

Hur kan dagens forskning påverka framtidens sjukvård?

Peter Aspelin (red.), Karolinska Institutet



STATENS OFFENTLIGA
UTREDNINGAR

Skriften kan beställas av Åsa Dahlqvist på faxnr 08–543 569 76 eller e-post till asa.dahlqvist@finance.ministry.se. Vid ett större antal tas en avgift ut.

Den finns också att ladda ner på Ansvarskommitténs hemsida, www.sou.gov.se/ansvar.

Innehåll	
Förord	5
Sammanfattning	9
Prevention	9
Individualisering	10
Organisation och ekonomi	10
Forskning	10
Hur kan dagens forskning påverka framtidens sjukvård?	13
Inledning	13
Cancerpanoramata idag och i morgon i Sverige	15
Bakgrundsfakta	15
Dagens cancerbehandlingar	16
Prevention av cancer	17
Screening	18
Framtidens cancerbehandling	19
Morgondagens krav på ny organisation och struktur	20
Ekonomiska konsekvenser	21
Ledsjukdomar	23
Introduktion	23
Konsekvenser för vård av patienter med inflammatoriska sjukdomar	25
Konsekvenser för utveckling (inklusive kvalitetsutvärdering) och forskning	26
Ekonomiska kalkyler och ekonomisk värdering av den nya situationen	27
Avslutning	28
Diagnostik och behandling av demenssjukdomar: ett framtidsperspektiv	31
Inledning	31
Symptombild	32
Bakomliggande orsaker	32
Diagnostik	33
Farmakologisk behandling	34
Aktuell farmakologisk forskning	34
Aktuell diagnosforskning	34
Sammanfattning	35
Farmakogenetik i morgondagens sjukvård	37

Referenser	42
Hur kan dagens imagingforskning påverka framtidens sjukvård?	43

Förord

Hur ser en samhällsorganisation ut som främjar utvecklingskraft och effektiv resursanvändning? Det är en av de frågor som Ansvarskommittén ska besvara.

Peter Aspelin, professor på Karolinska Universitetssjukhuset höll ett föredrag för Ansvarskommittén i januari 2005. Artiklarna i denna skrift utgår från vad som presenterades i föredraget. Eftersom de allmänna slutsatser som dras är väsentliga att iakttas då världens framtida organisation diskuteras, så redovisas detta underlag till kommittén i skriftform. En rad andra underlag kommer också att publiceras i denna skiftserie i syfte bidra till diskussion och tillämpa en öppen arbetsform. För innehållet i de olika skrifterna svarar respektive författare.

Läsaren ges i föreliggande skrift en bild av hur den framtida hälso- och sjukvården, en väsentlig del av samhällsorganisationen, kan komma att påverkas av den forskning som sker idag. Det är en positiv utveckling som beskrivs i det avseendet att vi kommer att kunna leva längre och vara friskare. Medicinska framsteg kan förväntas minska dödligheten ytterligare. Bilden av hälsoutvecklingen blir dock inte lika positiv, utan mer nyanserad, om man istället för att utgå från dödlighet och livslängd studerar sjuklighetens utveckling hos befolkningen. Det finns flera tecken på försämrade hälsoutveckling i Sverige, inte minst när det gäller självrapporterad psykisk hälsa. Likaså kan man konstatera att fler människor idag, jämfört med för två decennier sedan, lever med en långvarig sjukdom (Folkhälsorapport 2005 Socialstyrelsen).

I artiklarna från Peter Aspelin med flera konstateras att den utvecklingen kommer att fortsätta och allt fler kommer att leva med en eller flera sjukdomar i framtiden. Även följande allmänna slutsatser dras.

Det är de stora folksjukdomarna som kommer att ta absolut mest resurser i anspråk.

- Oavsett hur forskningen utvecklas kommer även fortsättningsvis sjukvården i livets slutskede, som omfattar såväl medicinsk vård, omvårdnad som omsorg, att utgöra en viktig del av vården och vårdens kostnader.

- Utifrån dagens utveckling kan antas att hälso- och sjukvårdens tyngdpunkt kommer att ligga mer på sekundärprevention än primärprevention. Hälso- och sjukvården kommer att kunna lindra och uppskjuta sjukdomsförlopp, men inte helt förhindra dem.
- Patienterna kommer huvudsakligen att behandlas inom öppenvården. Detta förutsätter ett gott samarbete mellan vårdens olika delar, inte minst mellan högspecialiserad vård och annan vård. Specialiseringen inom sjukvården ökar, vilket även det ställer krav på en nära kontakt mellan forskningsfront och öppenvård.
- Behandlingen kommer att bli mer individualiserad. Detta medför mycket stora fördelar för den enskilde individen.
- Det är viktigt att skapa så kallade kritiska massor för att kunna bedriva forskning och behandling på ett framgångsrikt sätt. Så kallade centrumbildningar är en lösning.

