassa lagstiftningen så att den underlättar utvecklingen och förbättrar förutsättningarna för användning av prover och uppgifter i svenska biobanker för patientens, hälso- och sjukvårdens och forskningens behov. Samtidigt ska utredaren säkerställa att hanteringen av vävnadsprover vid biobanker och information om dessa prover fortsatt sker med respekt för den enskildes personliga integritet och självbestämmande. Till särskild utredare utses Johanna Adami, rektor vid högskolan på Sophiahemmet och adjungerad professor vid Karolinska Institutet.

En delredovisning ska lämnas senast den 1 maj 2017 och slutredovisas senast den 31 december 2017.

Källa: Socialdepartementet

Öppenhet om ersättningar till sjukvården

I slutet av maj öppnade LIF en webbplats där medlemsföretag öppet rapporterar alla utbetalningar som under 2015 skett till hälso- och sjukvården. Före juni månads utgång skall rapporteringen vara komplett, och många företag har redan rapporterat till portalen.

Bakgrunden är beslutet 2013 av den samlade europeiska läkemedelsbranschens organisation EFPIA om att öka transparensen om företagens samarbete med sjukvården och dess personal – ett samarbete som är helt nödvändigt för forskningen kring läkemedel. I år kommer alla europeiska länder att införa motsvarande redovisningssystem som LIF nu har öppnat.

De summor som respektive läkemedelsföretag nu visar upp är utbetalningar som gjorts till hälso- och sjukvården under förra året. Det handlar framför allt om ersättningar för deltagande i kliniska läkemedelsprövningar, men också om ersättningar till enskilda medarbetare och till vårdenheter och kliniker inom hälso- och sjukvården, samt om sponsring och donationer.

Källa: LIF

För behandling av vuxna patienter med **multipelt myelom**
som har fått minst en tidigare behandling

ACTIVATE

THE IMMUNE SYSTEM¹

LASTING DURABILITY²



Empliciti[®]
(elotuzumab)

¹ Empliciti[®] (elotuzumab) produktresumé, maj 2016.

² Lonial *et al*, N Engl J Med 2015;373:621-31. Responses were durable, particularly in the elotuzumab group (21 months; 95% CI, 18 to 27) versus the control group (17 months; 95% CI, 15 to 19).

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Empliciti[®] (elotuzumab) 300 mg eller 400 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar, ATC-kod: L01XC23. **Dose-ring:** Empliciti[®] ges i behandlingscykler om 28 dagar, i kombination med lenalidomid och dexametason.

- Cykel 1 och 2: Empliciti ges 1 gång i veckan på dag 1, 8, 15 och 22.
- Cykel 3 och följande cykler: Empliciti ges en gång varannan vecka på dag 1 och 15.

Administrering av lenalidomid och dexametason enligt schema i produktresumén. För att förebygga infusionsreaktioner premedicinerar man med dexametason, H1-blockerare, H2-blockerare och paracetamol 45-90 minuter före infusion med Empliciti[®]. **Indikation:** Empliciti[®] i kombination med lenalidomid och dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som har fått minst en tidigare behandlingsregim. **Varningar och försiktighet:** Infusionsreaktioner har rapporterats hos patienter som behandlats med Empliciti[®] och var högre hos patienter som inte premedicerats.

Behandlingen kan behöva sättas ut tillfälligt eller vid mycket svåra reaktioner avslutas helt. Förekomsten av infektioner vid behandling med Empliciti[®] är förhöjd. Patienterna ska övervakas och infektioner ska hanteras med standardbehandling. Behandling ska initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av multipelt myelom. I kliniska prövningar var förekomsten av sekundära primära maligniteter, speciellt solida tumörer och icke-melanom hudcancer, högre hos patienter som behandlats med Empliciti[®] i kombination med lenalidomid och dexametason än för de patienter som inte fick Empliciti[®]. Patienter ska övervakas med avseende på utveckling av sekundära primära maligniteter. **Förpackningar:** 1 injektionsflaska om 300 mg eller 400 mg. **Övrig information:** Rx, EF. För fullständig information, se www.fass.se. Texten är baserad på produktresumé: 11 maj 2016. Se även produktresumén för de läkemedel som används i kombination med Empliciti[®]. Bristol-Myers Squibb AB, Tel. 08-704 71 00, www.bms.se





Ny sjuksköterskeledd onkologmottagning

Två specialistsjuksköterskor inom onkologi har fått i uppdrag att starta upp en sjuksköterskeledd mottagning på Gävle Sjukhus. Syftet är att patienterna ska få snabbare kontakt med vårdpersonal, att tiden till att träffa läkare förkortas och att patienten blir tryggare. Positiva resultat syns redan efter första halvåret. **Helene Henriksson** och **Karin Horn**, sjuksköterskor med specialistinriktning, Region Gävleborg, Division Operation, Onkologisk dagsjukvård Gävle, berättar här om arbetet med den nya mottagningen.

Enligt patientsäkerhetslagen har vårdgivaren ansvar för att personal i verksamheten har rätt kompetens för sina arbetsuppgifter samt att patienter tas om hand på rätt vårdnivå. Det behövs mer resurser till cancervården idag, bland annat i samband med olika standardiserade vårdförlopp som ska inrättas och följas. Antalet cancerfall ökar och fler lever längre med sin sjukdom. Varje år får 58 000 personer en cancerdiagnos i Sverige, varav 65 procent botas^{1, 2}. Resur-

serna vad gäller bemanning har inte ökat i samma takt som patienttillströmningen, vilket gör att trycket på vårdpersonal ökar på mottagningarna. Idag kan ett läkarbesök innefatta en stor del omvårdnadsproblematik vilket kan leda till att patienter med renodlade medicinska problem inte får komma i tid till mottagningen eller får tillräckligt med tid vid besöket, en så kallad undanträngningseffekt.

PROJEKT STARTADES

Den Nationella cancerstrategin uppmanar regionerna att se över sina arbetssätt vad gäller kontinuitet, tillgänglighet och ledtider i cancervården.

Som ett led i detta började ledningen på onkologkliniken i Gävle arbeta fram en plan på hur tillgängligheten för patienterna ska ökas och säkerställa att rätt vård ges på rätt vårdnivå. Tanken på en specialistsjuksköterskeledd mottagning med syfte att styra de patienter som har medicinska behov till läkare, och de med omvårdnadsbehov till sjuksköterska, började växa fram. Fokusgrupper för läkare och sjuksköterskor bildades och en projektplan för ett år arbetades fram.

Projektets syfte och mål är att erbjuda en ökad tillgänglighet för patienterna, bättre kontinuitet, ge en personcentrerad vård, hantera cancerrelaterade komplikationer, frigöra läkartider och avlasta jouren.

Vår förhoppning i projektet var och är att detta sammantaget skulle ge ökad trygghet och bättre livskvalitet hos patienterna.

PATIENTKRITERIER

Projektet riktar sig till patienter med följande problem:

- Sekundärpreventiva åtgärder exempelvis hjälp till rökstopp
- Nutritionsproblem
- Bedömning av svullna ben
- Utslag
- Cytostatika- och strålbehandlingsutlösta biverkningar
- Problem med centrala infarter
- Provtagning
- Samordna kontakter med exempelvis kurator, dietist, fysioterapeut, arbetsterapeut och präst
- Telefonuppföljningar
- Smärtanalys
- Psykosociala uppföljningar när patienten fått tråkigt besked på läkarbesök eller dylikt.

Utifrån patientens aktuella status görs en bedömning på mottagningen om jourläkare måste tillkallas.

SPECIALISTSJUKSKÖTERSKANS ROLL

Specialistsjuksköterskan med onkologisk inriktning är en nyckelperson i det professionella team som arbetar runt personer med cancer. Hen har en tvärvetenskaplig kompetens inom omvårdnad, medicin och beteendevetenskap^{1,3}.

En intern intresseanmälan gällande två sjukskötersketjänster på halvtid utlystes. Kriterierna för dessa var att ha en spe-

cialistutbildning med inriktning på onkologisk vård och/eller mångårig erfarenhet inom onkologi.

Vi som fick projektanställningen har båda vidareutbildning inom onkologisk vård och har arbetat inom onkologi i 17 respektive 18 år. Båda har arbetat på olika enheter inom kliniken såsom på avdelning, mottagning, tidbok och dag-sjukvård.

FRÅN IDÉ TILL VERKLIGHET

Startdatum för öppnandet av specialistsjuksköterskemottagningen sattes till 1 november 2015. Då det oss veterligen inte finns någon annan sjuksköterskeledd mottagning med denna inriktning i Sverige fick vi fria händer att utforma mottagningen enligt projektplanen och inom befintlig budget.

De två första veckorna gick åt till att planera mottagningsarbetet. Vi gjorde allt från att lägga upp egen tidbok, utforma remisser, marknadsföra mottagningen för de övriga enheterna på kliniken, till att möblera mottagningsrummet. Som utvärdering bestämdes att patientenkäter fortlöpande ska delas ut och även nya fokusgruppsintervjuer kommer att genomföras.

"Patienterna får en lättare och snabbare kontaktväg med vården."

PATIENTESEMPEL

Patient under pågående cytostatikabehandling med feber ringer rådgivningen. Hen får en tid direkt till specialistsjuksköterskemottagningen då hen bor i Gävle. När patienten kommer kontrolleras vitalparametrar och prover tas, inklusive blododling. Jouren tillkallas som ordinerar infusion med Ringer Acetat och inom loppet av en timme är patienten inskriven och inlagd på vårdavdelning med antibiotikabehandling. Detta kan sättas i relation till den tid det skulle tagit mellan telefonkontakt och åtgärd om patienten istället gått via hälsocentral eller akutmottagning.

Patient ringer vår rådgivning och är bekymrad över ömmande insticksställe till Piccline. Patienten får komma samma dag för inspektion och åtgärd. Telefonuppföljning dagen efter visar att patienten är besvärsfri. Detta kan jämföras med om patienten gått via sin hälsocentral där man i sin tur i de flesta fall hänvisar till onkologen.

Allogenttransplanterad patient med veckovisa blodprovskontroller samt omläggning av CVK. En långvarig kontakt med patienten som får träffa samma sjuksköterska varje vecka, vilken även bevakar provsvaren i samråd med jourläkare och utför eventuella åtgärder till exempel trombocytinfusioner.

Patient med skelettmetastaserad prostatacancer. Telefonuppföljning avseende smärta efter justering av patientens mediciner på läkarbesök tidigare i veckan. Detta i relation

••• vårdutveckling

till att patienten själv kontaktar vår rådgivning eller att ansvarig läkare avsätter tid till att själv kontakta patienten.

Patient med röntgenverifierad pneumonit relaterat till Gemcitabinbehandling som har påbörjat behandling med kortison dagen innan. Patienten bokas in till specialistsjuksköterskemottagningen för kontroll av vitalparametrar, provtagning samt bedömning av allmäntillstånd. Telefonuppföljning bokas in ytterligare tre dagar senare.

Patient med malignt melanom som på läkarbesök fått besked om recidiv. Telefonuppföljning dagen efter för att höra hur patienten mår och eventuellt förmedla kontakt med kurator eller andra önskade/behövda åtgärder.

SYNLIGA RESULTAT

De fördelar som tydligt framträder efter start av specialistsjuksköterskemottagningen är att patienterna får en lättare och snabbare kontaktväg med vården. De får hjälp samma dag de ringer vilket leder till tryggare patienter. Patienterna följs också upp i större utsträckning via telefon eller återbesök hos sjuksköterska. En positiv bieffekt blir även att jourläkaren och i viss mån även telefonrådgivningssköterskan avlastas. I de enkäter till patienterna som hittills lämnats ut är svaren enbart positiva. Vi är i och för sig i ett väldigt tidigt skede av utvärderingen men det ser ut som att specialistsjuksköterskemottagningen behövs.

Mottagningen är fortfarande under utveckling. Det som närmast håller på att introduceras är att blodtryckskontroller och upptitrering av insatta blodtrycksmediciner hos adjuvanta bröstcancerpatienter som behandlas med Trastuzumab där hypertoni konstaterats, ska skötas på mottagningen. Vi ska även se till att MUGA-undersökningar och EKG utförs enligt planering och bevaka svar på dessa för att sedan rapportera till läkare vid behov. Detta är ett led att i tid upptäcka hypertoni i samband med Trastuzumabbehandling. Därmed minskas risken för hjärtpåverkan och antalet "onödiga" MUGA-undersökningar som i dagsläget rutinmässigt görs var 3:e månad på alla adjuvanta Trastuzumabbehandlade patienter kan dras ner.

Det har kommit förslag på att specialistsjuksköterskemottagningen ska ha en samordnande funktion för nyupptäckta lymfompatienter innan behandlingsstart. Vi har i dagsläget inte löst kontaktsjuksköterskefrågan för samtliga diagnosgrupper, men förslaget är fortfarande enbart på diskussionsstadiet.

REFERENSER

1. De Leeuw & Larsson (2013). Nurse-led follow-up care in cancer; what is known and what is needed. *Supportive Care in Cancer*, 21: 2643-2649

2. Cancerfonden.se

3. Larsson et al. (2007), *European Journal of Oncology Nursing*, 11 (1), 49-59

KARIN HORN OCH HELENE HENRIKSSON, SJUKSKÖTERSKOR
MED SPECIALISTINRIKTNING, REGION GÄVLEBORG,
DIVISION OPERATION, ONKOLOGISK DAGSJUKVÅRD GÄVLE.
KARIN.HORN@REGIONGAVLEBORG.SE,
HELENE.HENRIKSSON@REGIONGAVLEBORG.SE



När multipelt
myelom recidiverar



SVARA

med styrkan* av Kyprolis® (carfilzomib)

**Nästa generation proteasomhämmare,
Kyprolisbaserad behandling (KRd),
visar i ASPIRE-studien:¹**

- **Djupa responser⁺**
 - **Varaktig effekt⁺**
 - **Gynnsam nytta-risk profil⁺**
- Behandlingen kan fortgå tills sjukdomen progredierar eller tills oacceptabel toxicitet^{2**}

Kyprolis® i kombination med lenalidomid och dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling²

Kyprolis® (carfilzomib) R_x, EF, ATC: L01XX45. 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning. Indikation: Kyprolis® i kombination med lenalidomid och dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling. För fullständig information vid förskrivning samt produktresumé, Amgen november 2015, www.fass.se

Referens: 1) Stewart AK et al. N Engl J Med 2015;372:142–152

2) Kyprolis® (carfilzomib) Produktresumé, Amgen november 2015, www.fass.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning

*Signifikant förbättring i median progressionsfri överlevnad med KRd.¹

¹ASPIRE-studien visade att nästan 1 av 3 patienter uppnådde CR (32 % med KRd vs 9 % med Rd; deskriptivt P<0,001). Median PFS var mer än 2 år för KRd (26,3 månader vs 17,6 för Rd; P = 0,0001). Andel patienter som avbröt behandlingen pga biverkningar var likvärdiga i KRd och Rd-armen (15,3 % vs 17,7 %)¹

²Behandling med KRd i mer än 18 cykler bör grundas på en individuell bedömning av nytta mot eventuell risk för patienten med fortsatt behandling (begränsad data avseende tolerabilitet och toxicitet efter 18 cykler)²

AMGEN®

Gustav III:s Boulevard 54, 169 27 Solna, www.amgen.se
NB-PS-CARF-1115-118634f(1)

Kyprolis®
(carfilzomib)

BRÖSTCANCERPATIENTER

Följsamheten till anti-hormonell behandling vid bröstcancer är låg. En pilotstudie där man studerat varför kvinnor slutar med behandlingen och hur man kan stödja dem att fortsätta är nyss slutförd. **Aina Johnsson**, med.dr, socionom, Kuratorskliniken och Onkologkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm, är en av initiativtagarna till studien.

Bröstcancer är den vanligaste cancerformen bland kvinnor i Sverige. För år 2014 rapporterades 9 730 nya fall med kvinnlig bröstcancer, vilket motsvarar en tredjedel av alla cancerfall hos kvinnor¹. Under de senaste 40 åren, har den åldersjusterade incidensen fördubblats¹. Även om förekomsten har ökat, har fem-årsöverlevnaden förbättrats¹. Detta beror på förbättrad diagnostik och effektivare onkologiska behandlingar i form av kemoterapi, anti-hormonell behandling, strålbehandling och i förekommande fall målsökande behandling. Adjuvant anti-hormonbehandling, såsom tamoxifen och aromatshämmare, minskar risken för återfall i bröstcancer med 41 procent och den cancerspecifika dödligheten med 31 procent². ATLAS-studien visade att fortsatt behandling med tamoxifen i tio år i stället för att stanna vid fem år, gav en ytterligare minskning av återfall i bröstcancersjukdomen och förlängde överlevnaden³.

Trots de uppenbara hälsovinster som fullföljer inte alla patienterna den anti-hormonella bröstcancerbehandlingen. Flera studier har visat att följsamheten till behandlingen kan var så låg som 50 procent. En retrospektiv studie av svenska kvinnor med bröstcancer visade att cirka 30 procent hade avbrutit den anti-hormonella terapin vid treårs uppföljning efter att behandlingen påbörjats,

”Trots de uppenbara hälsovinster som fullföljer inte alla patienterna den anti-hormonella bröstcancerbehandlingen.”

varav hälften av dessa hade avbrutit behandlingen under det första året⁴.

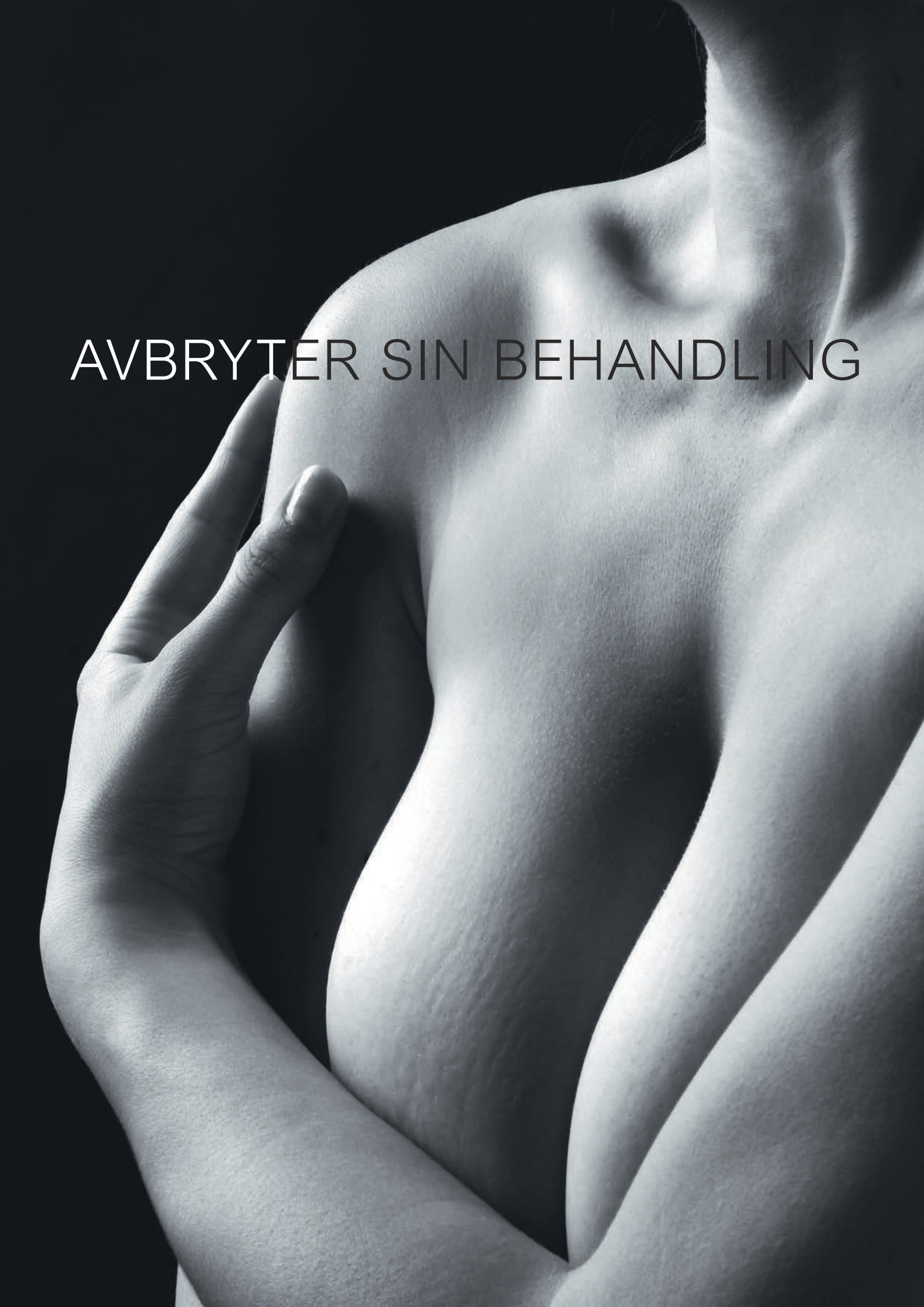
I studier finns beskrivet hur demografiska, socioekonomiska, psykosociala, hälso- och behandlingsrelaterade faktorer tycks påverka patientens följsamhet till ordinerad behandling. Vilka biverkningar som patienten upplever och omfattningen av desamma har också stor betydelse för följsamheten. Om fördelarna med behandlingen inte är helt uppenbara för patienten så är detta en väsentlig riskfaktor för att behandlingen inte kommer att fullföljas⁵. För att uppnå långsiktig följsamhet är det viktigt att sjukvården ger patienterna noggrann information angående den anti-hormonella terapin och gör dem delaktiga i beslutet kring behandling⁶.

FÖLJSAMHETSPROJEKT

En forskargrupp bestående av överläkarna Anna von Wachenfeldt och Elisabet Lidbrink samt socionom Aina Johnsson samtliga verksamma vid Karolinska Universitetssjukhuset beslöt att titta

närmare på vad som kan göras för att förbättra följsamheten. Vi utgick från definitionen i WHO adherence projekt från år 2003. I detta projekt definieras adherence som “The extent to which a person’s behaviour – taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes, corresponds with agreed recommendation from a health care provider”⁷. Att inte vara följsam innebär med denna definition att patienten inte följer ordinationer och instruktioner för hur man ska ta medicinen, till exempel att patienten missar doser eller att medicinen tas vid fel tid eller i fel kvantitet. Under tiden som vårt följsamhetsprojekt har pågått har vi i olika konstellationer samverkat med andra forskare. De nu genomförda projekten är att betrakta som pilotprojekt och kommer att följas upp i form av såväl registerstudier som olika former av interventionsstudier. Studierna har finansierats av Bröstcancerfonden.

I det inledande projektet, “Short - And Long - Term Effects of Breast Can-

A high-contrast, black and white photograph of a person's bare back and shoulder. The lighting is dramatic, coming from the side, which highlights the contours of the skin and creates deep shadows. A hand is visible on the left side of the frame, with fingers gently touching the person's right shoulder. The overall mood is intimate and contemplative.

AVBRYTER SIN BEHANDLING

cer Diagnosis and Adjuvant Endocrine Treatment on Life Satisfaction” undersöktes hur livstillfredsställelsen påverkades av den adjuvanta antihormonella bröstcancerbehandlingen, om livstillfredsställelsen förändrats över tid och om det fanns några skillnader i livstillfredsställelse mellan dem som upplevde biverkningar från behandling och de som inte gjorde det. Kvinnor som ordinerats en adjuvant antihormonell behandling efter en bröstcanceroperation rekryterades från november 2002 till augusti 2004 (n = 68). Kvinnorna rekryterades i direkt anslutning till att behandlingen ordinerades. De fick besvara frågor angående sin livstillfredsställelse vid inkluderingen, under behandlingen, och två år efter avslutad behandling. Det generiska, icke sjukdomsspecifika frågeformuläret LiSat-11 användes. En genomgång av journalförda biverkningar genomfördes också. Jämförelser med fokus på livstillfredsställelse mellan patienter med och utan biverkningar gjordes. Studien gav som resultat att 42 patienter (61,8 %) i studiegruppen hade muskuloskeletala symtom noterade i sina journaler, 48 patienter (70,6 %) hade journalförda klimakteriebesvär och 40 kvinnor (58,5 %) hade journalförda psykiska symtom. Vid inkludering respektive under behandling rapporterade studiegruppen lägre skattad livstillfredsställelse i de flesta områden jämfört med den normativa svenska befolkningen. Vid uppföljning skattade studiegruppen fortfarande lägre livstillfredsställelse inom områdena sexliv, parrelation, somatisk och psykisk hälsa jämfört med den normativa befolkningen. Livstillfredsställelsen vid uppföljningen var i jämförelse med vid inkluderingen lägre inom områdena sexualliv och parrelation. Inom andra områden observerades en förbättring när livstillfredsställelse vid uppföljning jämfördes med livstillfredsställelsen vid inkludering. Patienter med rapporterade biverkningar skattade lägre livstillfredsställelse i de flesta områden jämfört med dem som inte upplevde några biverkningar.