Dessa allmänna trender som beskrivs har naturligtvis implikationer på samhällsorganisationens utformning. De antyder bland annat ökade krav på hälso- och sjukvårdens förmåga att samarbeta utifrån den enskilda patientens behov. Den koncentration av forskning och behandling som nämns i texten ställer dessutom frågan om hälso- och sjukvårdens behov av en viss befolkningsstorlek för att kunna ge god medicinsk vård och skapa utvecklingskraft. Det är även frågor som formulerats av utredningen om högspecialiserad vård i Sverige (Högspecialiserad sjukvård Ds 2003:56).

Ansvarskommitténs uppdrag utgår från den samlade samhällsorganisationen. Hälso- och sjukvården utgör en betydande del och belyses därför i särskild ordning av kommittén. En tidigare statlig utredning (HSU 2000), som hade i uppgift att utreda hälso- och sjukvårdens finansiering och organisation, lade ned ett omfattande arbete på att analysera bland annat den medicinska utvecklingen. Utredningen drog likartade slutsatser som görs i denna skrift.

Särskilt poängterade man att förskjutningen av allt mer avancerade

medicinska insatser till det som i denna skrift benämns som "lågteknologisk" vård ställer mycket höga krav på den kommunala hälso- och sjukvården. Eftersom landstingen och kommunernas hälso- och sjukvård är kommunicerande kärn så innebär de kortare vårdtiderna och den fortsatta förskjutningen mot öppna vårdformer, att övrig vård ansvarar för alltmer avancerade medicinska insatser.

Sammantaget kommer de ökade medicinska möjligheterna i kombination med en offentlig ekonomi som är ansträngd innebära en anspänning på samhällsorganisationen.

För att kunna bedöma effekterna av den medicintekniska utvecklingen måste man ta hänsyn till medborgarens agerande och förväntningar. Utgångspunkten är att medborgaren framöver kommer att ha väsentligt större möjligheter och förutsättningar att göra aktiva val, bearbeta information och ställa krav på – inte minst – offentlig verksamhet. Medborgaren kommer att ha stor vetskap om vad som är en god vård och vilka krav som kan ställas på resultat- och processkvalitet. Denna medborgerliga förmåga innebär ett kostnadstryck på hälso- och sjukvården, vilket bland annat innebär att frågor om prioritering och utbud kommer att bli än viktigare inom hälso- och sjukvården. Ansvarskommitténs uppgift är inte att diskutera dessa prioriteringar, men väl att diskutera på vilken nivå som beslut fattas och hur uppgifter och ansvar fördelas.

Martin Olauzon
Huvudsekreterare, Ansvarskommittén

Sammanfattning

Peter Aspelin, professor i radiologi
Enheten för radiologi, CLINTEC
Karolinska Institutet

Konklusionen av de artiklar som här publiceras är att framtidens patienter kommer p.g.a. förbättrad prevention, tidig diagnostik och tidig behandling, att leva friskare och längre, men fortfarande kommer de att behöva vård i livets slutskede. Helt klart är också att kostnaderna i framtidens sjukvård kommer att härröra från de stora folksjukdomarna, vilka är de som vi behöver fokusera forskningen på och inte de mera sällsynt förekommande sjukdomarna. Det är en vanlig missuppfattning att det är de senare som står för kostnaderna i sjukvården, men så är inte fallet.

Prevention

De flesta sjukdomarnas uppkomstmekanismer är komplexa, varför vi trots stor tilltro till den molekylära biotekniska utvecklingen bl.a. med kartläggning av det humana genomet m.m. inte kan räkna med att primärprevention (förhindrande av uppkomsten av sjukdomar genom att känna dess mekanismer) av sjukdomar kommer att spela en betydande roll. Givetvis kan dock flera av livsstilssjukdomarna förhindras med förändrad livsstil. Slutsatsen är därför att primärprevention är omöjlig p.g.a. komplicerad genes vid de flesta sjukdomar. Dessutom är befolkningen relativt ovillig att primärt preventera livsstilssjukdomar. Samtidigt har idag insatserna på primärpreventionsområdet minskat, framför allt inom exempelvis hjärt-kärlsjukdomar, på bekostnad av sekundärprevention.