Den viktigaste slutsatsen från denna studie var att patienter med bröstcancer som får antihormonell behandling skattar sin livstillfredsställelse lägre i de flesta områden jämfört med den normativa befolkningen redan vid inklude-

ringen. Under behandlingen försämrades livstillfredsställelse ytterligare, men patienterna återhämtade sig inom de flesta områden efter att behandlingen hade avslutats. Värt att notera är försämringen av sexualliv och parförhållande vid uppföljningen jämfört med när behandlingen påbörjades. Denna studie indikerar att de långsiktiga effekterna av antihormonell bröstcancerbehandling behöver bli föremål för fortsatt forskning med särskilt fokus på frågor som rör sexuallivet och relationer⁸.

”Det är viktigt att den forskning som nu bedrivs kring följsamhet till ordinerad antihormonell bröstcancerbehandling utvecklas.”

METODER ATT FULLFÖLJA BEHANDLING

Nästa studie ”Bodily changes and coping strategies due to adjuvant antihormonal breast cancer therapy” genomfördes i syfte att hitta metoder för att stödja kvinnor att fullfölja sin behandling genom att belysa hur kvinnorna upplevde biverkningarna av behandlingen och hur de agerade och reflekterade över frågor som berörde fysisk aktivitet och rehabilitering. Studien omfattade tolv kvinnor från två fokusgruppintervjuer. De inspelade intervjuerna analyserades med kvalitativ innehållsanalys med en induktiv ansats. Analysen visade att kvinnorna kände sig alienerade från sin kropp, som de ansåg hade åldrats väsentligt. Kvinnorna rapporterade symtom från leder och muskler, såsom smärta, värk och stelhet och muskelkramp. De rapporterade också trötthet och klimakteriebesvär. De kroppsliga förändringar var stora hinder när de försökte leva och arbeta som tidigare. Kvinnorna upplevde att de hade fått otillräcklig information om den antihormonella behandlingen och dess biverkningar. De kände också att de saknade stöd från vårdgivarna i hur de skulle handskas med symtomen. Kvinnorna upplevde också att det fanns stora problem med att komma igång med fysisk aktivitet.

Sammanfattningsvis upplevde kvinnorna en försämrad tillit till sina kroppar. När kvinnorna väl erbjuds rehabilitering i form av fysisk aktivitet, upplevde de detta som positivt ur flera aspekter⁹.

INFORMATIONEN INFÖR BEHANDLINGEN

Syftet med den tredje studien ”Breast Cancer Patients’ Experiences and Reflections Regarding Information about Adjuvant Endocrine Therapy and its Side Effects - A Focus Group Study ” var att

studera hur kvinnor som genomgår adjuvant antihormonell bröstcancerbehandling upplevt informationen och kommunikationen om behandlingen och dess biverkningar. Denna fokusgruppstudie var ett samarbetsprojekt mellan Onkologkliniken i Stockholm och Sunderby sjukhus i Norrbotten. Sammanlagt 46 kvinnor deltog, 33 från Stockholm län och 13 från Norrbottens län. Åtta fokusgruppintervjuer genomfördes. De inspelade intervjuerna analyserades med hjälp av kvalitativ innehållsanalys med en induktiv ansats. I Stockholms län uppgav kvinnorna att de viktigaste informationskällorna var patientorganisationen, vårdgivare, Internet och andra medier samt vänner. I Norrbottens län var vårdgivarna den mest frekvent rapporterade informationskällan. De flesta av kvinnorna litade på sin läkare och förstod att det var viktigt att fullfölja behandlingen. Ett flertal kvinnor hade inte till fullo förstått varför de hade ordinerats den adjuvanta antihormonella terapin. Många kvinnor uppgav att anledningen till detta var att de vid ordinationstillfället fortfarande varit i chock och därför fanns det en psykisk spärr mot att ta in information eller så var de oemottagliga för information av andra skäl. Några kvinnor uppgav att de hade hört eller läst uppgifter på Internet

Xofigo® är ett alfa-partikelemitterande läkemedel som är avsett för behandling av vuxna med **kastrationsresistent prostatacancer (CRPC)** med symtomatiska skelettmetastaser och inga kända visceral metastaser.



Skelettmetastaser?^{1,2}

I **ALSYMPCA** hade patienterna ≥ 2 skelettmetastaser. Positiva lymfkörtlar < 3 cm i diameter (korta axeln) var tillåtna. Kända visceral metastaser var exklusionskriterium.



Första tecknen på symtom?^{1,2}

I **ALSYMPCA** definierades symtom som regelbunden användning av analgetika eller behov av extern strålbehandling (EBRT)^a.

Användning av analgetika vid inklusion (för Xofigo-patienterna): 42 % använde smärtstillande motsvarande paracetamol eller NSAID-preparat, 57 % använde opioider.

Överväg **Xofigo®** för att förlänga överlevnaden^{1,b}

ALSYMPCA vanligaste biverkningar:

De vanligaste biverkningarna som observerades hos patienter som fick Xofigo vs. placebo var diarré (25 % vs. 15 %), illamående (36 % vs. 35 %), kräkning (18 % vs. 14 %) och trombocytopeni (12 % vs. 6 %).^{1,2}

NLT:s rekommendation

NLT-gruppen rekommenderar landstingen att: överväga behandling med Xofigo till patienter med symptomgivande metastasbörda i skelettet.³

a. Extern strålbehandling riktad mot smärtande skelettmetastaser.
b. Vid kastrationsresistent prostatacancer.

Xofigo (radium Ra-223-diklorid) 1100 kBq/ml injektionsvätska, lösning. För intravenös användning. **Rx, EF, V10XX03. Indikation:** Behandling av vuxna med kastrationsresistent prostatacancer med symtomatiska skelettmetastaser och inga kända visceral metastaser. **Farmakoterapeutisk grupp:** V10XX03, radiofarmaceutiska terapeutika, diverse. **Varning och försiktighet:** Diarré, illamående och kräkningar. Xofigo kan ge benmargssuppression med trombocytopeni och neutropeni varför blodstatus måste kontrolleras före behandling. Radiofarmaka ska endast tas emot, användas och administreras av behörig personal i ändamålsenliga lokaler. Administrering av radiofarmaka kan utgöra en risk för andra personer på grund av extern strålning eller kontamination från spill ur urin, feces, uppkastningar. Med tanke på de potentiella effekter på sper-

matogenesen som är förknippade med strålning, bör män rådas att använda effektiva preventivmetoder under och upp till 6 månader efter behandling med Xofigo. **Kontraindikationer:** Det finns inga kända kontraindikationer till behandling med Xofigo. **Kontaktuppgifter:** Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tel: 08-580 223 00. **Datum för senaste översyn av SPC:** April 2016. Före föreskrivning vänligen läs produktresumé på fass.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket.

L.SE.MKT.03.2016.2135

Referenser: 1. Xofigo® (Radium-223) solution for injection produktresumé (SPC). April 2016. 2. C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich et al. *Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer*. N Eng J Med 2013;369(3):213–23. 3. NLT-gruppens yttrande till landstingen gällande Xofigo® (Radium-223): [www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Radium-223-\(Xofigo\)-140828_2.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Radium-223-(Xofigo)-140828_2.pdf)



Bayer

Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00.

Xofigo®
radium Ra 223 dichloride
SOLUTION FOR INJECTION

eller i andra medier som gjorde att de ifrågasatte behandlingen. Den information som kvinnorna upplevde att de hade fått om eventuella biverkningar av behandlingen skilde sig mellan regionerna både om hur och när de hade fått informationen. I båda regionerna, rapporterade kvinnorna upplevda informationsluckor³.

Den fjärde delstudien som är en longitudinell kohortstudie är nu föremål för analys. (n=81). I denna studie har vi gjort en långtidsuppföljning av hur såväl olika sociodemografiska och hälsorelaterade variabler styr följsamheten till den antihormonella behandlingen. Vi har även tittat på hur följsamheten påverkades av upplevd livstillfredsställelse. Vi kunde då bland annat konstatera att hur tillfredsställda patienterna var med sina relationer har betydelse för följsamheten. Ett visst mått av oro föreföll också ha en positiv inverkan på följsamheten.

former av interventionsstudier. Utveckling av rehabiliteringsprogram där fysisk aktivitet och rådgivning kring fysisk aktivitet är ett väsentligt inslag skulle kunna vara exempel på en sådan interventionsstudie.

Det är viktigt att uppmärksamma frågor som rör följsamhet till de antihormonella behandlingarna både ur ett individperspektiv och ur ett samhällsperspektiv. Ur individens perspektiv innebär en minskad frekvens av återfall och en förbättrad överlevnad en minskning i mänskligt lidande såväl fysiskt som psykiskt. Ur ett samhällsperspektiv innebär varje förhindrat recidiv en besparing i såväl direkta sjukvårdskostnader som i förekommande fall kostnader för sjukskrivning och rehabilitering. Återfall i bröstcancer innebär också indirekta kostnader i form av det bortfall av produktion av varor och tjänster som blir resultatet av sjukskrivning, förtids-

3. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen .

4. Wigertz, A., Ahlgren, J., Holmqvist, M., Fornander, T., Adolfsson, J., Lindman, H., et al. (2012). Adherence and discontinuation of adjuvant anti-hormonal therapy in breast cancer patients: a population-based study. *Breast cancer research and treatment*, 133(1), 367-373.

5. Stjärnfeldt J, Von Wachenfeldt A, Lidbrink E, Bordas P, Ahman J, Johnsson A. (2015) Breast Cancer Patients' Experiences and Reflections Regarding Information about Adjuvant Endocrine Therapy and its Side-Effects - A Focus Group Study. *SOJ Nur Health Care* 1(1): 1-8.

6. Wengstrom, Y. (2008a). Are women with breast cancer receiving sufficient education and information about their treatment? *Nature clinical practice. Oncology*, 5(2), 62-63. doi: 10.1038/ncponc1020

7. <http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherencerep.pdf>

8. Skördåker A, von Wachenfeldt A, Lidbrink E, Stjärnfeldt J, Johnsson A, Short- And Long-Term Effects of Breast Cancer Diagnosis and Adjuvant Endocrine Treatment on Life Satisfaction. *American Research Journal of Nursing*. Volume 1, Issue 3, 2015

9. Uttermalm, A-C, von Wachenfeldt A, Lidbrink, E, Johnsson, A Bodily changes and coping strategies due to adjuvant anti-hormonal breast cancer therapy. *Accepted for publication in American Research Journal of Nursing* 2016.

"Informationen och kommunikationen kring den antihormonella behandlingen behöver förbättrats."

FLER STUDIER OM FÖLJSAMHET BEHÖVS

De slutsatser vi drar av de nu genomförda studierna är att informationen och kommunikationen kring den antihormonella behandlingen behöver förbättrats. Särskilt uppmärksamhet behöver ägnas åt att säkerställa att patienten har kunnat ta till sig information genom att denna har getts på rätt sätt vid rätt tidpunkt. Det är också viktigt för vården att vara medveten om vilken betydelse den mytbildning som sker via Internet och andra medier har för patientens förståelse av betydelsen av den antihormonella behandlingen. Den onkologiska vården behöver också genomföra olika

pension och förtida död. Därför är det viktigt att den forskning som nu bedrivs av olika forskningsgrupper kring följsamhet till ordinerad antihormonell bröstcancerbehandling utvecklas.

REFERENSER:

1. Cancerincidens i Sverige 2014. Nya diagnostiserade cancerfall år 2014 Socialstyrelsen. (2015) Tillgänglig via: <http://www.socialstyrelsen.se>.

2. Early BC Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early BC on recurrence and 15- year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.

AINA JOHNSSON, MED.DR, SOCIONOM, KURATORSKLINIKEN OCH ONKOLOGKLINIKEN KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET STOCKHOLM. AINA.JOHNSSON@KAROLINSKA.SE



Det handlar om tid.



Vargatef® (nintedanib) är en oral trippel angiokinashämmare som i kombination med docetaxel ger en överlevnad på 12,6 månader i andra linjens behandling av adenocarcinom*¹.

Indikation: I kombination med docetaxel för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad, metastaserande eller lokalt recidiverande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med en tumörhistologi av typen adenocarcinom, efter första linjens kemoterapi.

*Jämfört med 10,3 månader för docetaxel i monoterapi.



Referens: 1. Reck M et al. Lancet Oncol 2014;15:143–55.

Vargatef® (nintedanib), 100 mg och 150 mg, mjuka kapslar. Cytotoxiskt medel, Proteinkinashämmare. Rx, F. **Indikation:** Vargatef är indicerat i kombination med docetaxel för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad, metastaserande eller lokalt recidiverande icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med en tumörhistologi av typen adenocarcinom, efter första linjens kemoterapi. **Varningar och försiktighet:** Vargatef är kontraindicerat vid jordnötsallergi och sojaprodukter. Diarré, illamående och kräkning var den vanligaste rapporterade gastrointestinala biverkningen, varför noggrann monitorering och behandling är viktigt. Administrering av nintedanib var förenad med en stegring av leverenzymerna (ALAT, ASAT, ALP) eller bilirubin, med en potentiellt högre risk för kvinnliga patienter. Datum för senaste översyn av produktresumén: 2015-03-10. För ytterligare information se www.fass.se. Boehringer Ingelheim Sverige AB 08-721 21 00.



Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.



**Boehringer
Ingelheim**

Boehringer Ingelheim AB, Box 47608, 117 94 Stockholm,
Tel: 08-721 21 00, Fax: 08-710 98 84,
www.boehringer-ingelheim.se

Palliativ vård i

OVANLIG KONFERENSSTART

Inger Fridegren, ordförande i Nationella Rådet för Palliativ Vård, som var en av arrangörerna hälsade oss välkomna. Hon introducerade tämligen omgående "konferenssappen" som arrangörerna hade låtit utveckla specifikt för konferensen. Istället för att släpa på en tung konferens katalog behövde jag bara min telefon. All konferensinformation fanns tillgänglig i appen som förutsatte att deltagarna hade en smartphone eller surfplatta, vilket de flesta hade.

Förutom program och kartor gav appen också möjlighet till kommunikation. Frågor kunde ställas till föreläsarna under pågående session.

I appen fanns en enkät som Inger Fridegren ville att vi skulle svara på. Den inledande frågan i enkäten var: *Har du någon gång tänkt på din egen död?*

Ett mycket bra sätt att starta konferensen, frågan satte perspektiv på det vi arbetar med. Det handlar inte om ett vi som personal – och ett dem som patienter och närstående. Vi



*"Allt från litterära
perspektiv till yoga
och musik i palliativ
vård."*

Den 4:e Nationella Konferensen i Palliativ Vård ägde nyligen rum i Malmö. Programmet var välfyllt och innehållsrikt. Det mesta från yoga och musik till farmakologisk symtomlindring och hur patienterna kan få lindring vid "total smärta" togs upp i seminarierna. På plats var **Olav Lindqvist**, leg. sjuksköterska, med.dr., universitetslektor vid institutionen för omvårdnad, Umeå universitet, projektledare och forskare vid institutionen för Lärande, Informatik, Management och Etik, Karolinska Institutet.

brvtningsid

är alla döende. Tyvärr finns i skrivande stund inte något resultat från enkätundersökningen, men hittills har mer än 300 personer svarat och resultatet kommer att redovisas i nästa nummer av Palliativ vård – Tidskriften för palliativ vård i Sverige (<http://www.nrpv.se/feature/svensk-palliativ-tidskrift/>).

Bakgrunden till det valda konferenstemat var att mycket har hänt inom den palliativa vården under de senaste åren.

Ordförande för konferensens organisationskommittén Carl Johan Fürst gav några exempel på detta; *Nationellt vårdprogram för palliativ vård 2012-2014* (revideras för närvarande), Socialstyrelsens *Nationellt kunskapsstöd för god palliativ vård i livets slutskede* (2013), utvecklingen av kvalitetsregistret Svenska Palliativregistret. Han fortsatte med att kommentera att utvecklingen innebär att kommuner, landsting och andra vårdgivare kommer att ställa högre krav och förväntningar på den



Under både konferensdagarna inleddes det omfattande programmet med en plenarföreläsning som fyllde lokalen till sista plats.

specialiserade palliativa vården. Som ett exempel nämnde han utbildningarna för den nya tilläggsspecialiteten i palliativ medicin för läkare som ska genomföras över hela landet.

Programmet var välfyllt. Båda dagarna inleddes med en plenarföreläsning, därefter var det sex parallella seminarier, sessioner eller patientdiskussioner. En hel del att välja på således, och tyvärr ännu fler aktiviteter att välja bort.

Jag ska här ge några exempel ur innehållet som jag tycker var extra spännande. Jag har försökt plocka några russin ur kakan.

"Frivilliginsatser, som nog är fler än vi anar, synliggjordes och diskuterades."

TOTAL SMÄRTA

Delar av innehållet är förväntat vid en dylik konferens, men inte mindre intressant eller viktigt för det. Exempelvis: *Total smärta eller totalt lugn inför döden?* med Peter Strang, professor i palliativ medicin, Stockholm, Marit Karlsson, överläkare, Linköping, Anna Milberg överläkare, Norrköping/Linköping.

De utgick från begreppet "total pain – total smärta" som introducerades av Cicely Saunders. Saunders är en förgrundsge- stalt inom den palliativa vården och grundare av det första moderna hospicet i England 1967. Hon menade att den to- tala smärtan i livets slutskede har både fysiska, psykiska, so- ciala och existentiella dimensioner.

Vid sessionen diskuterades detta utifrån olika patientfall, bland annat med frågan om vi som personal kan hjälpa per- soner med total smärta så att de känner ett större lugn och kanske till och med en försoning med det som händer?

Redan här kom "konferensappen" till användning genom att åhörarna via den kunde kommentera och ställa frågor till föreläsarna.

FARMAKOLOGISK SYMPTOMLINDRING

På temat farmakologisk symtomlindring presenterade Gu- nilla Lundquist, överläkare i Ludvika och Staffan Lundström, överläkare i Stockholm: *"Kloka listan" i palliativ vård – finns den? Vilka läkemedel bör vara tio i topp i Sverige?* De redovisade en alldeles färsk svensk enkätundersökning där drygt 500 läkare och sjuksköterskor inom allmän och specialiserad pal- liativ vård tillfrågats om vad de anser vara de viktigaste sym- tomen och läkemedlen vid palliativ vård i livets slutskede. De fem läkemedel som toppade listan och angivna symtom för respektive läkemedel var:

- Midazolam (oro/ångest, seder, rastlöshet, kramper, döds- ångest, förvirring, andnöd, delirium, muskelavslappning)



Den fjärde Nationella Konferensen i Palliativ Vård hölls i år i Malmö och samlade deltagare från hela landet. Mellan programpunkterna passade många på att prata med kollegor och byta erfarenheter.

- Robinul/Glykopyrron (rossel, andnöd, slembesvär, koliksmärtor, hypersalivation, sekretionshämmande)
- Morfin (smärta, andnöd, ångest, hosta)
- Haldol/Haloperidol (illamående/kräkningar, oro/ångest, konfusion, delirium/hallucinationer)
- Furosemid (lungödem/svikt, ödem, urvätskning, rosslingar)

Ett resultat som överensstämmer med nationella och internationella rekommendationer, men som också visar på behovet av fortsatta studier kring användningen av dessa i klinisk praxis.

Bland det som både är viktigt och samtidigt visar på bredden av konferensen var sessioner om barn som patienter och närstående, ledarskap, multisjuklighet och fokus på andra diagnoser än cancersjukdomar. Även sessioner om den nationella vårdplanen för palliativ vård och om den efterlängtnade uppdateringen av Nationellt vårdprogram för palliativ vård 2012-2014 fanns med.

DET MINDRE VÄNTADE

Det fanns också en del oväntade inslag. Allt från litterära perspektiv till yoga och musik i palliativ vård. Ett par exempel: Karin Hammarberg, sjuksköterska och tidigare verksamhetschef/vd på Axlagårdens hospice i Umeå, var moderator för seminariet *Volontärer – en obetalbar resurs i den palliativa vården*.

Ett mycket intressant ämne i förändring, är vi i en brytnings-tid? funderar undertecknad. Det talas inte så mycket om frivilliginsatser i den palliativa vården i Sverige, förutom kanske inom hospiceverksamheter. Internationellt är det på många håll en ekonomisk nödvändighet med volontärer för att kunna bedriva palliativ vård. Detta blev ett intressant seminarium där en viktig fråga lyftes och frivilliginsatser, som nog är fler än vi anar, synliggjordes och diskuterades.

Seminarieret *Om vikten av ord och begrepp – Spelar det någon roll hur vi pratar inom palliativ vård?* hölls av Lars Sandman, professor i vårdetik, Borås. Där problematiserades ord- och begreppsanvändning i den "palliativa vardagen" med frågor som: "Vad ska vi kalla den person vi vårdar? Ska vi prata om döden? Ska vi använda de "stora" orden inom palliativ vård till exempel värdig död? Och hur lämpligt är exempelvis begreppet brytpunktssamtal?" Många spännande frågor togs upp.

EGNA INSATSER

Jag var också engagerad i två egna aktiva insatser. Det ena var en så kallad Journal Club med Inger Benkel, socionom/kurator, Göteborg, Ulrika Olsson Möller, fysioterapeut, Lund, jag och med Anna Milberg, överläkare, Norrköping/Linköping, som moderator. Vi presenterade och diskuterade var sin forskningsartikel om fatigue relaterat till palliativ vård. Artikeln hade vi valt utifrån vårt professionsperspektiv, socialt, fysioterapeutiskt, omvårdnadsmässigt och medicinskt. Efter korta presentationer inbjöds seminariedeltagarna till ett sam-

tal. Det var en liten men aktiv skara på cirka 35 personer som deltog. De representerade olika yrken och samtalet blev mycket engagerat, med många goda exempel och erfarenheter från den kliniska vardagen.

Att använda vetenskaplig forskning som underlag för klinisk verksamhet och samtidigt få olika yrkesgruppers perspektiv, var ett nytt koncept på denna konferens.

Det andra seminariet hade titeln: *Hur inkluderas allmänheten i hälsofrämjande palliativ vård?* Carol Tishelman, professor i innovativ vård och omsorg i Stockholm, var moderator för sessionen. Vi presenterade olika delar av forskningsprogrammet DöBra (som Carol och jag är ansvariga för). Den övriga forskargruppen bestod av Malin Henriksson (leg. sjuksköterska, forskningsassistent, Luleå), Lena Kroik (leg. sjuksköterska, doktorand, Borgafjäll), Max Kleijberg (designer, doktorand, Stockholm), Ida Goliath (leg. sjuksköterska, med.dr., Stockholm). Vi problematiserade titeln genom att säga att "Vi är alla allmänheten".

Efter presentationerna inbjöds deltagarna dels till att se och diskutera en videofilm med fokus på vårdmiljö, och dels att ta ställning till sina egna värderingar och prioriteringar inför livets slutskede utifrån tolv påstående från DöBra Kortleken. Således i linje med den inledande enkätfrågan till konferensdeltagarna. Det blev även här intressanta samtal med aktiva deltagare.

ALLT HAR EN ÄNDE

I samband med konferensens avslutning på onsdagseftermiddagen delades pris ut till tre av de 70-tal postrarna som presenterades vid konferensen. Priset som årets nyhet fick *"Det kan vi besluta om i morgon"* Fokusgruppsintervju med sjuksköterskor om palliativ vård och brytpunktssamtal på kirurgisk vårdavdelning av Daniel Ek och Sara Toresson, Östersunds sjukhus. Juryns motivering var att den visade att en kirurgavdelning kan jobba med palliativt tänk, teamarbete och brytpunktssamtal. Bästa vetenskapliga innehåll genom nytänkande gick till *Erfarenheter av permanent, tunnulerad kateter för ascitestappning* av Tora Campbell Chiru och Marita Brunier, Södersjukhuset i Stockholm. Slutligen fick *Frivillighetsinsatser på en palliativ slutenvårdsavdelning*, *Uddevalla sjukhus* av Ewa Lidman, Eva Hermansson och Ulla Lönnqvist (NU-sjukvården, Uddevalla och Röda Korskretsarna, Uddevalla och Ljungkile/Resteröd) pris för mest tilltalande layout, enkel men samtidigt tydlig.

Vad jag beskrivit här är bara ett axplock ur programmet, några russin. Mitt samlade intryck är mycket positivt. Det var ett väl genomfört arrangemang med varierat innehåll och en stor aktivitet bland åhörarna i seminarierna/sessionerna.

De flesta deltagare jag talade med var också mycket nöjda med konferensen. Den officiella utvärderingen är inte färdigställd förrän längre fram i vår. Vid avslutningsceremonin överlämnades stafettpippen för konferensen 2018 som då kommer att äga rum i Stockholm. Vi får se om brytningstiden för den palliativa vården då är över?

OLAV LINDQVIST, LEG. SJUKSKÖTERSKA, MED.DR.,
UNIVERSITETSLEKTOR VID INSTITUTIONEN FÖR
OMVÅRDNAD, UMEÅ UNIVERSITET, PROJEKTLEDARE
OCH FORSKARE VID INSTITUTIONEN FÖR LÄRANDE,
INFORMATIK, MANAGEMENT OCH ETIK,
KAROLINSKA INSTITUTET. OLAV.LINDQVIST@KI.SE



FOTO: JENS NORDVANG ROVED



Under den innehållsrika konferensen presenterades även över 70 posters varav tre uppmärksammades med olika priser.

ACT IN TIME

Vid mCRC:

- Till patienter med PS 0–1¹
- Signifikant överlevnadsvinst i två fas III-studier^{2,3}
- Hanterbar biverkningsprofil vid noggrann monitorering och proaktiv hantering^{2,4}
- För mCRC rekommenderat i 3:e (4:e) linjen⁵

Vid GIST:

- Till patienter med PS 0–1¹
- Signifikant PFS vinst i en fas III-studie⁶
- Hanterbar biverkningsprofil vid noggrann monitorering och proaktiv hantering⁶
- För GIST rekommenderat i 3:e linjen⁷

Nu subventionerat av TLV vid GIST!

a. Metastaserad kolorektal cancer.
b. Gastrointestinal stromatumör.

Stivarga (regorafenib) 40 mg filmdragerad tablett. **Rx. Indikationer:** är indicerat för behandling av vuxna patienter med: - metastaserad kolorektal cancer som tidigare har behandlats med, eller inte anses vara lämpade för, tillgängliga behandlingar. Till dessa hör fluoropyrimidinbaserad kemoterapi, anti-VEGF behandling, och en anti-EGFR-behandling. (EF) - icke resektabla eller metastaserande gastrointestinala stromacellstumörer (GIST) som har progredierat under eller varit intoleranta mot tidigare behandling med imatinib eller sunitinib. (F) **Varning och försiktighet:** Hand-fot-hudreaktion, fatigue, illamående, diarré och hypertoni är de vanligaste biverkningarna med Stivarga. Allvarliga biverkningar av Stivarga är blödningar, leverpåverkan, gastrointestinal perforation, myokardischemi- och infarkt. **Farmakoterapeutisk grupp:** Cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE05. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Läs produktresumén för fullständig information. **Pris:** Stivarga ingår i läkemedelsförmånen vid användning för GIST. **Kontaktuppgifter:** Bayer AB, Box 606, 169 26 Solna, tfn 08-580 223 00. **Datum för senaste översyn av SPC:** december 2015. För övrig information se www.fass.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

L.SE.MKT.01.2016.2031

Referenser: 1. Stivarga produktresumé, 2014. 2. Grothey A et al. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):303–12. 3. Li et al. Annals of Oncology 25 (2):ii105–ii117, 2014 doi:10.1093/annonc/mdu 193.232. 4. De Wit M. et al. Support Care Cancer (2014) 22:837–846. 5. Van Cutsem E et al. Ann Oncol (2014) 25 (suppl 3): iii1–iii9. 6. Demetri G. et al. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):295–302. 7. Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii21–iii26, 2014.



Bayer

Bayer AB. Box 606. 169 26 Solna. Tel. 08-580 223 00.

Stivarga®
(regorafenib) tablets

UPPSKATTAD VETENSKAPLIG UPPDATERING KRING GLIOM – *ny satsning i Lund kan få uppföljare*

Att stärka bryggorna mellan forskning och klinisk verksamhet och att stimulera samarbete mellan universitetsforskare och kliniker runt utvecklingen av behandlingen av gliom. Det var det viktigaste målet för den första upplagan av "Lund Glioma Symposium" som tidigare i år samlade ett 90-tal deltagare som fick lyssna till ledande internationella experter på malignt gliom, den vanligaste typen av elakartad hjärntumör. Och den korta och intensiva vetenskapliga uppdateringen inom såväl forskning som klinisk behandling av gliom blev så uppskattad att det redan talas om uppföljande satsningar. Det rapporterar **Johan Bengzon**, adjungerad professor i neurokirurgi i Lund.

De flesta konferensdeltagarna kom från Sverige, men även kollegor från de nordiska grannländerna hade prioriterat mötet som samlade såväl prekliniska forskare som kliniker. Att förbättra och individualisera diagnosen av gliom är aktuella och viktiga frågor som är under stark utveckling, bland annat med stöd av molekylär teknik. Bättre tekniska möjligheter vid neurokirurgi och utveckling av förfinade tekniker i användning av MR- och PET-kamera är en annan stark utvecklingstrend. Att intresset för utvecklingen är stort visar inte minst närvaron av kliniker verkssamma inom neuroonkologi, neurologi, neurokirurgi, neuropatologi och neuroradiologi.

Förmiddagen ägnades åt preklinisk forskning med en inledning av professor *Eric Holland*, Fred Hutchinson Cancer Center, University of Washington. Eric Holland är ledande inom utvecklingen av genetiska djurmodeller av gliom och här har utvecklingen varit snabb.

Professor Eric Holland, University of Washington, är ledande inom utvecklingen av genetiska djurmodeller av gliom. Han var keynote speaker och inledde mötet med en översikt av den snabba utvecklingen.





"Att förbättra och individualisera diagnostiken av gliom är aktuella och viktiga frågor som är under stark utveckling, bland annat med stöd av molekylär teknik."

"Med dagens molekylärbiologiska tekniker är det möjligt att introducera de onkogener som är relevanta vid humana gliom i möss på ett cell- och vävnadsspecifikt sätt. På så sätt kan olika aspekter av utveckling av gliom studeras experimentellt."

Med dagens molekylärbiologiska tekniker är det möjligt att introducera de onkogener som är relevanta vid humana gliom i möss på ett cell- och vävnadsspecifikt sätt. På så sätt kan olika aspekter av utveckling av gliom studeras experimentellt.

Eric Holland beskrev också den ambitiösa satsningen på en tumördatabas vid Fred Hutchinson Cancer Center, den så kallade Oncoscape-databasen. Denna resurs, som bland annat innehåller prover från fler än 900 gliompatienter, och som baseras på studier av gliom som utförts med hjälp av The Cancer Genome Atlas (TCGA), kombinerar extensiva molekylärdiagnostiska data med relevant klinisk information. Länken till Oncoscape är: www.oncoscape.sttrcancer.org

SKAPA BIOBANK FÖR BRED FORSKNING

Docent *Lene Uhrbom*, institutionen för immunologi, genetik och patologi, Uppsala universitet, presenterade därefter ett omfattande arbete som man, inom neuroonkologigruppen i Uppsala, lagt ned på att isolera och karaktärisera tumörstamcellslinjer från humana glioblastom. Tanken är att dessa drygt 40 tumörstamcellslinjer, Human Glioblastoma Cell Culture (HGCC) Resource, ska utgöra en biobank för in vitro- och in vivo-studier till nytta för både grundläggande och translati-
onell GBM-forskning. Länken hit är: www.hgcc.se



Professor Guido Reifensberger, keynote speaker, är drivande i utvecklingen och tillämpningen av molekylär diagnostik av primära hjärntumörer.

Professor *Mattias Belting*, avdelningen för onkologi, Skånes universitetssjukhus, Lund, talade om den komplexa mikromiljön i glioblastom. Hans forskargrupp är inriktad på kommunikation och signalering mellan tumörceller och tumör-/stromaceller, framförallt genom utbyte av tumörmikrovesikler och exosomer. Exosomer och mikrovesikler studeras även som potentiella biomarkörer för tumörprogression.

Mattias Belting ägnar i sina studier särskilt intresse åt stressinducerad signalering i glioblastom. Signalkaskaden som induceras av hypoxi i tumören selekterar aggressivare och mer invasiva tumörcelleskloner som är anpassade till den hypoxiska tumörmikromiljön. Signalvägarna för adaptation till hypoxi, som resulterar i resistens mot flera konventionella cytostatika, kan dock utgöra targets för utveckling av nya och effektivare behandlingsmetoder. En aktuell publikation från gruppen är: Hypoxia regulates global membrane protein endocytosis through caveolin-1 in cancer cells, E. Bourseau-Guilmain et al. Nature Communications, 2016.

MODELLSYSTEM GER NYA INSIKTER

Rolf Bjerkvig, Bergen, talade om gliomcellinjer för studium av utvecklingen av både primära (gliom) och sekundära (meta-

Docent Lene Uhrbom, Uppsala, presenterade ett omfattande arbete som lagts ned på att isolera och karaktärisera tumörstamcellslinjer från humana glioblastom, en satsning som nu kan ligga till grund för ytterligare studier.

HÅLL TILLBAKA TUMÖRTILLVÄXTEN

Somatuline® Autogel® 120 mg för behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET), av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki67-värde upp till 10 %), med ursprungslokalisering i midgut, pankreas eller av okänt ursprung, undantaget primärtumör i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom.¹

DEN 1:A OCH ENDA SSA*
GODKÄND FÖR TUMÖRKONTROLL AV
BÅDE PANKREATISK OCH MIDGUT NET



Somatuline® Autogel® 120 mg
kan göra skillnad som
anti-tumoral behandling²



Somatuline® autogel®
lanreotid

*SSA: Somatostatinanalog

Referenser: 1. Somatuline Autogel, Produktresumé 2015-04-09. 2. Caplin M et al., NEJM 2014, 371(3):224–233.

Somatuline® Autogel® (lanreotid) injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 60 mg, 90 mg och 120 mg. Somatuline Autogel är en tillväxthormonhämmerare indicerat för långtidsbehandling av patienter med akromegali då cirkulerande nivåer av tillväxthormon (GH) och/eller insulinliknande tillväxtfaktor-I (IGF-I) förblir onormala efter kirurgiskt ingrepp och/eller strålbehandling eller hos patienter för vilka kirurgi och/eller strålbehandling inte är något alternativ. Symtomlindring i samband med neuroendokrina tumörer och behandling av gastroenteropankreatiska neuroendokrina tumörer (GEP-NET), av grad 1 och vissa tumörer av grad 2 (Ki67-värde upp till 10 %), med ursprungslokalisering i midgut, pankreas eller av okänt ursprung, undantaget primärtumör i hindgut, hos vuxna patienter med inoperabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom. Lanreotid kan leda till minskad hjärtfrekvens utan att nödvändigtvis nå tröskeln för bradykardi hos patienter utan underliggande hjärtproblem. Försiktighet ska därför iaktas vid start av lanreotidbehandling av patienter med bradykardi. Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. (Rx; (F); SPC april 2015). För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se.

Ipsen AB, Kista Science Tower, Färögatan 33, 164 51 Kista

IPSEN
Innovation for patient care



Professor Pia Maly Sundgren, Lund, undersöker möjligheten att tidigt diagnostisera och förutspå vilka patienter med höggradiga gliom som svarar, respektive inte svarar, på den givna behandlingen.

saser) hjärntumörer. Rolf Bjerkvig fokuserade på xenograft-modeller (human tumör till mus). För närvarande är det klart att ingen av de nuvarande djurmodellerna återspeglar alla aspekter av humana gliom. Ändå har de olika modellsystemen givit viktiga insikter i specifika mekanismer för tumörutveckling.

Johan Bengzon, avdelningen för neurokirurgi och Lunds Stamcellscentrum, presenterade experimentell forskning som har visat att stamceller, tagna från benmärgens stödjevävnad, så kallade multipotenta mesenkymala stamceller, kan injiceras (transplanteras) till hjärntumörer hos försöksdjur. Forskningen har visat att dessa transplanterade celler effektivt och specifikt infiltrerar tumören och dess utlöpare i hjärnan. Johan Bengzon visade också att mesenkymala stamceller kan användas som bärare för tumöravdödande substanser.

Förmiddagssessionen avslutades med en rad kortare abstraktpresentationer, ett inslag som visade på en ansenlig bredd inom svenska preklinisk hjärntumörforskning.

Under eftermiddagen bjöds så på kliniskt orienterade föredrag.

Professor Guido Reifenberger, Institut für Neuropathologie, Düsseldorf, var – jämte Eric Holland – keynote speaker. Reifenberger har varit en av de drivande i utvecklingen, och framförallt tillämpningen av molekylär diagnostik av primära hjärntumörer.

Just den molekylära diagnostiken har nu resulterat i en mer nyanserad bild av det spektrum av tumörer som finns inom gliomgruppen. Tack vare dessa nyvunna insikter om

gliom har Reifenberger varit med om att omarbета och modifiera WHO-klassifikationen av gliom (*International Society of Neuropathology-Haarlem Consensus Guidelines for Nervous System Tumor Classification and Grading*, se referenslistan).

TIDIG BEDÖMNING AV BEHANDLINGSEFFEKT

Utveckling sker inte bara inom den molekylära diagnostiken utan även i högsta grad inom det område som benämns neuroimaging. Professor Pia Maly Sundgren, Lund, undersöker möjligheten att tidigt diagnostisera och förutspå vilka patienter med höggradiga gliom som svarar, respektive inte svarar, på den givna behandlingen. Med sådan information skulle man kunna ge möjlighet att tidigt i behandlingen byta till andra cytostatika hos dem som inte svarar på den initialt givna behandlingen. En radiologisk teknik som skulle kunna ge svar på denna fråga är avancerad MRI och så kallade *parametric response maps* för att några veckor in i behandlingen kunna göra en bedömning. Fungerar detta, vilket initiala studier talar för, skulle en mer skräddarsydd behandling kunna ges till varje patient, något som förhoppningsvis kan innebära både längre överlevnad och bättre livskvalitet.

Ian Law, Department of Clinical Physiology, Nuclear Medicine and PET, Rigshospitalet, Köpenhamn, presenterade kombinerad användning av MRI och PET. En av slutsatserna från Laws anförande är att volymen av residualtumör efter operation av gliom är av stor betydelse för prognosen.

En central presentation under den kliniska delen av symposiet stod Sara Kinbult, överläkare på VO onkologi, SUS,



*Life doesn't have to change
when prostate cancer does*

Xtandi® (enzalutamid) förlänger tiden till sjukdoms-
progression signifikant och reducerar risk för död vs
placebo hos patienter med mCRPC som är kemonäiva
eller som behandlats med kemoterapi.¹⁻³

Xtandi®
enzalutamid

For what matters in mCRPC

Referenser: 1. Xtandi® SPC 30.11.2015. 2. Beer et al. N Engl J Med 2014;371(5):424–433. 3. Scher et al. N Engl J Med 2012;367(13):1187–1197.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. **Xtandi 40 mg kapslar (enzalutamid)**, 160 mg enzalutamid (fyra 40 mg kapslar) dagligen som en peroral engångsdos. **Farmakoterapeutisk grupp:** androgenreceptorantagonist (ATC-kod: L02BB04). **Indikationer:** för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män som är asymptomatiska eller har milda symtom efter svikt på androgen deprivationsterapi och hos vilka kemoterapi ännu inte är kliniskt indicerat. Gäller även för behandling av metastaserad kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna män vars sjukdom har progredierat under eller efter docetaxelbehandling. **Kontraindikationer:** överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne. Kvinnor som är eller kan bli gravida. **Varningar och försiktighet:** risk för krampfall: försiktighet bör iaktas vid administrering av Xtandi till patienter med en anamnes av krampfall eller andra predisponerande faktorer inkluderande, men ej begränsat till, underliggande hjärnskada, stroke, primära hjärntumörer eller hjärnmetastaser eller alkoholism. Risken för krampfall kan öka hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som sänker tröskeln för krampfall. **Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES):** det har förekommit sällsynta rapporter av PRES hos patienter som fått Xtandi. Det är en sällsynt, reversibel, neurologisk sjukdom som kännetecknas av snabbt uppkommande symtom inklusive krampfall, huvudvärk, förvirring, blindhet och andra syn- och neurologiska störningar, med eller utan åtföljande hypertoni. Utsättning av Xtandi hos patienter som utvecklar PRES rekommenderas. **Samtidig behandling med andra läkemedel:** enzalutamid är en potent enzyminducerare och kan ge upphov till effektminskning för många vanligen använda läkemedel. Samtidig administrering med warfarin och kumarinliknande antikoagulantia bör undvikas. **Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT intervallet:** för patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, bör forskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Xtandi påbörjas. **Recept- och förmånsstatus:** receptbelagt. Ingår i läkemedelsförmånen. **Innehavare av godkännande för försäljning:** Astellas Pharma Europe B.V., Nederländerna. **Svensk representant:** Astellas Pharma AB, Box 21046, 200 21 Malmö. Texten är senast uppdaterad 18.12.2015 och baserad på produktresumé daterad 30.11.2015. För ytterligare information, se www.fass.se, XTA-141825-SE 12.2015

Astellas Pharma AB | Box 21046 | 200 21 Malmö | Telefon 040-650 15 00 | Fax 040-650 15 01 | info.se@astellas.com | www.astellas.se



Peter Siesjö, docent i neurokirurgi i Lund, fokuserade på immunterapi vid glioblastom, en typ av behandling som på senare år gjort ett åter-tåg in i kliniken.



"Immunterapi vid cancersjukdom har på senare år gjort ett relativt framgångsrikt återtåg in i kliniken."

Lund, för. Sara Kinhult sammanfattade nyligen genomförda kliniska studier inom gliomfältet. I senare års studier har effekten av kemoterapi vid låggradiga gliom lyfts fram. Nu föreligger definitiva resultat från RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 98-02 som visar kraftigt förlängd överlevnad i kombination med strålbehandling och PCV (prokarbazin, CCNU [lomustin] och vinkristin), jämfört med enbart PCV. Detta rekommenderas nu som standardbehandling för patienter med låggradiga gliom och som bedöms vara i gott skick. För patienter som är i sämre skick eller är äldre måste man göra ett individuellt ställningstagande till behandling med enbart strålning eller enbart cytostatika, beroende på bland annat tumörvolym, lokalisation och samsjuklighet.

VIKTIGT MED KOMBINATIONSBEHANDLING

Efter publicerade långtidsuppföljningar av behandling av patienter med anaplastiska oligodendrogliom – med samtidig deletion av 1p och 19q – har behandlingsriktlinjerna för den här patientgruppen förtydligats. Även här rekommenderas nu

en kombination av strålbehandling till 59,4 Gy följt av 4–6 cykler PCV. För patienter med anaplastiska astrocytom finns inga motsvarande studier, men tillgängliga data talar ändå för att strålbehandling och temozolomid (som vid glioblastom) är ett rimligt alternativ.

För patienter med glioblastom finns inga nypublicerade data som förändrat nuvarande behandlingsrekommendationer. Strålbehandling till 60 Gy med konkomitant och adjuvant temozolomid är fortsatt standard för alla patienter som bedöms kunna tolerera denna behandling. För äldre och skörare patienter rekommenderas hypofraktionerad strålbehandling vid ometylerad MGMT-promoter (eller okänt MGMT-status) eller 6 cykler temozolomid vid metylerad MGMT-promoter. En nyligen publicerad studie ger stöd för att – till patienter med dålig funktionsstatus – kunna ge en mycket hypofraktionerad strålbehandling, 25 Gy på 5 fraktioner, med bibehållen tumöreffekt och utan att riskera svåra biverkningar.

Immunterapi vid cancersjukdom har på senare år gjort ett relativt framgångsrikt återtåg in i kliniken. Ana Carneiro, överläkare vid Skånes Onkologiska Klinik, Lund, och Peter Siesjö, docent i neurokirurgi, Lund, talade om just immunterapi vid glioblastom. Ana Carneiro lade tonvikt vid reglering och blockad av "immune check points" såsom PD-1 proteinet, vid immunterapi. Peter Siesjö berättade bland annat om en, i Lund, planerad immunterapistudie av glioblastom med framrenade, bestrålade, autologa tumörceller i kombination med farmakologisk hämning av den i glioblastom uttalade immunsuppressionen.



Den korta och intensiva vetenskapliga uppdateringen kring gliom blev så uppskattad att den kommer att följas av liknande satsningar.

SNABB TEKNISK UTVECKLING

Den kirurgiska behandlingen har det senaste decenniet utvecklats tekniskt och *Maria Zetterling*, överläkare vid neurokirurgen i Uppsala, berättade om det numera rutinmässiga användandet av MRI-baserad neuronavigation vid resektion av gliom. Protoporfyrinderivatet 5-aminolevulinsyra tas upp och anrikas i högmaligna gliom och vid belysning med UV-ljus, inbyggt i operationsmikroskopet, fluorescerar denna substans och därmed syns tumörvävnad avsevärt bättre. Även denna teknik används nu rutinmässigt. Intraoperativ MR (iMR) används än så länge inte i Sverige men väl i Danmark och det är förmodligen bara en tidsfråga innan iMR introduceras även i vårt land. Vakenkirurgin, framförallt vid tumörer belägna nära talcentrum, har fått en renässans och även detta berörde Maria Zetterling.

Symposiet, som arrangerades på Grand Hotell i Lund den 9 februari, avslutades med korta kliniska abstractpresentationer och efterföljande mingel samt middag.

Den korta och intensiva vetenskapliga uppdateringen, som var den första i sitt slag, föll väl ut enligt organisatorerna. Det finns ett behov av liknande möten och konferensen får sannolikt uppföljare.

Bakom symposiet stod *Johan Bengzon*, adjungerad professor i neurokirurgi, *Elisabeth Englund*, docent i patologi, *Mattias Belting*, professor i onkologi och *Pia Maly Sundgren*, professor

i diagnostisk radiologi, samtliga vid Skånes universitetssjukhus i Lund. Sydsvenska Onkologiska Sällskapet genom docent *Anders Björklund*, och LU Cancer bidrog ekonomiskt till att symposiet kom till stånd.