Det stora hoppet står därför till sekundärprevention, d.v.s. att vi genom tidig diagnostik kan sätta in tidig individuell behandling som kan förhindra sjukdomsutvecklingen hos patienten.

Individualisering

Framtidens sjukvård kommer att bli betydligt mera individcentrerad än idag, både vad gäller diagnostik och behandling. Riskidentifiering för tidig upptäckt av sjukdom kommer att växa i omfattning och molekylärbiologisk karakterisering både av individen, dess sjukdom och dess behandling kommer att känneteckna framtidens sjukvård. Genom denna individualisering kan vi också minska antalet biverkningar, senkomplikation och invalidisering av patienter som idag inträffar p.g.a. för sent insatt behandling.

Organisation och ekonomi

Det är viktigt att vi i denna utveckling ser på nya molekylärbiologiska behandlingar som en välsignelse och inte som ett hälsoekonomiskt problem. Viktigt är att bibehålla och utveckla en hög specialistkompetens. Framtidens patient kommer att vara välutbildad och kräva ett professionellt omhändertagande i primärmötet mellan sjukvården och patienten. Det är därför viktigt redan idag att inte lämna patienter med definierade sjukdomar ut i en ospecifik vård, utan vi måste känna till var patienterna finns så att de snabbt kan nås när nya terapeutiska framsteg sker så att de kan få tillgång till den högspecialiserade behandlingen när den blir tillgänglig. I framtiden kommer patienten att få en individuell behandling och behandlas huvudsakligen i öppenvård.

Tendensen är att även högspecialiserad vård kommer att ske i form av öppen specialistsjukvård. Viktigt är att hela tiden ha i åtanke att kostnader för forskning och sjukvård, om vi lyckas satsa rätt, kommer att minska kostnader i socialförsäkringssystemen. Sannolikt kommer framtidens både diagnostik och terapi mycket mera organiseras i form av "comprehensive diagnostik- och behandlingscentra".

Forskning

Vi måste framgent koncentrera oss på att skapa kritiska massor, dels inom forskningen genom att skapa stora FoUU-centra, som kräver närhet till den öppna specialistvården för att kunna ge resultat som går att applicera i den praktiska sjukvården. Specialistmottagningar i öppenvård bör i mån av möjlighet också ligga i anslutning till högkvalificerad

diagnostik, bl.a. imaging. En förutsättning är att forskningen får tillräckliga resurser så att den fortsatt blir framgångsrik och att sjukvården tillförs de resurser som krävs för tidig diagnostik och behandling.

* * * *

Sammanfattningsvis talar dagens forskning för att patienterna inom ett stort antal av dagens folksjukdomar i framtiden kommer att erbjudas möjligheter till förbättrad diagnostik och terapi. Allt talar för att dagens framgångsrika forskning på ett påtagligt sätt kommer att positivt påverka framtidens sjukvård.

Hur kan dagens forskning påverka framtidens sjukvård?

Inledning

Det finns idag ett tydligt problem, nämligen hur och om den framtida sjukvården skall kunna tillfredsställa efterfrågan.

Ett faktum som idag är väldefinierat är den demografiska utvecklingen. Antalet äldre i samhället ökar och kostnaden för sjukvård har visat sig korrelera till en befolknings ökande ålder. En stor del av sjukvårdskostnaderna inträffar i slutet på individens levnadsår och om vi får en ökande medelålder kommer med största sannolikhet också sjukvårdskostnaderna att öka. En möjlighet att begränsa denna kostnadsutveckling är att hålla medborgarna friska längre, d.v.s. uppskjuta insjuknandet och göra sjukdomsperioden så kort som möjligt.

Detta kommer att kräva förbättrad prevention, diagnostik och behandling.

Ett annat problem som har uppmärksammats är att sjukvården från att en gång i tiden ägnat sig åt "klassiska sjukdomar" mer och mer tar hand om sociala problem och livsstilsproblem som har "medikaliserats".

Även om forskning och utveckling av prevention, diagnostik och behandling av sjukdomar kontinuerligt förbättras, talar den demografiska utvecklingen för att sjukvårdens andel av bruttonationalprodukten kommer att öka, men genom framsteg i forskningen kan den möjligen komma att kunna kontrolleras. Detta bygger på vetskapen att varje sjukdom som diagnostiseras och framgångsrikt behandlas medför att patienten lever längre, vilket i sin tur leder till att patienten under sin fortsatta levnad kan drabbas av ytterligare, icke minst åldersrelaterade, sjukdomar.