REFERENSER:

1. The Human Glioblastoma Cell Culture Resource: Validated Cell Models Representing All Molecular Subtypes. Xie Y, Bergström T, Jiang Y, Johansson P, Marinescu VD, Lindberg N, Segerman A, Wicher G, Niklasson M, Baskaran S, Sreedharan S, Everlien I, Kastemar M, Hermansson A, Elfineh L, Libard S, Holland EC, Hesselager G, Alafuzoff I, Westermark B, Nelander S, Forsberg-Nilsson K, Uhrbom L. *EBioMedicine*. 2015 Aug 15;2(10):1351-63. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.08.026. eCollection 2015 Oct

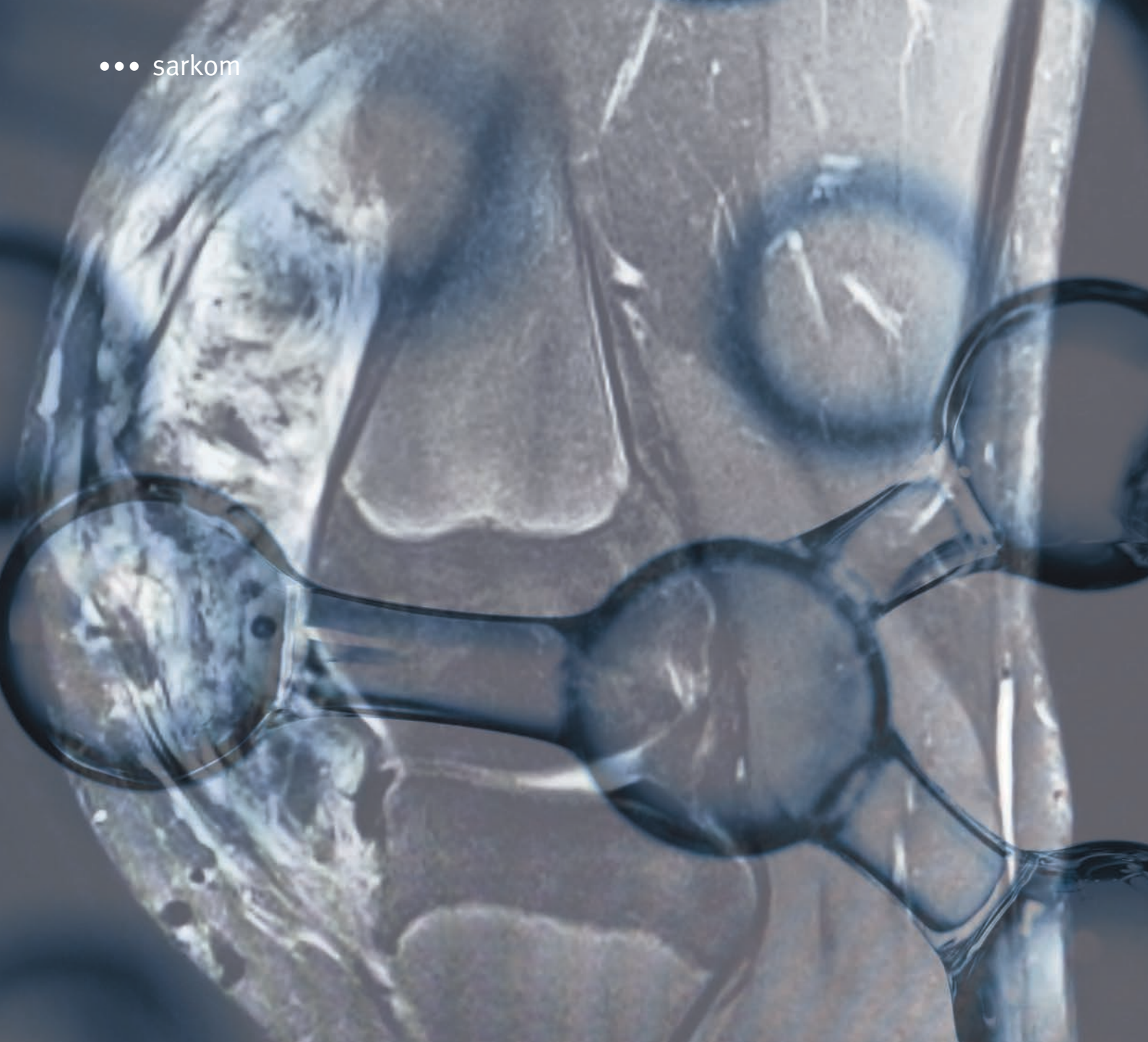
2. Hypoxia regulates global membrane protein endocytosis through caveolin-1 in cancer cells
E. Bourseau-Guilmain, J.A. Menard, E. Lindqvist, V. Indira Chandran, H.C. Christianson, M. Cerezo Magana, J. Lidfeldt, G. Marko-Varga, C. Welinder, M. Belting
Nature Communications, Published 20 April 2016, doi:10.1038/ncomms11371

3. International Society of Neuropathology-Haarlem Consensus Guidelines for Nervous System Tumor Classification and Grading. Louis et al. *Brain Pathology* Volume 24, Issue 5, pages 429–435, September 2014

JOHAN BENGZON, ADJUNGERAD PROFESSOR I NEUROKIRURGI
AVDELNINGEN FÖR NEUROKIRURGI OCH LUNDS STAMCELLSCENTRUM

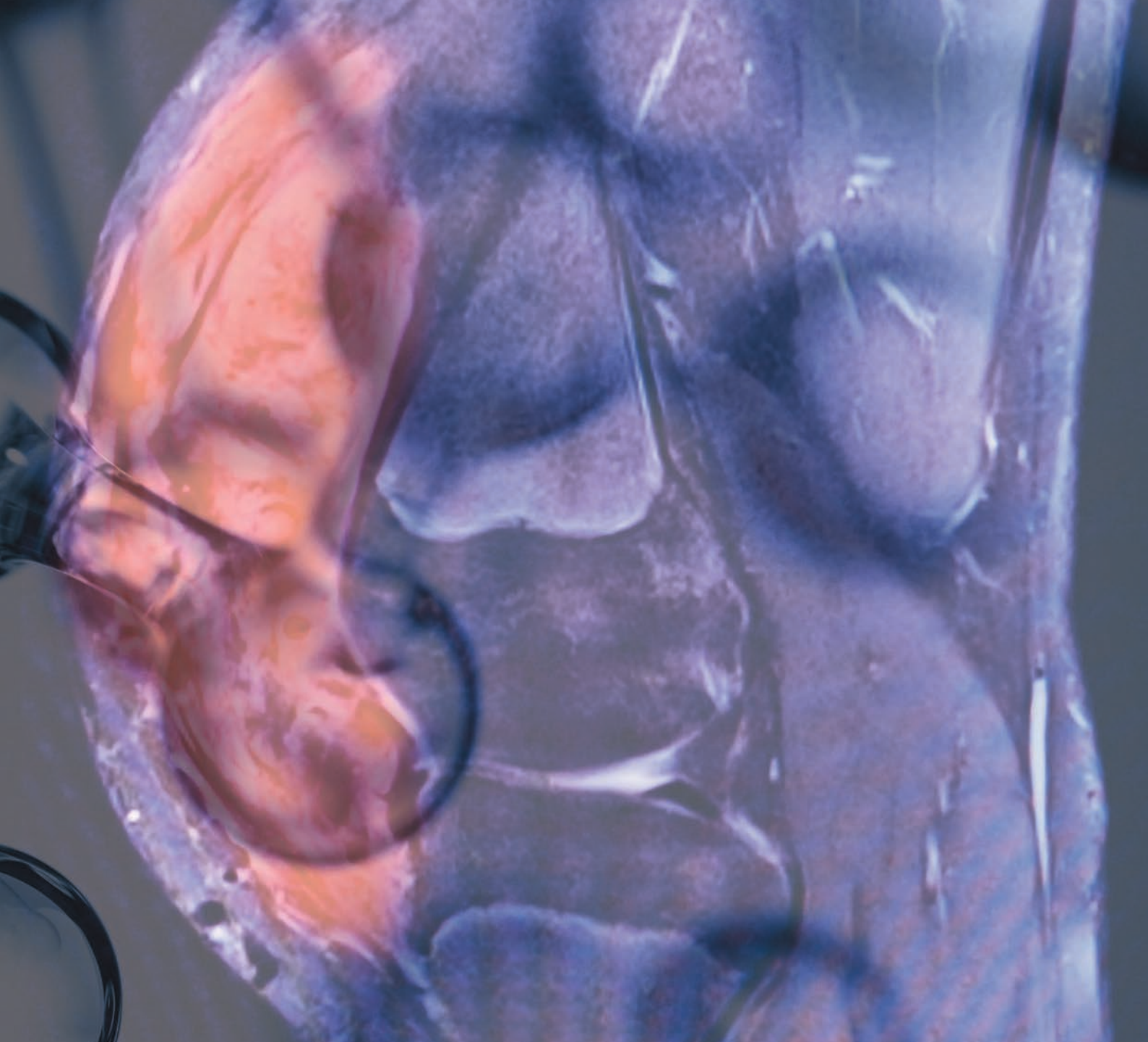
FOTO: GUNNAR GUNNARSSON, VO NEUROKIRURGI, SUS, LUND





MOLEKYLÄRA ANALYSER inom sarkomdiagnostik

De molekylära analysmetoderna är ett värdefullt tillskott till den histopatologiska diagnostiken. Nedan redogör **Charles Walther**, disputerad vid Institutionen för laboratoriemedicin, Lunds universitet och specialistläkare i klinisk cytologi och patologi vid Labmedicin Skåne, för de olika metoderna.



Godartade mjukdeltumörer som till exempel lipom och uterusmyom är vanliga och utgör sällan ett diagnostiskt problem ur histologisk synvinkel. Uterusmyom har till exempel noterats hos över 75 procent av fertila kvinnor¹, vilket illustrerar hur vanliga de är.

De maligna tumörerna, sarkom, är däremot ovanliga och utgör endast en procent av alla maligna tumörer. Till skillnad från de godartade tumörerna är sarkomen ofta diagnostiskt utmanande såväl kliniskt som histologiskt. De är ovanliga, morfologiskt likartade och uppvisar ett brett och varierande biologiskt beteende. Ett tecken på denna he-

"De maligna tumörerna, sarkom, är ovanliga och utgör endast en procent av alla maligna tumörer."

terogenitet är att det i den senaste WHO klassificeringen finns över 100 subtyper av dessa tumörer².

Morfologisk bedömning tillsammans med immunhistokemisk utvärdering utgör grunden för den histopatologiska diagnosen och räcker i många fall för att fastställa diagnosen. Dock har molekylärpatologiska och genetiska analysmetoder såsom cytogenetik, fluorescens in-situ hybridisering (FISH), singel nukleotid polymorfism (SNP) array, polymeras kedjereaktion (PCR) och sekvensering (Next Generation Sequencing-NGS) blivit alltmer värdefulla ur diagnostisk synvinkel (Tabell 1). Den genetiska informationen rörande dessa tu-

TABELL 1. EXEMPEL PÅ SARKOM OCH DERAS MOLEKYLÄRA PROFIL SAMT HUR DEN KAN DIAGNOSTISERAS MOLEKYLÄRT

Diagnos	Kromosom-lokalisation	Gener 5'-3'	Cellulär effekt av mutationen	Klinisk använd-barhet	Molekylär/Genetisk metod för detektion*
Ewing/PNET	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12) t(7;22)(p22;q12) t(17;22)(q12;q12) t(2;22)(q33;q12) t(16;21)(p11;q22) t(2;16) inv (22)	EWSR1-FLI1 EWSR1-ERG EWSR1-ETV1 EWSR1-ETV4 EWSR1-FEV FUS-ERG FUS-FEV EWSR1-ZSG	Överuttryck av onkgener	Diagnostisk	Cytogenetik FISH RT-PCR NGS
Myxoitt liposarkom	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12)	FUS-DDIT3 EWSR1-DDIT3	Aktiverar transkription	Diagnostisk Potentiellt behandlingsprediktiv	FISH RT-PCR NGS
Synovialt sarkom	t(X;18)(p11;q11) t(X;18)(p11;q11) t(X;18)(p11;q13) t(X;20)(p11;q13)	SS18-SSX1 SS18-SSX2 SS18-SSX4 SS18L1-SSX1	Stört genuttryck	Diagnostiskt Prognos (SS18-SSX2=bättre prognos)	FISH RT-PCR NGS
GIST (Gastro-intestinal stroma-cellstumör)	Punktmutation 4q12	KIT eller PGDFRA	Aktiverar tyrosinkinasreceptor	Diagnos Behandling (Imatinib)	PCR NGS

* FISH= Fluorescerande In-Situ Hybridisering, RT-PCR= Reverse Transcriptase polymeras kedjereaktion, NGS= Next Generation Sequencing, sekvensering

mörtyper ökar snabbt och kan användas för att bekräfta eller avfärda en specifik diagnos, men kan även ha betydelse för prognosen hos alveolära rhabdomyosarkom och för behandlingen avseende gastrointestinala stromacellstumörer (GIST)^{3,4}.

Då ben- och mjukdeltumörer är svårvärderade och konsekvenserna av en felaktig diagnos kan vara stora för patienten är de molekylära analysmetoderna ett värdefullt tillskott till den diagnostiska arsenalen. Avsikten är att här i korthet beskriva metoderna, vilken typ av tumörmaterial som kan användas och hur resultaten tolkas.

CYTOGENETISK ANALYS - EN MIKRO-SKOPISK KROMOSOMANALYS

Cytogenetisk analys är en metod för att visualisera cellernas kromosomer. Färska tumörceller tas via biopsring eller kirurgisk resektion och odlas. Cellerna stimuleras till celledning och skördas när kromosomerna är kondenserade under mitosens metafase. De färgas vilket resulterar i mörka och ljusa band som bildar ett specifikt mönster för respektive kromosom. Därmed kan kromosomernas antal och eventuella strukturella förändringar inklusive förluster, ökning och förflyttningar av genetiskt material bedömas (Bild 1).

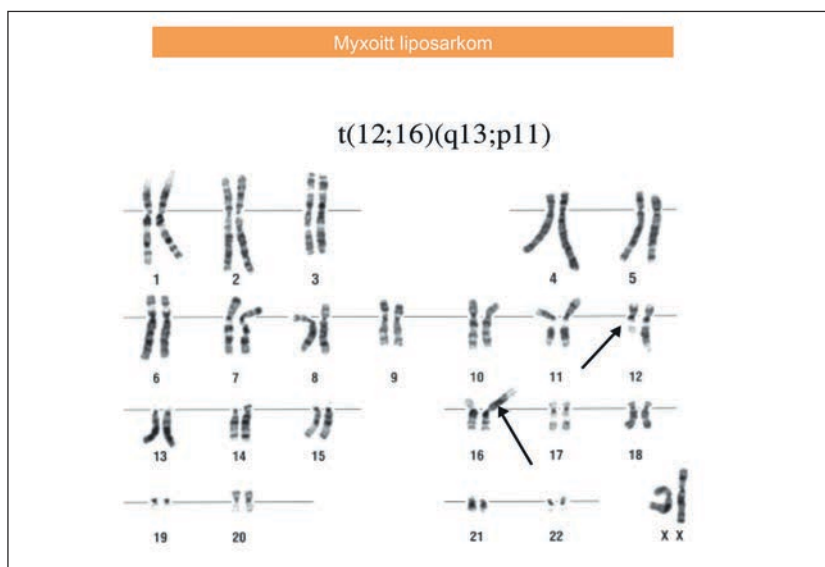


Bild 1. Karyotyp från ett myxoitt liposarkom med en translokation associerad med denna diagnos $t(12;16)(q13;p11)$

Metoden ger en översiktsbild över tumörcellernas kromosomuppsättning vilket kan ge vägledning om malign potential och diagnos men även bekräfta behov av och rikta vidare molekylär undersökning. Metoden bygger på mikroskopisk undersökning och det innebär att förändringar under fem miljoner baspar inte säkert uppträcks. Metodens begränsningar är att den kräver färskt tu-

mörmaterial, cellodling och arbetsintensiv analys⁵.

FLUORESCENS IN-SITU HYBRIDISERING (FISH) - EN MIKROSKOPISK FLUORESCENSANALYS

FISH är en beprövad och väl använd metod där fluorescensmärkta prober binder till komplementära nukleotidsekvenser hos en tumörcell. Det finns tre olika ty-

Pamorelin är den mest använda GnRH-analogen vid val av administrering var 6:e månad*



Pamorelin finns som:

1 månad	3,75mg
3 månader	11,25mg
6 månader	22,5mg

*IMS jan 2015

Pamorelin (triptorelin) 3,75, 11,25 och 22,5 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension. **Farmakoterapeutisk grupp:** Gonatropinfrisättande hormonanalog. **ATC-kod:** L02AE04. **Indikation:** Pamorelin 3,75 mg är indicerat för behandling av avancerad prostatacancer, central pubertas praecox, symptomlindring vid endometrios och som behandling under och efter strålbehandling av lokalt avancerad hormonberoende prostatacancer. Pamorelin 11,25 mg och 22,5 mg är indicerat för behandling av lokalt avancerad eller metastaserande hormonberoende prostatacancer och som behandling under och efter strålbehandling av lokalt avancerad hormonberoende prostatacancer. **Dosering:** Rekommenderade doser: För 3,75 mg triptorelin; 1 injektionsflaska en gång i månaden. För 11,25 mg triptorelin; 1 injektionsflaska var tolfte vecka. För 22,5 mg triptorelin; 1 injektionsflaska var sjätte månad (24 veckor). Samtliga beredningar ges som en enskild intramuskulär injektion **Status:** Receptbelagt. **Förpackningsstorlek:** Injektionsflaska: 3,75, 11,25 och 22,5 mg. **Förmån:** Ingår i läkemedelsförmånen. **Innehavare av marknadsföringstillstånd:** Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB, Färögatan 33, 164 51 Kista. Texten är baserad på produktresumé för Pamorelin 3,75, 11,25 och 22,5 mg daterade 2013-10-15, 2013-04-11 respektive 2013-04-11. För ytterligare information och prisuppgift se www.fass.se.

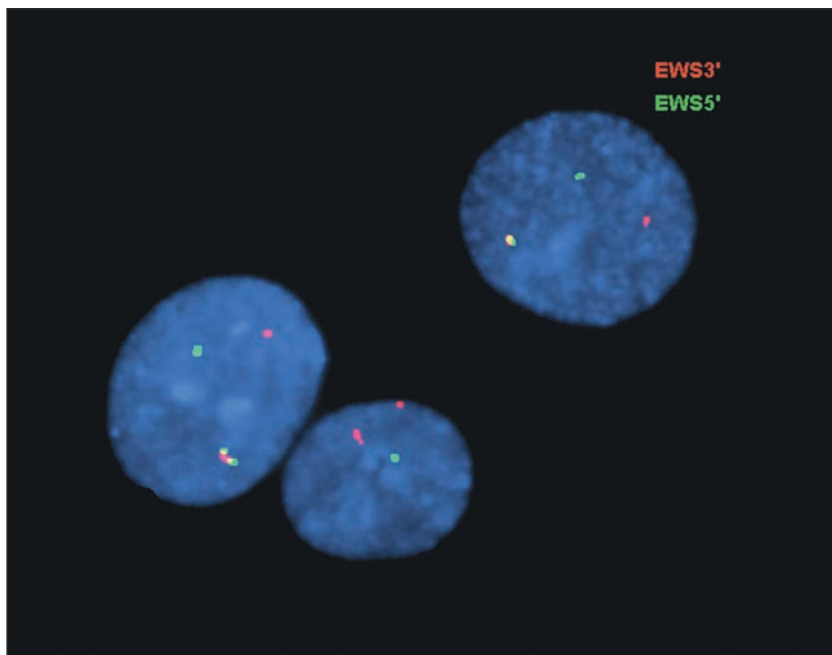


Bild 2. FISH med break-apart prober som visar delning och förflyttning av EWSR1 genen. Detta är karakteristiskt re arrangemang för Ewing sarkom/PNET.

”Ur klinisk synvinkel är de molekylära och genetiska metoderna i första hand diagnostiska hjälpmedel.”

per av prober för att upptäcka genetiska avvikelser som genbrott, genfusioner och förekomst/förlust av specifika gener. Således kan både numeriska och strukturella avvikelser upptäckas (Bild 2). Metoden är dock riktad och svarar på förekomst eller avsaknad av de specifika mutationerna som proberna utformats för. Det går att använda färskt, formalinfixerat och cytologiskt utstryksmaterial för analys. Detta ger metoden en bred klinisk användning och tillåter en översikt på kromosomnivå men kan även upptäcka förändringar ner till gennivå. Således utgör FISH en detektionsmässig brygga mellan cytogenetik och mer högupplösta molekylära metoder. En nackdel med metoden är att den bara kan svara på en specifik frågeställning och inte ge uppslag om alternativa diagnoser eller mutationer. Andra begränsningar är tekniska problem med ospecifik inbindning av prober och variabilitet mellan bedömare.

SINGEL NUKLEOTID POLYMORFISM (SNP)- EN PLATTFORMS (ARRAY) BASERAD ÖVERSIKTSOTEKNIK

Singel Nukleotid Polymorfism (SNP) är en individuell variation av enstaka nukleotider i ett kromosompar. Prevalensen av denna nukleotidvariation mellan två homologa kromosomer är en procent och det finns över 63 miljoner enskilda polymorfismer beskrivna (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>; build 141). Majoriteten av dessa ”genetiska skönhetsfläckar” får inga biologiska konsekvenser även om somliga predisponerar för sjukdom⁶. SNP array är en teknik som använder de enskilda variationerna som markörer för att kartlägga genomet. Korta nukleotidsekvenser är fixerade på ett chip och tumörcellernas fragmenterade DNA binder in till de komplementära sekvenserna. De inbundna oligonukleotiderna avger en fluorescerande signal som mäts och kvantifieras. Utöver information om förlust och ökning av

genmaterial så framgår det om det finns två olika kopior av allt genetiskt material, det vill säga det normala heterozygota förhållandet. Både färskt och fixerat material går att använda även om det förstnämnda är det mest beprövade. Metoden ger en ”virtuell karyotyp” på kromosomnivå och kan detektera förändringar på ner till 20 000 baser. Den används i varierande utsträckning som ersättning eller komplement till den traditionella cytogenetiska analysen. En begränsning är att balanserade förändringar (till exempel en balanserad translokation) inte upptäcks utan en ökning eller en förlust av mängden genetiskt material måste ske för detektion. En annan begränsning är tillblandningen av normalceller som kan maskera tumörcellsförändringar i ett prov.

POLYMERAS KEDJEREAKTION (PCR)- EN MOLEKYLÄR DNA/RNA BASERAD METOD

PCR är en flexibel teknik som kan användas för att upptäcka specifika genetiska förändringar inkluderande translokationer, brottspunkter, punktmutationer och fusionsgener.

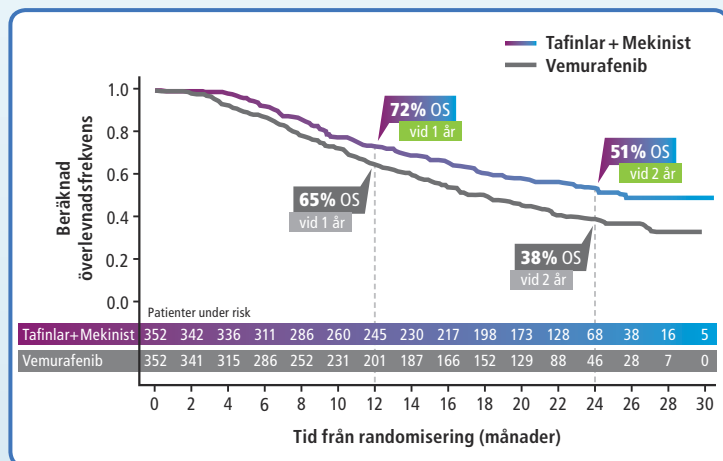
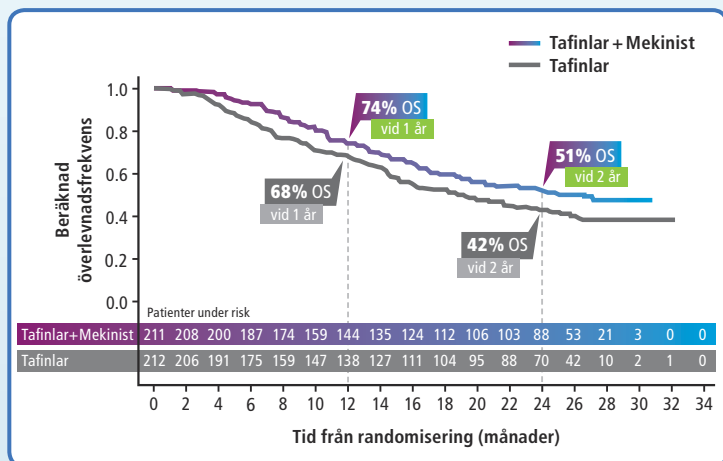
Metoden kan använda genomiskt DNA eller mRNA (Reverse Transcriptase, RT-PCR) vilket ger den en stor diagnostisk bredd. Tekniken bygger på att små nukleotidprober skapas för att detektera om en specifik sekvens/mutation existerar i provet. En fördel är att mycket små mängder av den efterfrågade sekvensen behövs för att den ska upptäckas. Det går att använda såväl färskt som fixerat tumörmaterial. Metoden är mycket känslig och kan upptäcka sekvenser mellan 100 och 10 000 baser. Den höga känsligheten innebär också en begränsning då förorening eller processgenererade artefakter kan ge falskt positiva resultat.

SEKVENSERING (NEXT GENERATION SEQUENCING-NGS) – EN HELTÄCKANDE MOLEKYLÄRGNETISK ANALYS

Sekvensering är en metod för att bestämma ordningen av nukleotider i en DNA eller RNAsträng. Utvecklingen av sekvenseringstekniker har varit mycket snabb de senaste åren. Den nya generationens sekvensering (NGS) utför analys av miljontals nukleotidfragment i en enda undersökningssession. Det första

Behandling med Tafinlar + Mekinist i 1:a linjen påvisar större OS effekt än vid behandling med BRAF inhibitor i monoterapi

25 månader överlevnad i median



Konsekventa överlevnadsvinster i två stycken randomiserade kliniska studier¹⁻⁴

	COMBI-d		COMBI-v	
	Tafinlar + Mekinist	Tafinlar	Tafinlar + Mekinist	Vemurafenib
1 år OS (% patienter)	74%	68%	72%	65%
2 år OS (% patienter)	51%	42%	51%	38%
Median OS	25.1 månader	18.7 månader	25.6 månader	18.0 månader

Tafinlar® (dabrafenib) Rx, F, ATC-kod: L01XE23

Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Beredningsform: Kapslar å 50 mg eller 75 mg. **Verksamma beståndsdelar:** dabrafenib. **Indikation:** Dabrafenib som monoterapi eller i kombination med trametinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar dabrafenib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Tafinlar enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Tafinlar kan ge pyrexia (feber) av olika grad och frekvens. Febern kontrolleras med hjälp av febernedsättande läkemedel. Om patientens feber stiger över eller är lika med 38,5 grader skall behandlingen avbrytas. För fullständig förskrivarinformation och pris, se Fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2015-09-24.

Mekinist® (trametinib) Rx, EF, ATC-kod: L01XE25

Behandlingstid: Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Beredningsform: Tabletter å 0,5 mg eller 2 mg. **Verksamma beståndsdelar:** trametinib. **Indikation:** Trametinib som monoterapi eller i kombination med dabrafenib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Innan patienterna tar trametinib måste ett validerat test utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600. **Varningar och försiktighet:** Ta alltid Mekinist enligt läkarens anvisningar. Liksom för alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Mekinist kan i kombination med Tafinlar ge pyrexia (feber) av olika grad och frekvens. Om patientens feber stiger över eller är lika med 38,5 grader skall behandlingen avbrytas. Febern kontrolleras med hjälp av febernedsättande läkemedel. Se Tafinlar SPC avseende dosmodifikationer, Mekinist behöver inte dosmodifieras när det ges i kombination med Tafinlar. För fullständig förskrivarinformation och pris, se Fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2015-08-25.

Referenser: 1. Adapted from Long GV, et al. Lancet. Published online ahead of print May 31, 2015. 2. Adapted from Tafinlar Summary of Product Characteristics; 2015. 3. Tafinlar produktresumé 2015-09-24. 4. Updated OS analysis COMBI-v, adapted from Caroline Robert oral presentation ECCO 2015.

Om du vill rapportera en biverkan eller önskad händelse, kontakta biverkningsenheten på Novartis. Telefon: 08-732 32 00. Postadress: Biverkningsenheten, Novartis, Box 1150, SE-183 11 Täby, Sweden.

"De molekylära analysmetoderna är ett värdefullt tillskott till den diagnostiska arsenalen."

steget i analysen är fragmentering av DNA/RNA som märks och arrangeras i ett bibliotek. Därefter spolas fragmenten över fixerad yta och binder in till komplementära sekvenser. Det inbundna materialet utvidgas med PCR vilket resulterar i miljontals kopior och "kluster" av de olika sekvenserna. Därefter till-sätts fluorescensmärkta nukleotider och reagens för att få fram den specifika nukleotidsekvensen. Utsläppen från de märkta baserna registreras vilket ger sekvensordningen. Materialet korreleras sedan till referensgenomet och därmed skapas en detaljerad bild av tumörprovets genetiska utseende. Tekniken kan täcka flera nivåer inkluderande hela genomet, enbart exon, selekterade intressanta genområden samt gnuttryck i form av RNA sekvensering.

Metoden är mycket effektiv och upptäcker flertalet genetiska avvikelser inkluderande nukleotidsubstitutioner, deletioner, insertioner, fusioner, alllelfrekvens och translokationer. Således ger undersökningen möjlighet till en global översikt över genomet ner till nukleotidnivå. I likhet med PCR kan metoden använda flera olika typer av material, färsk vävnad, formalinfixerat material samt cytologiskt utstryksmaterial. Alla har gett tekniskt adekvata undersökningsresultat^{7,8}.

Således är sekvensering kliniskt användbart men det finns begränsningar. Mängden information som genereras är stor och resurskrävande att bearbeta. Även om flera prov kan analyseras samtidigt är undersökningen fortfarande relativt dyr. Mängden tumörceller och därmed provets representativitet är av-

görande för att få ett tillförlitligt resultat. Slutligen är det en avancerad metod med många steg som kan ge processgenerade tekniska artefakter vilket kan leda till både falskt positiva och falskt negativa resultat.

DET KLINISKA VÄRDET AV ANALYSERNA AVSEENDE MESENCHYMALA TUMÖRER

Ur klinisk synvinkel är de molekylära och genetiska metoderna i första hand diagnostiska hjälpmedel. Specifika tumörtyper kan i bästa fall bekräftas eller uteslutas och i svårvärderade fall kan informationen ge vägledning om tumörens malignitetspotential. Behandlingsgrundande mutationer förekommer hittills endast hos GIST i sarkomsammanhang. I takt med att fler mutationer upptäcks så kommer troligtvis mängden diagnostiska och behandlingsprediktiva avvikelser upptäckas och behöva utvärderas. Sammanfattningsvis är metoderna ett värdefullt diagnostiskt verktyg inom ben- och mjukdelstumörer men i likhet med andra tekniker måste informationen värderas utifrån den kliniska bilden och sammanhanget.

REFERENSER

1. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol.* 1990;94:435-8.
2. Grimer RJ, Hogendoorn PCW, Vanel D. 2013. Introduction. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, editors. *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*. IARC: Lyon 2013. p 244-247.

3. Missiaglia E, Williamson D, Chisholm J, Wirapati P, Pierron G, Petel F, Concordet JP, Thway K, Oberlin O, Pritchard-Jones K, Delattre O, Delorenzi M, Shipley J. PAX3/FOXO1 fusion gene status is the key prognostic molecular marker in rhabdomyosarcoma and significantly improves current risk stratification. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 1670-7.

4. Nishida T, Blay JY, Hirota S, Kitagawa Y, Kang YK. The standard diagnosis, treatment, and follow-up of gastrointestinal stromal tumors based on guidelines. *Gastric Cancer.* 2016; 19: 3-14.

5. Smeets DFCM. Historical prospective of human cytogenetics: from microscope to microarray. *Clin Biochem* 2004; 37: 439-446.

6. Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, Miller CB, Coustan-Smith E, Dalton JD, Girtman K, Mathew S, Ma J, Pounds SB, Su X, Pui CH, Relling MV, Evans WE, Shurtleff SA, Downing JR. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2007; 446: 758-764.

7. Hedegaard J, Thorsen K, Lund MK, Hein AM, Hamilton-Dutoit SJ, Vang S, Nordentoft I, Birkenkamp-Demtroder K, Kruhoffer M, Hager H, Knudsen B, Andersen CL, Sørensen KD, Pedersen JS, Ørntoft TF, Dyrskjød L. Next-generation sequencing of RNA and DNA isolated from paired fresh-frozen and formalin-fixed paraffin-embedded samples of human cancer and normal tissue. *PLoS One* 2014; 9: e98187.

8. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, LeBeau SO, Ferris RL, Yip L, Seethala RR, Tublin ME, Stang MT, Coyne C, Johnson JT, Stewart AF, Nikiforova MN. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3390-3397.

CHARLES WALTHER, DISPUTERAD VID INSTITUTIONEN FÖR LABORATORIEMEDICIN, LUNDS UNIVERSITET OCH SPECIALISTLÄKARE VID LABMEDICIN SKÅNE, CHARLES.WALTHER@MED.LU.SE



Från och med 1 juni 2015 har Exjade **7,5%** lägre pris!



Många patienter behöver blod för att må bra och för att överleva men glöm inte att:

Skydda kroppen från skadligt järn!

Exjade, en gång om dagen, är en enkel behandling med lång halveringstid som avlägsnar skadligt överskottsjärn både i serumferritin och i organ såsom lever och hjärta.

Låter du dina patienter dra nytta av dessa fördelar?

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Exjade® (deferasirox). Exjade är indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring orsakad av frekventa blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat >7 ml/kg/månad) till patienter med betatalassemi major från 6 års ålder och äldre. Exjade är också indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring när deferoxaminbehandling är kontraindicerad eller otillräcklig hos följande patientgrupper: patienter med övriga former av anemier, patienter i åldern 2-5 år, patienter med betatalassemi major med ökad järninlagring orsakad av blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat <7 ml/kg/månad). Exjade är också indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring som kräver kelatbehandling när behandling med deferoxamin är kontraindicerad eller otillräcklig hos patienter med icke transfusionsberoende talassemi från 10 års ålder och äldre. Det rekommenderas att behandling sätts in efter transfusion av ungefär 20 enheter (omkring 100 ml/kg) erytrocytkoncentrat eller då det finns evidens från kliniska kontroller att kroniskt ökad järninlagring föreligger (t.ex. serumferritin >1000 g/l). Den rekommenderade initiala dygnsdosen av Exjade är 10-20 mg/kg kroppsvikt. Dosjusteringar kan göras i steg om 5 till 10 mg/kg och skall skräddarsys utifrån den enskilda patientens svar och behandlingsmål. Läktag försiktighet vid nedsatt njurfunktion eller leverfunktion. Dispergerbar tablett 125, 250 och 500 mg. 84 tabletter i blister. Produktresumén uppdaterad 2015-07-17. R. F. ATC-kod: V03AC03. För fullständig information, förmån och priser v.g. se www.fass.se.

Referens: Exjade® produktresumé 2015-07-17, se www.fass.se.

ÖGONMOTORIK AVSLÖJAR

Screening av ögonmotoriska rörelser kan detektera kvardröjande cellgiftspåverkan av CNS hos före detta barncancerpatienter. En studie från Lunds universitet visar att man med screening av ögonmotoriska rörelser kan påvisa kvardröjande funktionsnedsättningar av CNS även 15 år efter avslutad behandling av barncancerpatienter. **Per-Anders Fransson**, docent vid institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet, berättar här om studieresultaten.

Under de senaste fyra decennierna har utvecklingen av bättre diagnostik och behandlingsmetoder markant ökat antalet barn som räddas till livet efter en cancerdiagnos. Priset för utvecklingen har dock varit att överlevare ofta får varaktiga men av behandlingen¹. En studie från Lunds universitet har undersökt om personer som behandlats med vanliga cellgifter som barn och unga tonåringar, också på längre sikt (cirka 15 år efter avslutad behandling) upplever symtom som kan ha sitt ursprung i behandlingen. Personerna fick svara på en enkät om de upplevt symtom som yrsel och synrubbning, och i så fall hur ofta dessa återkom. Man undersökte också med elektronystagmografi centrala nervsystemets förmåga att styra ögonmotorikens två viktigaste funktioner, sackader och följerörelser. En sackad är en ögonrörelse som snabbt och med hög precision flyttar fokus mellan stillastående målpunkter. En ögonmotorisk följerörelse möjliggör att man kan ha fokus på objekt i rörelse. Ett flertal viktiga visuella, motoriska och centrala hjärncentra är involverade när sackader och följerörelser produceras². Noggranna undersökningar av ögonmotorikens egenskaper anses därför som en av de viktigaste indirekta informationskällorna vid forskning om ett flertal av hjärnans funktioner och hur dessa påverkas av sjukdomstillstånd.

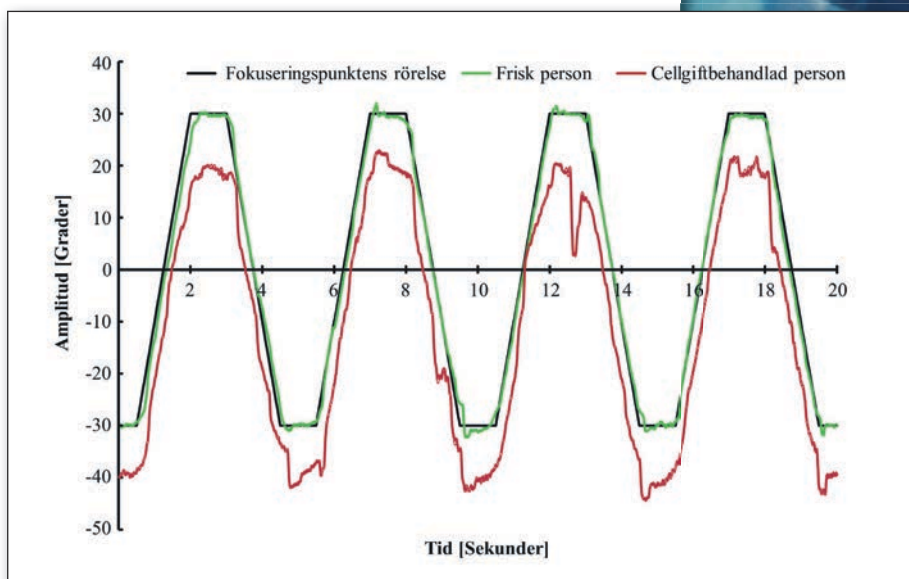
Studien omfattade 48 vuxna personer, varav 23 stycken hade behandlats för cancer innan fyllda 18 år och 25 stycken var friska jämnåriga kontrollpersoner. Patientgruppen rekryterades bland alla vuxna som behandlats för barncancer i Region Skåne under perioden 1980 till 2000. Bland de cirka 750 vuxna överlevarna uppfyllde 23 personer samtliga inklusionskriterier. Kriterierna var att cancer var diagnosticerad och huvudsakligen behandlad före 18 års ålder, att behandlingen var avslutad minst fem år före studien, att personen inte fått strålbehandling mot centrala nervsystemet, att personen behandlats enbart med cellgifter samt att behandlingen varit riktad mot en solid elakartad tumör som inte påverkat centrala nervsystemet.

SKADOR PÅ NERVSYSTEMET

FÖLJERÖRELSENA SVÅRA

Studien visar att de flesta barncancerpatienterna framför allt hade svårt att stabilt fokusera på föremål i rörelse. De var dåliga på att matcha sina egna ögonrörelser med den visuella målpunktens rörelser under längre perioder, som figur 1 och 2 illustrerar. Ögonen flyttade sig istället ryckigt och med dålig precision. När ögonmotorikens följ rörelse fungerar instabilt kan personen få svårare att fokusera på objekt som är i rörelse relativt till en själv, såsom att tydligt se personer och bilar i rörelse i trafiken när man själv kör bil. Objekt i rörelse kan upplevas glida in och ur fokus. Vissa i patientkategorin, framför allt de som behandlats med cellgifter före tolv års ålder, hade också svårare än normalt att snabbt flytta blicken mellan punkter med långt avstånd sinsemellan.

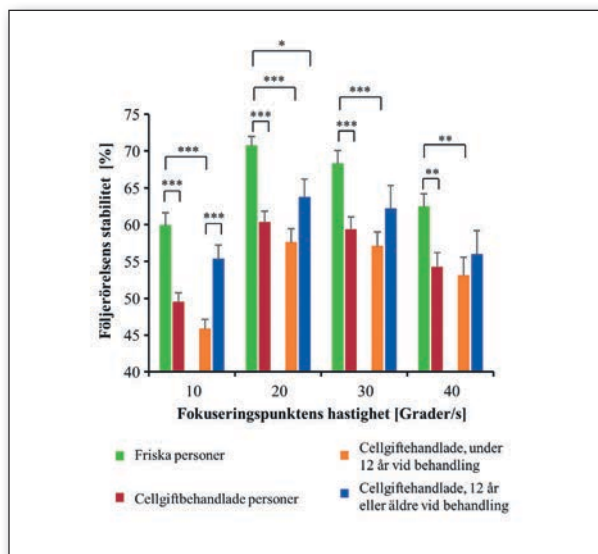
ÖGONMOTORISKA FÖLJERÖRELSE



Figur 1. Illustration av ögonmotoriska följ rörelser för en frisk person (grön) och för en person som behandlats med cellgifter som barn (röd). Fokuseringspunkten, markerad i svart, rör sig i figuren med fast hastighet om 40°/s mellan positionerna 30° till vänster och höger i personens visuella fält. För bättre överskådlighet är röd registrering flyttad -10° neråt. Personen som genomgått cancerbehandling kunde endast under kortare perioder bibehålla ett stabilt fokus på en målpunkt i rörelse.

"Det har inte tidigare varit känt att dessa cellgifter gravt kan skada kontrollen av ögonmotoriken."

FÖLJERÖRELSENS STABILITET



Figur 2. Följerörelsens stabilitet hos friska personer och hos olika patientkategorier. Parametern beskriver under hur stor tidsandel i procent som följerörelsen avvek med mindre än 20 % från den visuella fokuseringspunktens hastighet. I diagrammet presenteras medelvärde och standard error of mean samt signifikanta p-värden symboliserade som * <0.05; ** p<0.01 och *** p<0.001. Framför allt personer som före tolv års ålder behandlats för cancer med enbart cellgifter hade markant sämre fungerande ögonmotorik än friska personer.

CELLGIFTERNA SKADADE ÖGONMOTORIKEN

Tidigare studier har rapporterat att personer som behandlats med cellgifter som barn kan uppleva en rad symtom som synrubbingar och minnesstörningar⁶. Enkätsvaren i studien från Lunds universitet stödjer detta. Få av dem som behandlats med cellgifter var helt besvärsfria. De hade symtom som synrubbingar (70 %), huvudvärk (96 %), illamående (61 %), muskelsmärter (61 %) samt känslor av yrsel och ostadighet (87 %). Statistisk analys visade också att graden av subjektiva symtom hade ett direkt samband med graden av uppmätt försämrad kontroll av ögonmotoriken. Detta tyder på att cellgiftbehandlingen haft en samtidig effekt på flera områden inom centrala nervsystemet.

Det är sedan tidigare känt att cisplatin, methotrexate och ifosfamid, de läkemedel personerna i studien primärt behandlats med, enskilt eller i kombination med andra läkemedel kan passera blod-hjärnbarriären och skada centrala nervsystemet⁷⁻⁹. Det har däremot inte tidigare varit känt att dessa cellgifter gravt kan skada kontrollen av ögonmotoriken. Det har inte heller varit känt att nya mer avancerade mät- och analysmetoder gör att undersökningar av just ögonmotorik^{4,5} kan användas som en icke-invasiv screeningmetod för att hitta och gradera nivån av CNS-skador från behandlingar med dessa läkemedel. Noterbart är att cellgiftskadorna oftast inte går att upptäcka kliniskt, till exempel genom att en läkare inspekterar ögonrörelserna genom videokamera, utan man behöver diagnostiskt stöd av videonystagmografi eller motsvarande mätutrustning.

ÅLDER VID CELLGIFTSBEHANDLING

Studien visar att ålder vid behandlingen med cellgifter spelar en viktig roll för skadeutfallet. De som behandlats före tolv års ålder uppvisade mer markanta ögonmotoriska skador och rapporterade också svårare och oftare återkommande subjektiva symtom som yrsel och ostadighet än de som behandlats i tonåren. Neurotoxiska funktionsnedsättningar och symtom tenderar att reduceras eller försvinna över tid som ett resultat av anpassning och tillvänjning. Just barn har ofta ansetts ha de mest effektiva och funktionellt framgångsrikaste plastiska kompensationsprocesserna¹⁰. Hur skade- och symtombilden övergripande ändras på kort och lång sikt efter avslutad behandling ger nuvarande studie inte svar på, utan här behöver forskningen kompletteras ytterligare. Däremot ger studien starka incitament för att vissa barncancerpatienter bör följas upp kontinuerligt under minst 20 års tid efter avslutad behandling. Även 15 år efter avslutad behandling kunde flertalet patienter i studien uppvisa ett större antal markanta subjektiva och ögonmotoriska skadesymtom. Detta tyder på att vissa cellgifter också på längre sikt kan orsaka skador av en typ som vårt nervsystem har svårt att kompensera för. Hos barn är viktiga visuella, somatosensoriska, vestibulära och motoriska system samt till dem associerade funktioner, hjärncentra och andra viktiga CNS-strukturer fortfarande under utveckling, vilket kan göra dessa mer mottagliga för påverkan av toxiska ämnen.

”Ett rutinemässigt system för uppföljning av före detta cancerpatienter kan i denna kontext spara betydande resurser för sjukvården, genom att rätt diagnostik och rehabilitering kan ges snabbare.”

BÄTTRE LÄKEMEDEL BEHÖVS

Noterbart är att läkemedlen som patienterna i studien behandlades med fortsatt ingår i dagens behandlingsprotokoll av barncancerpatienter. Bristen på bättre alternativ gör att man tills vidare, trots riskerna, måste fortsätta att använda de aktuella läkemedlen. Att bota cancer och rädda patientens liv är viktigast. Men Lundastudien ger starka incitament för att påskynda utvecklingen av bättre läkemedel och behandlingsrutiner, där också långsiktiga biverkningar beaktas. De nya kunskaperna och den diagnosmetod som beskrivs i studien kan här också komma att bidra, då diagnosmetoden möjliggör en snabb icke-invasiv screening för en bristfälligt kontroll av ögonmotoriska rörelser, vilket kan tyda på pri-



För relapserade refraktära
Hodgkins lymfom och som tidigare
behandlats med ASCT^{1,2}

75%
ORR

34%
CR

40,5 MONTHS
MEDIAN OS
(95% CI. 28.7 to not estimable)

För relapserande refraktära sALCL^{3,4}

86%
ORR

59%
CR

33,4 MONTHS
MEDIAN OS
NOT REACHED
(95% CI. 21.3 to not estimable)

ASCT autolog stamcellstransplantation, ORR overall response rate, CR complete remission, OS overall survival

- Adcetris är det första antikropps-konjugatet (ADC) för CD30+ HL och sALCL.
- Adcetris har effekt för patienter med relapserad refraktär sjukdom.⁵

Referenser:

1. Younes A, et al. J Clin Oncol 2012; 30: 2183-2189.
2. Gopal AK, et al. Poster abstract no. 4382 presented at American Society of Hematology, December 2013, New Orleans, LA, USA.
3. Pro B, et al. J Clin Oncol 2012; 30: 2190-2196.
4. Pro B, et al. Poster abstract no. 1809 presented at American Society of Hematology, December 2013, New Orleans, LA, USA.
5. Adcetris® Summary of Product Characteristics **1 april 2016**

Adcetris® (brentuximab vedotin) är ett antikropps-konjugat (ADC) bestående av en monoklonal antikropp riktad mot CD-30. Antikroppen är kovalent bunden till den antimikrotubulära substansen monomethylauristatin E (MMAE). ATC-kod L01XC12, RX, F

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt CD 30+ Hodgkins lymfom (HL):

1. efter autolog stamcells transplantation (ASCT) eller
2. efter minst två tidigare terapier och när ASCT eller kombinerad kemoterapi inte är ett behandlingsalternativ.

Adcetris® är indicerat för behandling av vuxna patienter med återfall av eller refraktärt systemiskt storcelligt anaplastiskt lymfom (sALCL)

Varningar och försiktighet: Adcetris® (brentuximab vedotin) ska administreras under överinseende av läkare med erfarenhet av användning av läkemedel mot cancer. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. **Kontraindikationer:** Kombinerad användning av bleomycin och brentuximab vedotin orsakar pulmonell toxicitet. Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Dosering: Den rekommenderade dosen är 1,8mg/kg administrerat som en intravenös infusion under 30 min var 3:e vecka. **Styrkor och förpackning:** 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning. Förpackning om 1 injektionsflaska. **TLV subvention med begränsning:** Subventioneras som förbehandling för patienter som ska genomgå en allogen stamcellstransplantation om patienten förväntas behöva högst 6 behandlingscykler, samt vid monoterapi.

För fullständig information om pris, säkerhetsföreskrifter, kontraindikationer, biverkningar och dosering se www.fass.se. Produktresumé datum: **1 april 2016**

mära funktionsnedsättningar av CNS. Screeningen skulle kunna ge ansvariga läkare möjlighet att redan under pågående behandling beakta alternativa läkemedelsdoser, doseringsmönster eller andra kombinationer av läkemedel.

BRISTFÄLLIG UPPFÖLJNING

Ett växande problem på klinisk nivå är att sjukvården idag i stor utsträckning saknar rutiner och resurser för att hjälpa de allt större grupperna av överlevare efter barncancer. Bara en tredjedel av alla barncancerpatienter är helt besvärsfria efter avslutad sjukdom och behandling, medan övriga i populationen måste hantera lindriga till grava funktionsnedsättningar och sena komplikationer i sitt dagliga liv.

Gällande rutin idag är att barncancerpatienter följs upp på barnklinikerna tills de blir 18, men därefter är uppföljningsåtagandena odefinierade eller otillräckliga. Vid Skånes universitetssjukhus har man därför infört en Seneffektmonitorering som följer upp patienterna också efter 18 års ålder, men tyvärr överstiger patienternas behov avsevärt tillgängliga resurser. En Uppföljningsmottagning finns sedan några år också i Göteborg men i övriga regioner i Sverige är resurserna för uppföljning av före detta barncancerpatienter mycket begränsade.

Symtombilden efter sjukdoms- och behandlingsskador kan vara komplex. De som överlevt barncancer kan ha besvär inte bara med balans och syn utan även med till exempel hjärta och kärl, fertilitet, tillväxt och kognition. För en före detta patient som söker hjälp för ett specifikt symptom kan vägen till rätt diagnos bli lång om behandlande läkare inte har erfarenhet av biverkningssymtom. Ett rutinemässigt system för uppföljning av före detta cancerpatienter kan i denna kontext spara betydande resurser för sjukvården, genom att rätt diagnostik och rehabilitering kan ges snabbare. För till exempel balans och synrubbningar finns träningsprogram som kan göra problemen betydligt mindre besvärliga. Dessutom ger studiens nya screeningmetod en möjlighet att påvisa och följa cellgifters påverkan på hjärnan och kanske identifiera den patient som behöver mer stöd och hjälp. Det är också värdefullt för patienten att få en diagnos, en bekräftelse av sjukvården, så att man inte i onödan behöver vara orolig för att cancer har kommit tillbaka om man till exempel känner av yrsel och svimningskänslor.

För mer information, se publicerad artikel: Einarsson EJ, Patel M, Petersen H, Wiebe T, Magnusson M, Moëll C, Fransson PA. Oculomotor Deficits after Chemotherapy in Childhood. PLoS One. 2016 Jan 27;11(1):e0147703. DOI: 10.1371/journal.pone.0147703

REFERENSER

1. Meyers, C.A., How chemotherapy damages the central nervous system. J Biol, 2008. 7(4): p. 11.
2. Pierrot-Deseilligny, C., et al., Effects of cortical lesions on saccadic eye movements in humans. Ann N Y Acad Sci, 2002. 956: p. 216-29.
3. Chambers, J.M. and T.J. Prescott, Response times for visually guided saccades in persons with Parkinson's disease: a meta-analytic review. Neuropsychologia, 2010. 48(4): p. 887-99.
4. Fransson, P.A., et al., Oculomotor deficits caused by 0.06% and 0.10% blood alcohol concentrations and relationship to subjective perception of drunkenness. Clin Neurophysiol, 2010. 121(12): p. 2134-42.
5. Nilsson, M.H., et al., Subthalamic deep brain stimulation improves smooth pursuit and saccade performance in patients with Parkinson's disease. J Neuroeng Rehabil, 2013. 10: p. 33.
6. Taylor, N., et al., Comparison of self-reported late effects with medical records among survivors of childhood cancer. European journal of cancer, 2010. 46(6): p. 1069-78.
7. Vainionpää, L., et al., Vincristine therapy for children with acute lymphoblastic leukemia impairs conduction in the entire peripheral nerve. Pediatr Neurol, 1995. 13(4): p. 314-8.
8. Bertolini, P., et al., Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. J Pediatr Hematol Oncol, 2004. 26(10): p. 649-55.
9. Nicolao, P. and B. Giometto, Neurological toxicity of ifosfamide. Oncology, 2003. 65 Suppl 2: p. 11-6.
10. Hartman, A., et al., Decrease in motor performance in children with cancer is independent of the cumulative dose of vincristine. Cancer, 2006. 106(6): p. 1395-401.

PER-ANDERS FRANSSON, DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER, LUNDS UNIVERSITET.
PER-ANDERS.FRANSSON@MED.LU.SE



THOMAS WIEBE, DOCENT, ÖVERLÄKARE I BARNONKOLOGI, SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS,
INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER, LUNDS UNIVERSITET



MÅNS MAGNUSSON, PROFESSOR, ÖVERLÄKARE I ÖRON, NÄS OCH HALSSJUKDOMAR,
INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER, LUNDS UNIVERSITET



LARS HJORTH, MEDICINE DOKTOR, ÖVERLÄKARE I BARNONKOLOGI,
SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER,
LUNDS UNIVERSITET



Akynzeo[®] ▼

netupitant/palonosetron

Akynzeo ingår
i läkemedels -
förmånen



En oral dos¹
5 dagars CINV* prevention¹
Dubbelverkande antiemetika¹

Referens: 1. Akynzeo SPC

*CINV=chemotherapy-induced nausea and vomiting

Akynzeo (netupitant/palonosetron), (A04AA55). ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. **Blisterförpackning** innehållande en 300 mg/0,5 mg (netupitant/palonosetron) kapsel ges oralt cirka 1 timme före start av varje kemoterapicykel. **Indikation:** Akynzeo är avsett för vuxna som profylax mot akut och fördröjt illamående och kräkningar i samband med högemetogen cisplatinbaserad kemoterapi vid cancer och som profylax mot akut och fördröjt illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen kemoterapi mot cancer. **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varning och försiktighet:** Förstoppning, Serotoninsyndrom, QT-förlängning. Rx. F. Uppdatering av produktresumén 2015-11. För fullständig information vid förskrivning, se www.fass.se. www.sobi.com

Sobi marknadsför och distribuerar Akynzeo i Norden på licens från Helsinn Helthcare SA, Schweiz PP-0496

Address: Swedish Orphan Biovitrum AB, Postal address: SE-112 76 Stockholm, Sweden.
Visitor address: Tomtebodavägen 23A, Solna, Phone: +46 8 697 20 00, Web site: www.sobi.com

 **sobi**
Pioneer in Rare Diseases

Nya framgångar med **VID ALL**

Immunterapi med den bispecifika antikroppen blinatumomab har visat sig verksam även mot Philadelphiakromosom-positiv akut lymfatisk leukemi där behandling med tyrosinkinashämmare har misslyckats. Blinatumomab kan också inducera remission hos patienter som fått återfall efter allogen stamcellstransplantation.

– Resultaten är uppmuntrande för dessa mycket svårbehandlade patientgrupper, kommenterar professor Max Topp, Würzburg University Medical Center, Tyskland, som har lett flera av de kliniska studierna med blinatumomab.

Den bispecifika antikroppen blinatumomab är ett av flera exempel på de genombrott för immunterapi mot cancersjukdomar som har skett under det senaste årtiondet. Läkemedelsmolekylen konstrueras från två monoklonala antikroppar. Den verksamma antikroppen designas så att den ena delen binder till ytantigenet CD19, som finns på normala B-celler, och på så gott som alla maligna B-ALL-celler. Den andra delen binder till ytantigenet CD3 på T-celler. Därmed kopplas T-cellen ihop med leukemicellen. Det bildas en så kallad cytotytisk synaps, genom vilken det frisätts proteolytiska enzymer som dödar målcellerna, såväl maligna som benigna CD19-positiva B-celler.

Sammankopplingen medför alltså att T-cellerna aktiveras till att angripa och eliminera leukemicellerna. Kontakten med målcellerna leder också till polyklonal expansion av de cytotoxiska T-cellerna, vilket ytterligare ökar den antileukemiska effekten.

EFFEKT ÄVEN MOT REFRAKTÄR PH-POSITIV ALL

Tidigare studier har bland annat visat att behandling med den bispecifika antikroppen blinatumomab hos många ALL-patienter kan eliminera minimal kvarvarande sjukdom (MRD) efter cytostatikaterapi (se exempelvis Onkologi i Sverige nr 1/16, sid 73-74). Blinatumomab godkändes i USA i december 2014 och i Europa i november 2015. I FASS har

blinatumomab indikationen "behandling av vuxna med Philadelphia-negativ recidiverande eller refraktär pre-B akut lymfatisk leukemi".

En fas 2-studie (ALCANTARA) har nu visat att behandling med blinatumomab kan vara effektiv även mot refraktär Philadelphiakromosom-positiv akut lymfatisk leukemi, Ph+ ALL. Prognosen för dessa patienter är som regel dyster trots behandling med tyrosinkinashämmare (TKI), som kan användas som monoterapi eller i olika kombinationer.

I studien ingick 45 vuxna patienter, medianålder 55 år (23-78 år). Alla hade fått återfall efter eller var refraktära eller intoleranta mot behandling med tyrosinkinashämmare. Tidigare hade 87 procent av patienterna fått dasatinib, 56 procent imatinib, 51 procent ponatinib, 36 procent nilotinib och 2 procent bosutinib. Hela 60 procent hade behandlats med två eller flera av andra (eller senare) generationens TKI, 96 procent hade fått kemoterapi och 44 procent hade genomgått allogen stamcellstransplantation.

Men ingen av dessa behandlingar hade alltså haft tillräcklig eller bestående effekt, och när studien började hade 38 procent av patienterna fått två eller fler återfall. Samtliga patienter hade mer än fem procents blastceller i benmärgen och hade performance status två eller lägre (enligt Eastern Cooperative Oncology Group). Tio av patienterna, 22 procent, hade T315I-mutation i BCR-ABL-genen.

immunterapi



EN TREDJEDEL UPPNÅDDE KOMPLETT RESPONS

Patienterna fick upp till fem cykler blinatumomab som kontinuerlig intravenös infusion. Varje cykel bestod av fyra veckors behandling och två veckors uppehåll; dag 1-7 gavs 9 mikrogram per dygn och därefter 28 mikrogram per dygn.

Under de första två behandlingscyklerna uppnådde 14 patienter, 31 procent, komplett respons (CR), och tio av dessa redan i den första behandlingscykeln. Två fick komplett respons med partiell hematologisk återhämtning (CRh). Tolv av patienterna med CR samt de båda patienterna med CRh uppnådde dessutom komplett MRD-respons (det vill säga inga tecken på kvarvarande sjukdom kunde detekteras med känsligast möjliga PCR-teknik). Av de tio patienterna med T315I-mutationer var det fyra som uppnådde CR eller CRh och dessutom komplett MRD-respons.

Men tyvärr drabbades åtta av de 16 patienter som fått CR eller CRh senare av återfall, varav tre under pågående behandling. Sju av patienterna gick vidare till allogen stamcellstransplantation, en av dessa avled i komplikationer efter transplantationen men var då i komplett remission. Medianuppföljningstiden var 8,8 månader, och den återfallsfria överlevnaden (RFS) var för hela patientgruppen 6,7 månader (median) och den totala överlevnaden (OS) 7,1 månader (median).

Biverkningarna var i stort sett desamma som tidigare konstaterats vid blinatumomab-behandling av andra patientgrupper. Fyra av fem patienter drabbades av biverkningar av grad 3 eller högre. Vanligast var neutropeni (27 procent), trombocytopeni (22 procent), anemi (16 procent) och feber (11 procent). En patient avled i septisk chock som bedömdes ha samband med behandlingen.

– Sammantaget visar vår studie att monoterapi med blinatumomab hade avsevärd antileukemisk effekt även hos dessa mycket svårbehandlade patienter med Ph+ ALL där tidigare terapier med tyrosinkinashämmare misslyckats, kommenterar Max Topp, professor vid Würzburg University Medical Center, Tyskland. Resultaten är uppmuntrande, och vi hoppas att fortsatta studier ska ge besked om hur denna form av immunterapi ska optimeras, till exempel vilka kombinationer som är mest effektiva.

IMMUNTERAPI VID ÅTERFALL EFTER TRANSPLANTATION

Som tidigare nämnts har behandling med blinatumomab till patienter med Ph-negativ B-cells-ALL visat sig effektiv för att eliminera MRD efter genomgången cytostatikaterapi, vilket bland annat förbättrar utsikterna inför en eventuellt följande stamcellstransplantation. Men nu har en fas 2-studie visat att även patienter som har fått återfall efter allogen stamcellstransplantation kan vara betjänta av immunterapi med blinatumomab.

I studien ingick totalt 189 patienter med recidiverande/refraktär Ph-negativ ALL. Alla hade någon negativ prognostisk faktor, som primärt refraktär sjukdom, återfall inom 12 månader efter den första remissionen eller återfall inom 12 månader efter allogen stamcellstransplantation. Patienterna fick blinatumomab som monoterapi i upp till fem behandlingscykler (varje cykel bestod av fyra veckors kontinuerlig intravenös infusion, följd av två veckors uppehåll).

I en subgruppsanalys studerades speciellt de 64 patienter som före studien hade genomgått allogen stamcellstransplantation. Tio av dessa hade transplanterats två gånger. Patienterna var mellan 19 och 74 år, median 32 år. Vid studiens början hade ungefär en tredjedel haft ett återfall, en tredjedel två återfall och den resterande tredjedelen tre eller fler återfall. Tjugoåtta patienter, 44 procent, hade fått återfall efter den allogena stamcellstransplantation. Mediantiden från den senaste transplantationen till återfallet var sex månader (varierade mellan 1 och 33 månader), och mediantiden från senaste transplantation till den första dosen av blinatumomab var tio månader (variation 3–40 månader).

"ANMÄRKNINGSVÄRD RESPONSFREKVENNS"

I gruppen som tidigare hade transplanterats uppnådde 29 av de 64 patienterna (45 procent) komplett respons (CR) eller komplett respons med partiell hematologisk återhämtning (CRh) inom de två första behandlingscyklerna. Resultaten var lika bra som för studiens övriga 125 patienter som inte hade genomgått stamcellstransplantation; bland dem uppnådde 42 procent (52 patienter) CR eller CRh.

Medianuppföljningstiden var 8,8 månader, och för de 64 blinatumomab-behandlade patienterna som tidigare transplanterats var den totala medianöverlevnaden (OS) 8,4 månader och den återfallsfria överlevnaden (RFS) 6,1 månader. Av de 29 CR- eller CRh-patienterna uppnådde 19 (66 procent) komplett MRD-respons, det vill säga ingen kvarvarande sjukdom kunde detekteras. Nio av de som svarade på blinatumomab-behandlingen genomgick ytterligare en allogen stamcellstransplantation.

Majoriteten av patienterna drabbades av behandlingskrävande biverkningar, framför allt neutropeni, feber, anemi och trombocytopeni. En patient avled i en candidainfektion som bedömdes vara behandlingsrelaterad, men ingen av de patienter som avled under studien var i remission när dödsfallet inträffade.

– ALL-patienter som fått återfall efter allogen stamcellstransplantation har som regel mycket dålig prognos, och det är glädjande att monoterapi med blinatumomab kunde inducera CR/CRh hos hela 45 procent av dessa tidigare tungt behandlade patienter, kommenterar Max Topp. Det är också anmärkningsvärt att de som fått återfall efter transplantationen hade lika hög responsfrekvens som de recidiverande patienter som inte hade transplanterats. Resultaten uppmuntrar till ytterligare studier av hur tillägg med immunterapi kan förlänga remission och förbättra överlevnaden för denna svårbehandlade patientgrupp.

BLINATUMOMAB KONTRA CTL019-CELLER

En annan form av immunterapi som under senare år har visat sig mycket framgångsrik mot svåra B-cells maligniteter, bland annat recidiverande/refraktär ALL, är behandling med genetiskt modifierade T-celler, så kallade CTL019-celler (se t ex OIS 1/16, s 74-76). Båda metoderna riktar mot ytantigenet CD19 på leukemicellerna.

Vilka fördelar och nackdelar har immunterapi med den bispecifika antikroppen blinatumomab jämfört med behandling med CTL019-celler?



"I studien kunde vi se att monoterapi med blinatumomab hade avsevärd antileukemisk effekt även hos dessa mycket svårbehandlade patienter med Ph+ ALL som inte varit hjälpta av tyrosinkinashämmare", kommenterar Max Topp. FOTO: ANDERS NYSTRAND

– En fördel är att antikropps-substansen är en färdig, standardiserad produkt som inte behöver individualiseras för varje patient, svarar Max Topp. Antikroppsbehandlingen är också mer lättstyrd och kan efterhand modifieras efter den kliniska effekten. Men CTL019-terapin är onekligen mycket kraftfull, och jag tror att den inom överskådlig tid kommer att användas främst till de patienter som har de allra svåraste leukemiformerna.

Efter CTL019-behandling har några patienter fått återfall på grund av att de maligna B-cellerna förändrats från att vara CD19-positiva till att bli CD19-negativa. Har det inträffat även vid behandling med blinatumomab?

– Ja, vi har noterat sådana CD19-negativa återfall även efter blinatumomab-behandling, men vårt intryck är att det är mindre vanligt än i samband med CTL019-terapi.

– De immunterapeutiska metoderna utvecklas mycket snabbt, men det återstår att se vilken plats de kommer att inta i behandlingsarsenalen. Vi designar nu bland annat studier som ska kunna ge svar på hur behandling med blinatumomab kan integreras även i första linjens terapi mot akut lymfatisk leukemi, säger Max Topp.

ANDERS NYSTRAND, LEG LÄKARE
OCH FRILANSSKRIBENT



TAG BEHANDLINGEN ETT STEG LÄNGRE

För patienter med avancerad EGFR-muterad NSCLC,
vars sjukdom har utvecklats genom T790M-mutation¹

Referens: 1, Tagrisso SPC 02-02-2016, www.fass.se

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Tagrisso (osimertinib) R, EF. Övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare. ATC-kod: L01XE35. Tablett 80mg och 40mg. **Indikation:** Tagrisso är indicerat för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) T790M-mutation. **Utvärdering av mutationsstatus:** Innan Tagrisso förskrivs måste EGFR T790M-mutationsstatus fastställas av ett laboratorium med validerad testmetod. Testet kan utföras på vävnadsprov eller från cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) från ett plasmaproov. Om interstitiell lungsjukdom (ILD) diagnostiseras ska Tagrisso utsättas **Förpackning:** 30 tabletter (3 st blister-ark) i styrkorna 80mg och 40mg. Senaste översyn av Produktresumén 2016-02-02. För övrig information om kontraindikationer, försiktighet, biverkningar och aktuella priser, se www.fass.se.

952017,011_02/16_SE

AstraZeneca

AstraZeneca AB
AstraZeneca Nordic-Baltic
151 85 Södertälje
08 - 553 260 00 | www.AstraZeneca.se
www.ConnectInHealth.se

KONFIDENSINTERVALL HANDLAR

Konfidensintervallet är en skattning av hur pass säkert eller osäkert medelvärdet är i en undersökning. Det handlar alltså inte om variationen mellan olika individers resultat när man talar om konfidensintervall. Men det är också något av en hårdvaluta, eftersom det säger något om hur stor en behandlingseffekt kan tänkas vara och inte bara indikerar om resultaten är statistiskt signifikanta eller inte. Om konfidensintervallet är smalt så betyder det att vi är ganska säkra på de skattningar som presenteras. **Anna Törner**, statistiker och verkställande direktör i Scandinavian Development Services, gör en djupdykning i detta statistiska begrepp.

Man kan använda konfidensintervall på olika sätt. Här är två exempel.

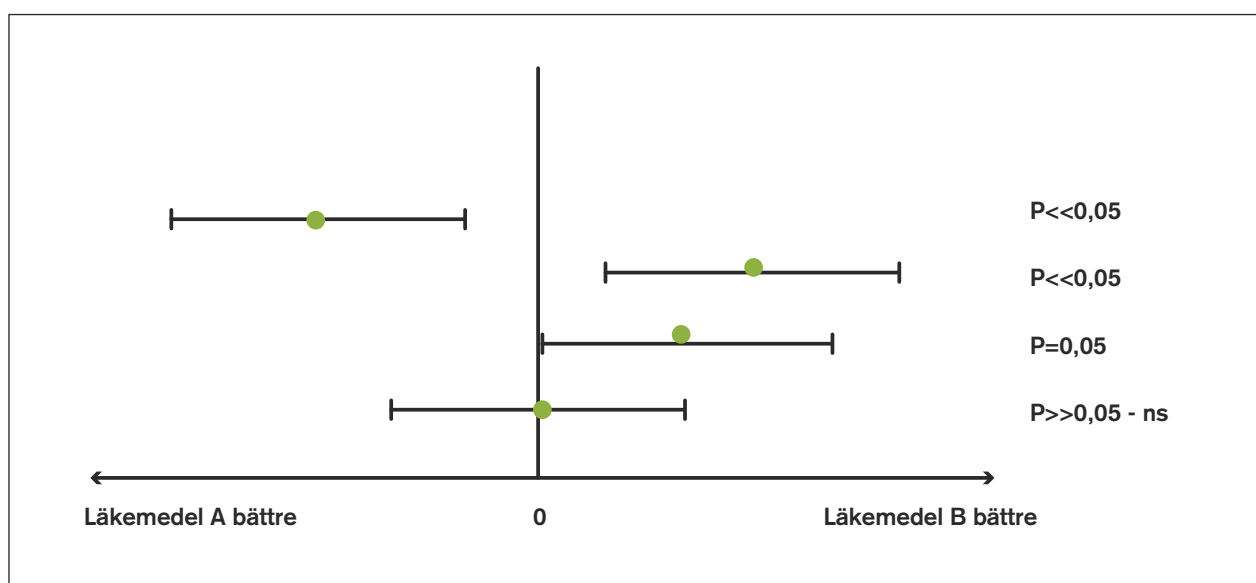
Exempel 1. I en klinisk studie av ett nytt läkemedel mot sömnapné undersöktes 200 patienter. Hälften av patienterna fick det nya läkemedlet, den andra hälften fick placebo, det vill säga sockerpiller eller liknande. Av dem som fick det nya läkemedlet rapporterade 63 av 100 (63 procent) att deras besvär minskat medan endast 40 procent i placebo-gruppen upplevde en förbättring. Om studien hade omfattat alla aktuella patienter i världen hade man enkelt kunna dra slutsatsen att läkemedlet är effektivt och att 23 procent fler (60 minus 40) upplever lättnad när de får det aktiva läkemedlet. Men nu ingick bara 200 patienter i undersökningen, därför blir resultatet en skattning av den "sanna" effekten av läkemedlet och konfidensintervallet anger hur säkra vi är på vår skattning. Skattning med tillhörande konfidensintervall handlar då om effekten hos alla potentiella patienter, inte bara

de som var med i studien.

Exempel 2. En annan studie undersökte kolesterolnivån hos svenska män i åldern 40–50 år. Man tog prov på 20 slumpvis utvalda män och fick fram kolesterolvärden mellan 3,6 och 9,8. Det skattade medelvärdet är 5,5 och konfidensintervallet är (4,4–6,7). Tolkningen är att den genomsnittliga halten av kolesterol hos män i åldern 40–50 skattas till 5,5 mmol/L. Och att det sanna medelvärdet, med 95 procents sannolikhet, ligger mellan 4,4 och 6,7.

Det sanna medelvärdet kanske är ett annat än det skattade, till exempel 5,3 mmol/L (vilket man aldrig kan veta så länge man inte undersöker alla i population). Då kan man i upprepade studier se att medelvärdet ofta kommer ganska nära 5,3 mmol/L. I nio fall av tio kommer det beräknade konfidensintervallet också att innehålla 5,3, det sanna men okända värdet.

KONFIDENSINTERVALL HANDLAR OM MEDELVÄRDET



Bilden illustrerar sambandet mellan konfidensintervall och p-värde för en studie där man jämför effekten av läkemedel A och B. När konfidensintervallet ligger långt borta från värdet 0, det vill säga skillnaden i effekt är stor, så är p-värdet litet. När konfidensintervallet innehåller 0 är det ingen statistiskt signifikant skillnad i effekt och p-värdet är $p > 0,05$.

OM PRECISION AV SKATTNINGAR

I det andra exemplet ovan innehåller det beräknade konfidensintervallet det sanna medelvärdet 5,3 mmol/L. Många män kommer dock att ha uppmätta kolesterolvärden som ligger utanför konfidensintervallet. Hur kan det vara så? Svaret är att konfidensintervallet handlar om precisionen av ett skattat medelvärde, inte om variationen mellan individer.

I stora studier där skattningen av medelvärdet baseras på ett stort antal individer blir konfidensintervallet smalare. På statistikspråk brukar man tala om de "stora talens lag" som på ett mer teoretiskt sätt förklarar varför man kommer närmare sanningen om man har ett stort antal observationer.

Det finns också beröringspunkter mellan p-värden (ett verktyg för att uppskatta om resultaten kan bero på slumpen) och konfidensintervall. I exemplet om det nya läkemedlet mot sömnapné så kan vi beräkna konfidensintervallet till 9–36 procent, med andra ord ligger med 95 procents sannolikhet det sanna värdet på hur mycket bättre det nya läkemedlet är jämfört med placebo, någonstans mellan 9 och 36 procent. Eftersom konfidensintervallet inte innehåller 0 procent så är resultatet statistiskt signifikant, det vill säga man kan vara ganska säker på att det nya läkemedlet är mer effektivt än placebo. Om vi gör ett statistiskt test och beräknar p-värdet så blir det $p=0,001$, med andra ord är chansen att observera en så stor skillnad av en ren slump ungefär 1/1 000. Om konfidensintervallets nedre gräns hade legat närmare 0 procent hade p-värdet varit större och därmed chansen större för att den observerade effekten skulle ha kunnat orsakas av en slump.

Många statistiker ogillar att man pratar om sannolikheten för att ett intervall innehåller det sanna värdet man vill skatta. Man menar att antingen innehåller intervallet det aktuella värdet eller så gör det inte det, och man kan inte prata om sannolikhet för att intervallet innehåller det sanna värdet. En mer pragmatisk person hävdar att eftersom vi aldrig kan veta om ett aktuellt intervall faktiskt innehåller det sanna värdet eller inte så kan man referera till sannolikheter. För enkelhetens skull har jag valt en pragmatisk vinkel i den här artikeln, även om det kanske inte är helt korrekt ur ett statistiskt perspektiv.

HÄRDVALUTA

P-värden anger om en skillnad i effekt eventuellt kan förklaras av slumpen men det säger ingenting om hur stor en behandlingseffekt är eller om den är kliniskt relevant. Ett punkttestimat (till exempel medelvärdet) och ett konfidensintervall anger den bästa skattningen givet data och det är också ett

intervall som med 95 procents sannolikhet innehåller det sanna värdet på den effekt man försöker skatta.

Med andra ord kan man säga att p-värdet är ett kvitto på att de effekter man observerar sannolikt inte har orsakats av slumpen – medan punkttestimatet och konfidensintervall säger något om hur stora effekterna är. Och det är hårdvaluta i statistiska sammanhang.

Sedan är ju statistik bara en del av sanningen – en effekt kan vara statistiskt signifikant utan att vara kliniskt betydelsefull.

För några år sedan fördes en hetsig debatt i Läkartidning huruvida man behöver konfidensintervall för register som rapporterar fullständiga populationsdata. Ett exempel skulle kunna vara att det rapporterades 626 nya fall av levercancer i Sverige 2013 (ICD7-kod 155.0.) Var detta en exakt siffra, eller bör man i stället använda konfidensintervall för att jämföra regioner, länder, utveckling över tid och liknande?

De som argumenterar mot konfidensintervall för den här typen av data motiverar detta med att det finns ingen osäkerhet i talen, man observerar hela populationen. De som argumenterar för konfidensintervall hävdar att utfallet (det vill säga de antal fall man observerar) är en realisering av en underliggande slumpmässig process och alltså en variabel med osäkerhet. Med det synsättet blir det relevant att ange ett konfidensintervall.

När det gäller resultaten för riksdagsval och liknande är alla överens om att det inte behövs några konfidensintervall. Här observerar man hela populationen. I valundersökningar före valet, som baseras på några tusen individer, är konfidensintervallen däremot högst relevanta eftersom man måste ta höjd för osäkerheten i resultaten eftersom man inte frågar hela

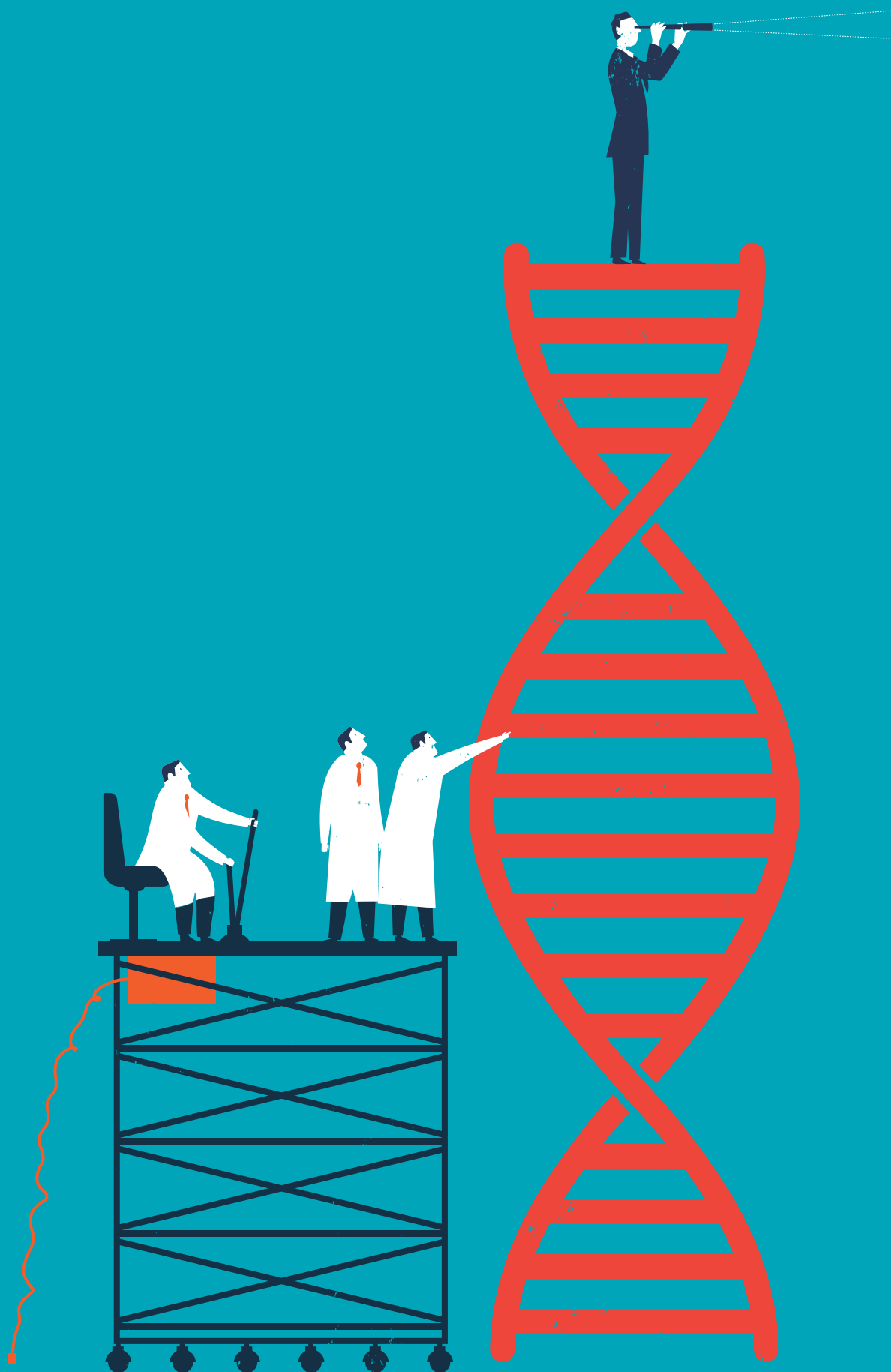


När vi skattar behandlingseffekter så "gissar" man alltid på det man observerar. Allt annat blir meningslöst. Konfidensintervallet beskriver sedan hur säkra vi är på vår gissning

ANNA TÖRNER, STATISTIKER OCH VERKSTÄLLANDE DIREKTÖR
SCANDINAVIAN DEVELOPMENT SERVICES



Från akademisk idé till läkemedel



Termen "From Bench to Bedside" brukar beskriva processen att ta ett projekt från laboratoriet till kliniken. Vägen är lång för att förverkliga drömmen om ett godkänt läkemedel för cancerpatienter. **Joachim Gullbo**, läkare och forskare, Akademiska sjukhuset Uppsala, berättar här om hur det kan gå till, och ger några reflektioner kring några projekt han har varit med om att föra fram.

Många prekliniska forskare drömmer om att en dag få se sitt arbete utvecklas till något som kommer patienter till nytta, med det är en dyr och snarig väg med många hinder. Man brukar säga att utvecklingskostnaden för ett nytt läkemedel ligger i storleksordningen tio miljarder kronor, och färre än en av tio läkemedelskandidater som börjar studeras på människa når målet att bli ett registrerat läkemedel. Tack vare en i det närmaste unik situation i Sverige, där akademiska forskare själva äger rätten till sina uppfinningar, finns det idag en handfull aktiva svenska bolagiserade projekt inom farmakologisk cancerterapi som haft sitt ursprung i akademisk forskning. Denna artikel belyser resan för några av dem. Ett bra team med duktiga medarbetare är den allra viktigaste framgångsfaktorn.

FÖRSTA STEGET – BILDA BOLAG OCH ANSÖKA OM PATENT

Goda idéer finns det gott om i den akademiska världen. För att ekonomiskt klara av att ta en akademisk idé till klinisk studie krävs i de allra flesta fall en finansiell investering som är betydligt större än vad akademiska anslag täcker. Syftet med anslagen är ju inte heller att

ta fram kommersiella produkter. Invetare finns i olika former och flera universitet och högskolor erbjuder idag innovationsstöd i form av rådgivning inom kommersialisering och patenterbarhet. Den senare delen är oftast viktig och en förutsättning för att göra uppfinningen attraktiv för större investerare och då framför allt inom livsvetenskaper. Förutom allmän affärsrådgivning och bedömning av patentmöjligheter, kan innovationsstödet bestå av förmedling av kontakter för samarbete, uppbyggande av kommersiellt team eller investering. Varje innovationskontor har även medel att använda till aktiviteter som tidigt eliminerar kommersiell risk, till exempel genom att tidigt analysera behovet och marknaden, identifiera och möta regulatoriska frågeställningar, samt identifiera andra hinder med en genomförbarhetsanalys. Flera universitet har idag egna holdingbolag som kan göra tidiga investeringar i verksamheten. Det nybildade bolaget ägs ofta av grundarna (de akademiska forskarna) och holdingbolaget, den institution som hjälpt till med bildandet kan ha ett villkorat lån till bolaget.

Det är mycket viktigt att i detta skede bilda ett team av medarbetare, eftersom det är de som skall driva projektet

och göra verklighet av det man hoppas uppnå. Tips! Fundera över vilka som är uppfinnare och vilka som bör ingå i det nybildade bolaget.

För att utforma en bra patentansökan krävs ett juridiskt ombud som kan hjälpa till att värdera idéns nyhetsvärde och uppfinningshöjd (görs kostnadsfritt av Universitetens innovationskontor) innan ansökan går in till myndigheter i det land man vill att patentet skall skydda uppfinningen. Kostnaden ligger ofta på tiotusentals kronor per land. I de flesta länder prioriteras patentansökningar efter ansökningsdatum (first to file) och före detta datum måste "uppfinningen" vara hemlig. I USA finns möjligheten att publicera data innan ansökan (så kallad "grace period", 12 månader). För läkemedel gäller en patenttid om 20 år från ansökningsdatum, vanligtvis förbrukas mer än hälften av denna tid till preklinisk utveckling och kliniska prövningar.

Ett beviljat patent ger patentinnehavaren ensamrätt att kommersiellt nyttja sin uppfinning i det land som patentet gäller. Normalt tillhör rätten till uppfinning arbetsgivaren, men för akademisk forskning finns i den svenska lagen ett "lärarundantag" som ger forskare och lärare anställda inom universitetet rätt till sina egna idéer. Orsaken är bland annat att man velat värna den akademiska friheten. Arbetsstagare inom kommuner och landsting omfattas av den så kallade "uppfinnarlagen", lag om rätten till arbetsstagares uppfinningar (LAU, SFS 1949:345). Lagen innebär i praktiken att arbetsgivaren kan göra anspråk på patenterbara uppfinningar som genereras av medarbetare och faller inom verksamhetsområdet. Diskrepansen mellan akademi och kommuner och landsting har uppmärksamats (se t ex referens 1 och 2). Då det oftast inte ligger i huvudmannens intresse att utveckla och kommersialisera produkter har flera kommuner och landsting försökt att uppmuntra idéer och förbättringar genom en positiv hållning till den anställdes rätt till sin idé². Rapporten Riktlinjer för innovationsrättigheter i vården (SUNE-rapporten) har tagits fram av Akademiska sjukhuset i Uppsala³ på uppdrag av Näringsdepartementet i syfte att ge förslag till nationella riktlinjer för innovationsrättigheter inom vården.

"Att jobba med ett cytotoxiskt läkemedel har inneburit en del motstånd i en era av målriktade terapier, att vårt potentiella läkemedel faktiskt fungerar har ibland hamnat i bakvattnet."

ANDRA STEGET – FINNA KAPITAL

Den kanske största utmaningen för den akademiskt skolade forskaren i det lilla bolaget är att attrahera kapital av den kvantitet som krävs för att ta sitt projekt till det första stora delmålet, att starta en klinisk läkemedelsprövning. Kapital kan fås på olika sätt; genom egna kontakter, genom förmedlingar på universitetet och dess holdingbolag, så kallade affärsänglar, riskkapitalister, börsnotering eller genom att vädja till allmänheten med hjälp av crowd-funding. Som akademiker är vi vana att skriva forskningsplaner som är visionära, som beskriver vad vi vill göra och vad som skulle kunna bli resultatet, men som alla vet är den akademiska forskningen fri och sidospår är ofta lika intressanta som det man först hade tänkt. För riskkapitalinvesteraren handlar det om att beräkna potentiell vinst vs risk. Projektet måste anses hållbart och utan alltför många sidospår kunna ta sig via milstones till en "exit", en återbetalning av investeringen med en vinst som uppväger risktagandet. Bolagets idé får här ofta sin första riktiga värdering, och denna värdering i förhållande till investeringens storlek gör att grundarna blir utspädda. När risken är stor, vilket den oftast är i tidiga projekt, blir värderingen låg. Ofta får bolaget nu en mer eller mindre professionell styrelse och en verkställande direktör som leder arbetet med att ta idén till en produkt. Ju fler investeringar man behöver göra desto mer blir de ursprungliga grundarna utspädda, om de inte från början har diskuterat ett utspädningskydd.

TREDJE STEGET – MYNDIGHETSSTYRD DOKUMENTATION KRING PRODUKTEN

Myndigheterna ställer stora krav på dokumenterad produktion och renhet av

en läkemedelskandidat. Ett första steg är att få substansen tillverkad enligt Good Manufacturing Practice, GMP, i särskilt certifierade laboratorier. I detta ingår förutom syntes av substansen och utformning av en lämplig beredningsform också en noggrann kartläggning av föroreningar samt stabilitet över tid i den formulering som skall användas. Kostnaden för att ta fram en klinisk batch läkemedel, galenisk farmaceutisk utredning och stabilitetsdokumentation blir ofta flera miljoner kronor, även om man redan från början har en god idé om hur det skulle kunna se ut.

Det europeiska läkemedelsverket har tagit fram riktlinjer till vilken preklinisk dokumentation som rekommenderas innan man kan ansöka om kliniska studier på människa⁴. Syftet med dessa riktlinjer är att ge en vägledning till hur ett lämpligt prekliniskt program bör utformas för att man så snabbt och säkert som möjligt skall kunna initiera studier på patienter med avancerad sjukdom och begränsade terapeutiska möjligheter. De prekliniska studierna görs för att:

- identifiera de farmakologiska egenskaperna hos läkemedlet
- etablera en säker initial dos för humanstudier, och
- beskriva den toxikologiska profilen av läkemedlet i fråga (till exempel vilka organ som påverkas av höga doser, exposition-effekt, relation och reversibilitet).

Studierna indelas i farmakologi (till exempel principiell mekanism, dosregim, motiverat val av species i studierna, val av startdos/biomarkörer, och ge stöd för kombinationsterapi), säkerhetsfarmakologi (effekter på vitala organ/parame-

trar), farmakokinetik, och generell akut och upprepad toxicitet (för små molekyler krävs vanligen två species varav max ett är gnagare). Studier avseende reproduktionstoxikologi, genotoxicitet och carcinogenicitet är normalt sett inte nödvändiga för att starta humanstudier på patienter med redan avancerad cancersjukdom, men krävs inför marknads-godkännande.

Normalt sett utförs dessa prekliniska toxicitetsstudier på ett kontraktsforskningslaboratorium som arbetar enligt good laboratory practice, GLP. Studierna tar många månader i anspråk och bör göras med klinisk batch av läkemedlet (syntetiserat och berett enligt GMP), alternativt en något mer smutsig batch där alla föroreningar är noga beskrivna (kvalificerade). Kostnaden kan beräknas till några eller tiotalet miljoner kronor.

FJÄRDE STEGET – SKRIVA PROTOKOLL OCH HITTA PRÖVARE

Det prekliniska (och eventuellt kända kliniska) underlaget för produkten sammanfattas i en IMPD, Investigational

Medicinal Product Dossier. Detta underlag används för att motivera den studie man avser att göra på cancerpatienter, både utifrån val av patientgrupp, dos och dosregim samt monitorering av patienterna i studien. Protokollet skrivs ofta i samråd med aktiva prövare och ett CRO engageras vanligen för att sköta de regulatoriska kontakterna med nödvändiga myndigheter och med sjukhus/prövare. I detta läge blir det allt viktigare med dokumentation och kontroll, efter att tidigare haft ganska fria tyglar till vad man gör och inte gör krävs nu av det lilla forskningsbolaget att man tar fullt ansvar för sina beslut och dokumenterar desamma med god spårbarhet. Det finns ett omfattande regelverk att arbeta efter och en konsult med erfarenhet av regulatory affairs är oftast nödvändig. Förhoppningsvis får man alla bitar på plats och protokollet bli klart för att ansöka om klinisk prövning. Nu gäller att allt arbete skall ske enligt Good Clinical Practice.

Såväl svenska läkemedelsverket som de europeiska och amerikanska läkeme-

delsmyndigheterna erbjuder företag att komma till diskussioner innan ansökan om klinisk prövning lämnas in, ett pre-IND möte. För små och/eller akademiska bolag subventioneras kostnaden helt eller delvis och förhoppningsvis leder mötet till att man kommer fram till en studieplan som kan accepteras av både företag, myndigheter, prövare och patienter.

EGNA ERFARENHETER

Författaren till denna artikel har haft förmånen av att se tre olika projekt ta sig från det akademiska laboratoriet till klinisk utvecklingsfas. Det är lätt att i efterhand vara klarsynt. Det mesta tar längre tid än vad som först beräknas och som regel blir det lite dyrare än vad man tänkt. Rälsen går inte rakt fram, utan motgångar och bekymmer dyker upp längs resan.

Duktiga medarbetare är oftast helt ovärderliga, både inom akademien och i form av konsulter med expertkunskaper inom toxikologi, farmakokinetik och klinisk farmakologi, myndighetskontakter/

Effekten av ett läkemedel är *direkt* beroende av hur det används

Ett läkemedel som patienten använder fel gör ingen nytta
– en instruktionsfilm som stöd är den optimala bruksanvisningen

www.medicininstruktioner.se



Vill ni ha **kostnadsfria**
påminnelsekort till era patienter?

Beställ på
info@medicininstruktioner.se

Nyhet! Nu kan du ladda ner vår app för sjukvårdspersonal för att få notiser när nya instruktionsfilmer publiceras.



regulatory affairs, medicinskt skrivande och dokumentation. Det är också bra att då och då sätta sig ner för att fundera över och diskutera sina förväntningar på projektet. Det är lätt att bli ivrig och det är lätt att bli frustrerad. Många potentiella investerare vill veta patientunderlag och marknadsandelar snarare än detaljer i molekylär cancerbiologi och att hitta en bra partner tar tid.

"Kort sagt så pratade vi forskare vetenskap, investerarna pratade dollar."

Bolaget Oncopeptides grundades 2000 av sex akademiska forskare och det då nybildade Karolinska Innovations AB. Grundtanken var att göra ett fungerande koncept baserat på cytostatika än mer effektivt. I slutet av 90-talet hade pengarna flödat och att finna en investering skulle vara mycket lätt. Sen sprack IT-bubblan och det blev plötsligt iskallt på investerarmarknaden. Bolagets imaginära värdering minskade till en fjärdedel redan innan första investeringen gjorts. Forskarna reste land och rike runt och presenterade sitt projekt och slogs av hur ofta investerarna snarare ville prata om antal patienter med en diagnos 'worldwide', marknadsandelar och försäljningspris än om forskarnas kompetens och detaljer om uppfinningen. Kort sagt så pratade vi vetenskap, de pratade dollar. Till slut kom den första investeringen från den nystartade fonden Karolinska Development i samarbete med Industrifonden och arbetet kunde ta fart. Nu har Oncopeptides arbetat i 16 år för att utveckla en produkt. I och med att det tagit lång tid och att investeringar gjorts i många små etapper är de sex grundarna minoritetsägare när företaget börjar nå målet, en sannolikt lyckad multinationell fas II studie vars

resultat kommer att presenteras på EHA-mötet i sommar (preliminära data presenterades på ASH i december). Att jobba med ett cytotoxiskt läkemedel har inneburit en del motstånd i en era av målriktade terapier, att vårt potentiella läkemedel faktiskt fungerar har ibland hamnat i bakvattnet.

Bolaget Vivolux driver nu två kliniska studier i samarbete med ledande can-

cersjukhus i USA. Produkterna har tagits fram genom ett samarbete mellan professor Stig Linder (KI/Linköping) och professor Rolf Larsson (Uppsala) och deras medarbetare. Resan med Vivolux har varit helt annorlunda än med Oncopeptides, kanske på grund av att bolagets läkemedelskandidater inte är traditionella cytostatika utan delvis nya principer för behandling av tumörer och därigenom får en ökad publicitet. Det har därför varit lättare att hitta medarbetare som vill jobba med projektet. Detta gjorde också investeringsprocessen lättare, genom färre och större investeringar gick arbetet från akademisk idé till start av klinisk studie betydligt fortare, studierna beräknas vara klara under 2017.

Inget av projekten har framtiden utstakad. Att ta en produkt till marknads-godkännande kräver betydligt större kliniska studier och oftast med en adekvat jämförelsearm, vilket leder till att kostnaderna ökar betydligt. Om det är möjligt eller inte får framtiden utvisa, det är förstås resultaten från de kliniska studierna som blir avgörande. Erfarenheten av att få jobba med dessa två bolag är naturligtvis fantastisk, liksom möjligheten att få bidra till en bättre

cancerbehandling för de patienter vi alla träffar i vår gärning som onkologer. Jag hoppas att fler akademiska forskare får denna möjlighet.

POTENTIELL INTRESSEKONFLIKT

Joachim Gullbo är en av sex grundare till bolaget OncoPeptides AB och dessutom verksam delägare i Vivolux AB.

REFERENSER

1. Nyttiggörande av Högskoleuppfindingar. Betänkande av Utredningen om rätten till resultaten av högskoleforskningen. Statens Offentliga Utredningar SOU 2005:95.

2. <http://skl.se/naringslivarbetedigitalisering/forskningochinnovation/innovation/fragorochsvarinnovationochjuridik/avtall-mellanarbetsgivareochmedarbetare.7717.html>

3. <http://www.regionorebrolan.se/Files-sv/Örebro%20läns%20landsting/Regional%20utveckling/Innovationssluss/Innovationer%20i%20värden%20Final%20ver%202009-03-31.pdf?epslanguage=sv>

4. ICH Topic S9 : Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals. November 2009 EMEA/CHMP/ICH/646107/2008



JOACHIM GULLBO, LÄKARE OCH FORSKARE AKADEMISKA SJUKHUSET UPPSALA
JOACHIM.GULLBO@MEDSCI.UU.S



EXEMPEL PÅ NÅGRA ONKOLOGISKA FORSKNINGSFÖRETAG MED URSPRUNG I AKADEMIN

	Oncopeptides AB	Vivolux AB	Immunicum AB	APREA	Axelar AB
Grundat år	2000	Cancerdelen 2006	2002	2003	2003
Forskarnas namn	Hans Ehrson Joachim Gullbo Rolf Lewensohn Rolf Larsson Kristina Luthman Peter Nygren	Hans Rosen Gunnar Westman Stig Linder Rolf Larsson mfl	Alex Karlsson-Parra AnnaCarin Wallgren Bengt Andersson	Klas Wiman Galina Selivanova Vladimir Bykov Staffan Strömblad Natalia Issaeva Wenjie Bao	Magnus Axelson och Olle Larsson
Produkt och huvudsaklig idé	Många tumörer har ett högt uttryck av hydrolytiska enzymer, t ex aminopeptidaser. Genom att kemiskt utforma läkemedel så att de riktar mot celler med hög aminopeptidas –aktivitet får en potentieringseffekt. Melflufen är ett peptidas-potentierat derivat av det klassiska anticancerläkemedlet melfalan.	VLX600 hämmar den mitokondriella cellandningen och vilket framför allt påverkar celler i områden inuti solida tumörer med begränsad syre- och näringstillgång. VLX1570 hämmar proteasomen genom selektiv effekt på deubiquitinaseenzym, vilket är ett nytt sätt att angripa ett redan känt betydelsefullt target.	INTUVAX, en cancer-immunaktiverare som utvecklas för behandling av solida tumörer. Dess aktiva beståndsdel är aktiverade vita blodkroppar, så kallade dendritiska celler, framtagna från friska blodgivare. Intratumoral injektion av dessa celler förväntas leda till en inflammatorisk reaktion som i sin tur leder till tumorspecifik aktivering av patientens cytotoxiska T-lymfocyter.	Tumörsuppressorgen p53 är muterad i ca hälften av alla tumörer. Huvuddelen av mutationerna är missense-mutationer och muterat p53-protein uttrycks ofta på höga nivåer. Substansen APR-246 kan reaktivera muterat p53, öka uttrycket av p53-reglerade målgener, och inducera apoptos i tumörceller.	AXL1717 är en småmolekylär hämmare av tillväxtfaktorn Insulin-like growth factor-1 (IGF-I) och dess receptors signalering i celler, avsedd för behandling av cancer. AXL1717 ges peroralt till patienter.
Tid från läkemedelskandidat i akademiskt lab till första investering:	2 år	2 år	5 år	3 år	2 år
Första investering (seedingkapital):	Karolinska Innovations AB	Innovationsbron	Företagsinkubatorn Chalmers Innovation.	Karolinska Innovations AB/ Karolinska Development AB	Karolinska Innovations AB/Karolinska Development AB
Nuvarande huvudägare:	Industrifonden och HealthCap	Nxt2B	Börsnoterat; huvudägare är Loggen Invest, Holger Blomstrand Byggnads AB och Swedbank Robur.	Karolinska Development, Praktikerinvest, Östersjöstiftelsen, Versant, 5AM Ventures, Sectoral, HealthCap,	Östersjöstiftelsen
Totalt förbrukat kapital för att komma till dagens position	Ca 120 MSEK	110 MSEK	Ca 100 MSEK	Ca 210 MSEK	Ca 230 MSEK
Avlutade studier	Klinisk fas I/II-studie på patienter med olika cancersjukdomar.	-	Klinisk fas I/II-studie på patienter med metastaserad njurcancer	Klinisk fas I/II-studie på patienter med hematologiska maligniteter eller hormonrefraktär prostatacancer	Klinisk fas I/II-studie på patienter med olika cancersjukdomar. Klinisk fas-II-studie på patienter med icke-småcellig lungcancer (NSCLC).
Pågående studier	Klinisk fas I/II-studie på patienter med behandlingsresistent multipelt myelom	Klinisk Fas I-studie med VLX600 till patienter med solida tumörer. Klinisk fas I/II-studie med VLX1570 till patienter med återfall i multipelt myelom.	Fas II-studie vid behandling av metastaserad njurcancer, fas I/II-studie vid behandling av primär levercancer och fas I/II-studie vid behandling av GIST (gastrointestinal stromacellstumör).	Klinisk fas Ib/II-studie på patienter med ovarialcancer	Klinisk fas I/II-studie på patienter med hjärncancer (glioblastom) i USA. Klinisk fas-II-studie på lungcancerpatienter med adenocarcinom (under förberedelse).

MSEK: miljoner kronor

Tack till Jakob Lindberg (OncoPeptides), Hans Rosen (Vivolux), Alex Karlsson-Parra (Immunicum), Klas Wiman och Ulf Björklund (Aprea), Magnus Axelson och Olle Larsson (Axelar), samt Malin Graffner (UU Innovation).

Ledtider halverade i pilotprojekt
med standardiserade vårdförlopp
– **enbart positiva erfarenheter i**
Västerbotten



Relativt enkla förändringar har gett stora förbättringar sedan öron-näsa-hals- och käkkirurgi vid Norrlands universitetssjukhus i Umeå anammat standardiserade vårdförlopp, SVF, inom cancervården. På bara några år har kliniken minskat ledtiderna från välgrundad misstanke till behandlingsstart med omkring 20 dagar. Det innebär en ungefärlig halvering. ÖNH är en av fem pilotkliniker inom Västerbottens läns landsting.



En väl fungerande samarbetsmodell med övriga lands-
ting (Västernorrland, Norrbotten, Jämtland) i Region
norr har gjort att ÖNH i Umeå med marginal lämnat
den bottenplacering man tidigare haft i nationella jämförelser.

– Jag kom hit för ett och ett halvt år sedan och är fascine-
rad över den framåtanda och det engagemang som finns. Det
är ett fantastiskt arbete under flera år som nu ger resultat,
säger Lena Norberg Spaak, överläkare i kirurgi och tumöran-
svarig vid ÖNH i Umeå.

Vi träffas på kliniken tillsammans med Brith Granström,
som är processledare för huvud- och halscancer inom den nor-
ra regionen, samt Göran Hugosson, projektledare för SVF i
Västerbotten.

När intervjun görs är planeringen för de kommande ÖNH-
dagarna i Umeå i början av juni i full gång och entusiasmen
är påtaglig för att ytterligare stärka det förbättringsarbete
som inleddes för några år sedan.

– Egentligen började arbetet med ett snabbspår för att
korta de ledtider som var orimligt långa tidigare. Att vår
verksamhet blev en pilot för standardiserade vårdförlopp har
förstärkt det arbetet, säger Brith Granström.



*"Jag kom hit för ett och ett
halvt år sedan och är fascine-
rad över den framåtanda och
det engagemang som finns."*

Lena Norberg Spaak

DUBBLA UTREDNINGAR TIDIGARE

Att hitta bra samarbetsformer med övriga sjukhus inom Re-
gion norr har varit centralt. Den nivåstrukturering som till-
lämpas inom huvud- och halscancer bygger på att så gott som
all utredning och behandling utförs vid universitetssjukhuset
i Umeå.

– Tidigare gjordes ofta dubbla cancerutredningar vid både
Norrlands universitetssjukhus och hemsjukhuset med den extra
tid det tar. Det var resurskrävande och innebar onödigt långa
ledtider och därför inleddes det regionala förbättringsarbetet.



*"Att det kommit kvalitets-
register för olika diagnoser,
exempelvis lungcancer, har
fungerat som lite av en väckar-
klocka."*

Brith Granström

Lena Norberg Spaak lyfter fram kvalitetsaspekter av det
förbättrade samarbetet inom regionen. PET/CT-röntgen görs
numera i högre grad på oskadad vävnad med bättre utred-
ningsresultat som följd.

– Att det kommit kvalitetsregister för olika diagnoser, ex-
empelvis lungcancer, har fungerat som lite av en väckar-
klocka. Huvud- och halscancer kom in i registret 2008 och
därmed kunde vi se att vi låg illa till i jämförelse med övriga
Sverige, och det motiverade oss till förändring, förklarar Brith
Granström.

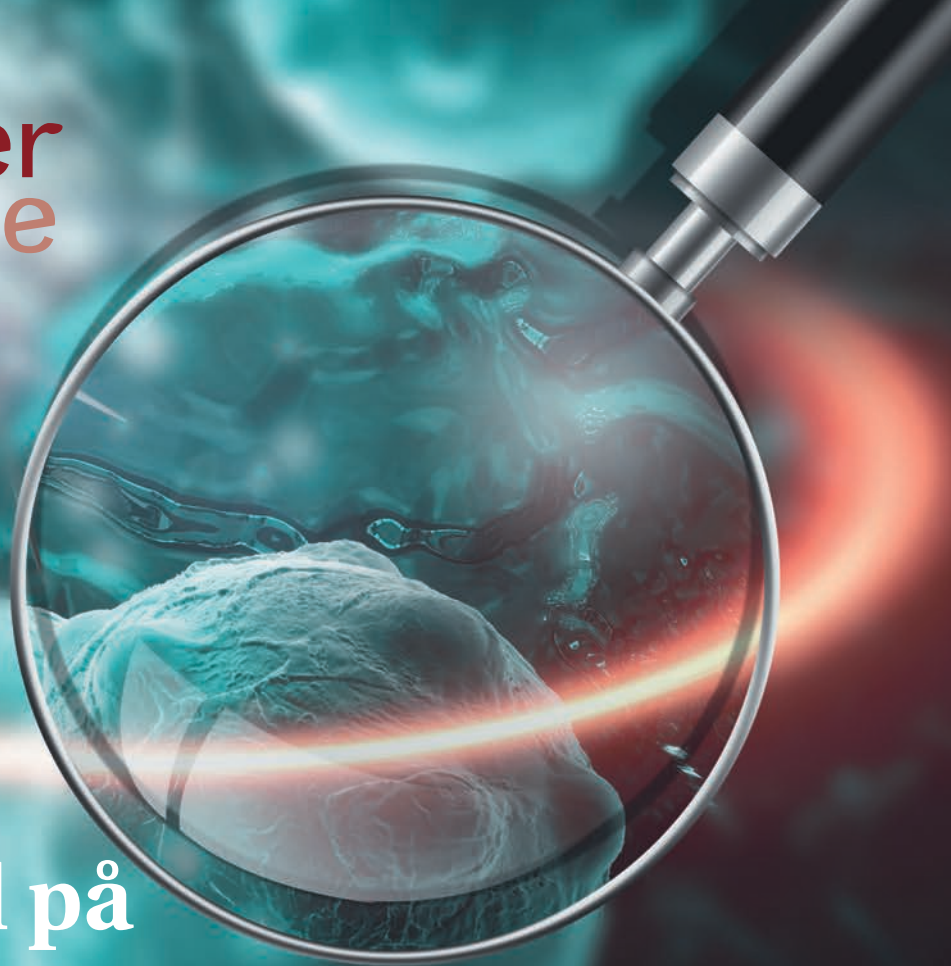
SNABBSPÅR FÖR HANDLÄGGNING I UMEÅ

Ett första regionövergripande snabbspår sjuösattes för tre år
sedan och bygger på att ÖNH i Umeå fick kännedom direkt
om att en patient börjat handläggas vid ett annat sjukhus.
Den vidare handläggningen kan då planeras på ett tidigare
stadium i Umeå innan patienten överförs dit.

En utredningsmodell med en tidsgräns på 14 dagar, som
ÖNH i Umeå i samverkan med övriga sjukhus i regel klarar,
byggdes upp. Olika system infördes för att undvika flaskhal-
sar i processen.

– En gång i veckan samlas vi för multidisciplinär video-
konferens tillsammans med bland annat onkologer, patologer,
radiologer och kontaktsjuksköterskor. Vi anstränger oss till
det yttersta för att få med en patient så tidigt som möjligt för
att undvika en veckas fördröjning till nästa konferens, säger
Lena Norberg Spaak.

– Vi har exempelvis fantastiska patologer som kan leverera
provsvar på bara några dagar. Alla i vårdkedjan är på ett an-
nat sätt än tidigare medvetna om betydelsen av korta ledtider
och har rutiner för att jobba så effektivt som möjligt med
bibehållen kvalitet.



Håll dig uppdaterad på jobbmöjligheter!

På Cancerjobb hittar du platsannonser som på något sätt har bäring på en malign diagnos. Vare sig du är urolog och arbetar med prostatacancerpatienter, onkolog eller hematolog eller om du är sjuksköterska inom palliativvården.

Anmäl dig till Cancerjobb.se och mottag nyhetsbrev med platsannonser

Varje vecka skickar vi ett mejl med de senast utlagda annonserna så du enkelt kan se när nya jobb finns att söka. Gå in på cancerjobb.se och fyll i formuläret så är du med.

Söker ni nya medarbetare?

Annonsera gratis tom den 1 oktober 2016

Under uppstart erbjuder vi gratis platsannonsering. Kontakta oss på annonsera@cancerjobb.se så ser vi till att din annons publiceras.

Det finns en koppling mellan Onkologi i Sverige och Cancerjobb.se och målgruppen för tidningen är också målgrupp för rekryteringssajten. Cancerjobb är platsen för dig som söker ny personal inom cancerområdet.

Du når oss på:
Tel. 08-570 10 520
annonsera@cancerjobb.se

BRA SAMARBETE MED MINDRE SJUKHUS

Hon lyfter fram arbetssättet i norr som ett väl fungerande samarbete där patientens hemsjukhus, efter handläggningen i Umeå, tar över för kompletterande behandling och uppföljning.

– Vi känner verkligen att hela regionen står bakom arbetssättet och inte minst nu när vi kan se de positiva effekterna med tidigare behandlingsstart. För oss är det viktiga att läns- och länsdelssjukhusen känner sig delaktiga och vi jobbar bland annat med regionmöten ett par gånger per år för kompetensutveckling och för att utveckla samarbetsformerna, berättar Lena Norberg Spaak och tillägger:

– För mig som kirurg är det också väldigt befriande att jobba i en organisation som ger mig möjligheter till så mycket klinisk arbetstid som möjligt. Kontaktsjuksköterskorna gör ett ovärderligt jobb med att sköta en stor del av patientkontaktarna.

Vad är din bild av att de fyra nordligaste landstingen hade svårigheter med långa ledtider tidigare?

– Jag har ju kommit in i arbetet under förändringsprocessen, men efter att ha arbetat i Mellansverige tidigare, så kan man inte undvika att slås av avstånden, säger Lena Norberg Spaak och tar en titt på väggen i ett av kontorsrummen och den Sverigekarta där Region norr täcker ungefär halva landet.

– Det kan ha varit så att man kanske omedvetet accepterade att saker tog längre tid eftersom geografin ser ut som den gör. När man nu ligger i nivå eller till och med är bättre än andra regioner så skapar det massor av självförtroende som också hjälper till i arbetet att ytterligare vässa våra ledtider.

En kort promenad leder tillbaka till projektledaren Göran Hugossons arbetsrum i landstingshuset på campus- och sjukhusområdet i Umeå. Han har själv arbetat vid ÖNH tidigare och tycker att kliniken är värd att lyfta fram som ett föredöme.

"BÄSTA TÄNKBARA PILOTKLINIK"

– Inte minst när det gäller att få ihop alla delar i vårdkedjan till en helhet. Kan ÖNH visa så bra resultat med stöd av standardiserade vårdförlopp, så kan fler kliniker göra det. Jag kan inte tänka mig en bättre pilotklinik än ÖNH, säger Göran Hugosson, som lyfter fram SVF-arbetet som en stor kunskapsatsning.

– Olika delar av vården som slutenvård, primärvård och tandvård ska bidra till att helheten blir bra. Men standardiserade vårdförlopp är också en signal till patienterna om vilken vård man kan vänta sig och vilka tidsramar det handlar om. Det skapar en trygghet i kontakterna mellan vårdgivare och patient.

Huvud- och halscancer var en av fem diagnosgrupper i fokus för arbetet med SVF under 2015. Arbetet samordnas av RCC.

I år inriktas satsningen på ytterligare 13 grupper och fram till 2018 ska arbetet med stöd av statsbidrag pågå i högt tempo för att steg för steg täcka in alla cancersjukdomar.

– Efter det? Ja, egentligen ser jag ingen begränsning utan tycker att exempelvis diabetes och psykiatrisk vård skulle passa utmärkt för standardiserade vårdförlopp. Det är ett processorienterat arbetssätt som enligt min mening stärker svensk sjukvård, säger Göran Hugosson.

De erfarenheter som ÖNH vid Norrlands universitetssjukhus redovisar ligger i linje med det som Göran Hugosson pekar på som en av de centrala delarna för att få SVF att fungera.

STANDARDISERADE VÅRDFÖRLOPP – MODELL EFTER DANSK FÖREBILD

Standardiserade vårdförlopp bygger på en överenskommelse mellan regeringen och SKL för 2015-2018 om en nationell satsning på kortare väntetider och minskade regionala skillnader i cancervården.

För 2016 finns drygt 400 miljoner kronor i stimulansmedel till landsting och regioner. Modellen med standardiserade vårdförlopp, SVF, har sin grund i den danska satsningen på "pakkeforløben" som kortat väntetiderna i dansk cancervård.

SVF ska förkorta tiden mellan välgrundad misstanke om cancer till behandlingsstart och beskriver vilka utredningar och första behandlingar som ska göras inom olika diagnoser samt tidsgränser för hela förloppet och olika utredningssteg.
(Källa: cancercentrum.se)



"Vi måste fungera som en enhet även om vi är olika organisationer."

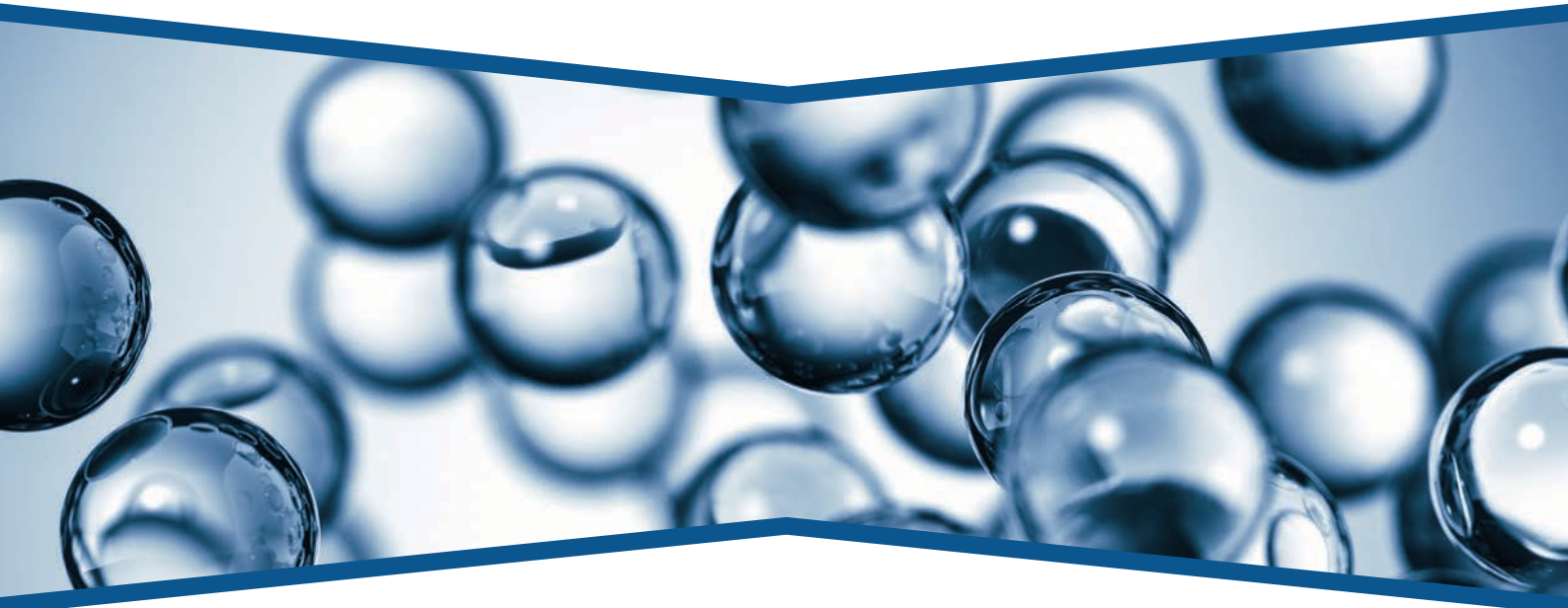
Göran Hugosson

– Vi måste fungera som en enhet även om vi är olika organisationer. Ofta tappar vårdkedjan fart när patienten flyttas över länsgränsen och det är vår uppgift att lösa det problemet.

– Jag tycker att arbetet med standardiserade vårdförlopp fått en väldigt positiv respons från medarbetarna inom sjukvården i norra Sverige. Alla måste bidra för att det ska fungera och vi är på god väg i den riktningen.

TEXT OCH FOTO: FREDRIK MÅRTENSSON

INBJUDAN TILL IMMUNO ONCOLOGY SEMINAR KURS I TUMÖRIMMUNOLOGI TERAPIINRIKTAD UTBILDNING



20 - 21 OKTOBER 2016

Scandic Continental • Vasagatan 22, Stockholm

TORSDAG 20 OKTOBER

- 09.30 - 10.00 Registrering och kaffe
10.00 - 10.15 Välkommen & information
Rolf Kiessling & Andreas Lundqvist, *Karolinska Institutet*
Ulrika Brunell-Abrahamsson, *Bristol-Myers Squibb, seminarieledare*
10.15 - 12.00 Immunologi – introduktion
Klas Kärre, *Karolinska Institutet och ordförande i Cancerfondens forskningsnämnd*
12.00 - 13.00 Lunch
13.00 - 14.00 Forts. Immunologi – introduktion
14.00 - 14.15 Bensträckare
14.15 - 15.15 Tumörimmunologi
Rolf Kiessling
15.15 - 15.45 Kaffe
15.45 - 16.45 Cancervacciner
Andreas Lundqvist
16.45 - 17.00 Bensträckare
17.00 - 18.00 Antikroppsterapi
Jeanette Lundin, *Karolinska Institutet*
18.15 - Middag

FREDAG 21 OKTOBER

- 8.30 - 9.30 Adoptiv cellterapi
Per Marits, *Karolinska Institutet*
9.30 - 10.00 Kaffe
10.00 - 12.00 Immunterapi i kliniken
Gustav Ullenhag, *Akademiska Sjukhuset*
12.00 - 13.00 Lunch
13.00 - 14.30 Gruppdiskussioner & examination
Andreas Lundqvist, Rolf Kiessling, Gustav Ullenhag

ANMÄLNINGSFÖRFARANDE OCH FRÅGOR

- Via epost eller telefon till Ulrika Brunell-Abrahamsson,
✉ ulrika.brunellabrahamsson@bms.com
☎ 08-585 07 318



Bristol-Myers Squibb

WWW.BMS.SE MARS 2016 ONCSE16NP01906-01

Postgraduatekurs Bröstcancer

Svensk Förening för Bröstkirurgi i samarbete med AstraZeneca Onkologi har glädjen att bjuda in läkare till Postgraduate-utbildning i bröstcancer. Kursen kommer att hållas på Lejonalds Slott, Bro utanför Stockholm, 28 – 30 september 2016.

Ansvarig för kursen är Docent Fredrik Wärnberg, Kirurgkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Målsättningen med kursen, som är den enda i sitt slag, är att kunna erbjuda läkare en stimulerande och givande utbildning – heltäckande inom området bröstcancer – från epidemiologi, riskfaktorer, biologiska markörer till det senaste inom kirurgi, radiologi och medicinsk behandling samt att deltagarna ska kunna omsätta sina kunskaper under en workshop – bröstkonferens. Intresset för kursen har varit stort genom åren och antalet platser till kursen är begränsat. Sista dag för ansökan är 12 augusti 2016 och antagning till kursen meddelas inom en vecka efter ansöknings-tidens slut.

För anmälan till kursen kontakta Christina Ebbesson via e-post christina.ebbesson@astrazeneca.com. Anmälningsskylt finns hos ansvarig huvudman.

Deltagaren ansvarar själv för att inhämta arbetsgivarens godkännande för att delta i utbildningsaktiviteten.

Tid	28 – 30 september 2016
Kostnad	Pris för hotellrum är 1.490 SEK/natt exkl moms. Resa och logi (bokning samt kostnad) står deltagarna själva för. AstraZeneca står för kurskostnader och förtäring.
Plats	Lejonalds Slott, Bro, Stockholm
Kontaktperson	Christina Ebbesson AstraZeneca Nordic-Baltic Terapiområde onkologi tel: 08 – 553 260 00 e-post: christina.ebbesson@astrazeneca.com



AstraZeneca 

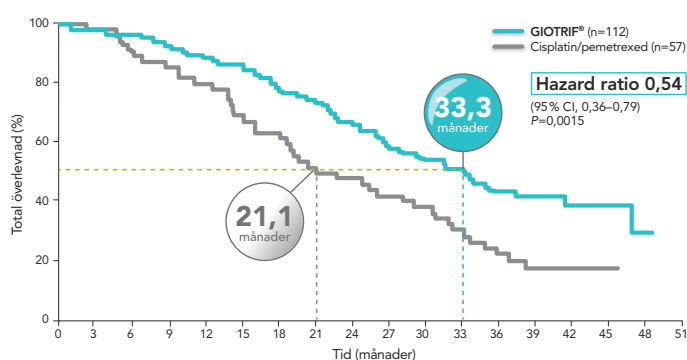
AstraZeneca AB
AstraZeneca Nordic-Baltic
151 85 Södertälje
www.connectinhealth.se

2:a generationens EGFR-TKI för 1:a linjens behandling

GIOTRIF® (afatinib) – irreversibel ErbB-familjeblockerare för patienter med EGFR M+ NSCLC



LUX-Lung 3 OS-data: Planerad subgruppsanalys – deletion 19-patienter²



- **46% minskning** av den relativa mortalitetsrisken hos deletion 19-patienter (HR 0,54; 95% KI 0,36–0,79; p=0,0015)².
- **53% minskning** av den relativa risken för tumörprogression hos patienter med vanliga mutationer (HR 0,47; 95% KI 0,34–0,65; p<0,001)^{1,*}.

*Vanliga mutationer: deletion 19 och L858R.

Referenser:

1. Sequist LV et al. J Clin Oncol 2013;31(27):3327–34. 2. Yang JC et al. Lancet Oncol 2015;16(2):141–51.

GIOTRIF® (afatinib), proteinkinashämmare, selektiv, irreversibel blockerare av ErbB-familjen. Rx, F. **Indikation:** Monoterapi indicerat vid behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med aktiverande mutation(er) av epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) och som tidigare inte behandlats med annan EGFR-TKI samt lokalt avancerad eller metastaserad NSCLC av skivepiteltyp som progredierar under eller efter platinabaserad cytostatikabehandling. **Varningar och försiktighet:** Vid långvariga diarréer finns risk för dehydrering varför noggrann monitorering och behandling är viktigt. Patienter som plötsligt utvecklar lungsymtom såsom andnöd, hosta och feber, ska avbryta behandling med Giotrif® under diagnostisk utredning för lungfibros. **Förpackningar och styrkor:** Giotrif® ges i tablettform och finns som 20 mg, 30 mg, 40 mg och 50 mg. Rekommenderad dos är 40 mg en gång om dagen. **Datum för senaste översyn av produktresumén:** 31 mars 2016. För pris och ytterligare information se www.fass.se. Boehringer Ingelheim Sverige AB, 08-721 2100.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning för att möjliggöra snabb identifikation av ny säkerhetsinformation.



DET ÄR INTE MIN HOBBY DET ÄR MITT LIV

- 31% objektiv respons för Votrient, vilket är signifikant bättre än för sunitinib ($p=0,03$).¹
- Jämförbar effekt* med sunitinib gällande PFS, enligt oberoende granskning.¹
- >2 års total överlevnad - ingen visad skillnad mot sunitinib ($p=0,24$).²

* Non-inferior 1.05 (95% CI, 0.90 to 1.22)


Votrient[®]
pazopanib

Referenser: 1. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. N Eng J Med 2013; 369: 722-731. 2. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, et al. Overall survival in renal cell carcinoma patients with pazopanib versus sunitinib. N Eng J Med 2014; 370: 1769-1770.

Votrient (pazopanib), F, Rx, ATC-kod: L01XE11. **Beredningsform:** Tabletter å 200 mg eller 400 mg. Verksamma beståndsdelar: pazopanib. **Indikationer:** Votrient är avsett som första linjens behandling av avancerad njurcellscancer (RCC) för vuxna och till patienter som tidigare erhållit cytokinbehandling för avancerad sjukdom. Votrient är avsett för behandling av vuxna patienter med specifika undergrupper av avancerad mjukdelssarkom (STS) som tidigare erhållit kemoterapi för metastaserande sjukdom eller för vilka sjukdomen har progredierat inom 12 månader efter (neo) adjuvant behandling. **Varningar och försiktighet:** Votrient är kontraindicerat vid överkänslighet mot den aktiva substansen (pazopanib) eller mot något hjälpämne som anges under "Innehåll" i produktresumén. Fall av leversvikt har rapporterats under behandling med pazopanib. Administrering av pazopanib till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion ska göras med försiktighet och under noggrann övervakning. Patienter >60 år kan visa ökad risk för förhöjda ALAT värden. I kliniska studier med pazopanib har fall av hypertoni inträffat, inklusive nyligen diagnostiserade symtomatiska episoder av förhöjt blodtryck (hypertensiv kris). Även allvarliga fall av, bland annat, interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit, posteriot reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) /reversibelt posteriot leukoencefalopatisyndrom (RPLS), hjärtdysfunktion/hjärtsvikt, venösa tromboemboliska händelser, aterotrombotiska händelser, allvarliga blödningar, hypotyreos, proteinuri, samt pneumothorax har rapporterats. För ytterligare information beträffande: pris, dosering, varningar och försiktighet, biverkningar och hantering, se fass.se. Produktresuméns senaste översyn 2015.12.17.

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

Novartis Sverige AB, Box 1150, 183 11 Täby. Telefon 08-732 32 00, www.novartis.se