Det är rimligt att anta att det framgent är de stora folksjukdomarna som kommer att driva kostnadsutvecklingen inom sjukvården och inte sällsynta sjukdomar.

Oberoende av hur forskning utvecklas och oberoende av vilka nya behandlingsmetoder som erbjuds kommer kostnader för "lågteknologisk" vård i livets slutskede att finnas kvar, och utgöra en viktig del av såväl sjukvård som sjukvårdskostnader.

Nedan följer ett flertal exempel på hur forskningen inom viktiga folksjukdomar kan komma att påverka framtidens sjukvård. Exempel

ges från cancersjukdomar, demenssjukdomar och kroniska inflammationssjukdomar, t.ex. reumatiska sjukdomar. Det beskrivs hur individuell farmakoterapi kan förbättra sjukvården och hur "imaging" (radiologi) kommer att kunna påverka framtidens diagnostik och terapi.

Peter Aspelin är professor i radiologi på Karolinska Institutet. Han är även utsedd av Karolinska Institutet för att ansvara för FoUU-frågor inom Karolinska Universitetssjukhuset och är vice ordförande i dess FoUU-kommittén. Han är ordförande för SBU:s Råd. Tidigare var Peter Aspelin prorektor på Karolinska Institutet.

Cancerpanoramat idag och i morgon i Sverige

Jonas Bergh, professor i klinisk och molekylär onkologi
Radiumhemmet
Karolinska institutet

Bakgrundsfakta

1958 etablerades det svenska cancerregistret. Cancerregistrering anses ha en mycket hög tillförlitlighet eftersom man matchar rapporten från diagnostiserande morfolog med en klinisk rapport. Tillförlitligheten anses vara i storleksordningen 98 %. Denna typ av populationsbaserad registrering är unik. Motsvarande populationstäckande register finns i huvudsak i de nordiska länderna och i Storbritannien. Utöver dessa register finns det för flera tumörformer en mer detaljerad registrering avseende stadium och primär behandling av tumörsjukdomen. Detta gör att det i Sverige finns unikt goda möjligheter att följa sjukdomsincidens och prognos över tid i relation till olika interventioner syftande till att reducera dödligheten. I vissa regioner finns dessutom en långvarig tradition att även ta tillvara tumörmaterial, så kallade biobanker.

Som kommer att framgå nedan kommer morgondagens cancerbehandling med sannolikhet att vara än mer individcentrerad och kräva mer detaljerade analyser av tumörernas och normalvävnadens egenskaper för att kunna medge optimal diagnostik och terapiuppläggning. Denna typ av detaljerad molekylär analys kan potentiellt också vara av mycket stort värde för olika preventionsstrategier.

Cancerincidensen har under den drygt 40-åriga perioden som cancerregistret varit i bruk mer än fördubblats. För närvarande diagnostiseras ungefär 45 000 individer per år. Cancer är till delar en sjukdom som ökar med stigande ålder och det anses att risken att drabbas av cancer fördubblas för varje decennium över sextio år. Detta kommer att medföra omfattande implikationer för den svenska sjukvården eftersom den svenska befolkningen blir allt äldre.

I en relativt nyligen publicerad artikel har man studerat canceröverlevnaden i Sverige under knappt fyra decennier, från 1960 till 1998. Drygt en miljon individer med 40 olika cancertyper var med i analysen. Den cancerspecifika överlevnaden efter 10 år analyserades. Man såg en konstant ökning för män från 26.6 % till 44.6 %. Motsvarande

ökning för kvinnor var 41.8 % till 57 %. Den förväntade överlevnaden vid en cancerdiagnos är idag 7 år längre jämfört med om man fick en cancerdiagnos i mitten på 1960-talet. Man har sett markanta överlevnadsförbättringar för ovanliga cancerformer som testikelcancer, den typ av lymfkörtelcancer som betecknas Hodgkins lymfom och för några tumörsjukdomar utgående från benmärgen. Man har även sett förbättringar för ändtarmscancer, njurcancer och maligna melanom. Vidare har man sett överlevnadsförbättringar för bröstcancer (den vanligaste tumörsjukdomen hos kvinnor med 6 500 nyinsjuknande per år) och livmoderhalscancer, men tyvärr har man ej noterat några förbättringar för bukspottkörtelcancer, levercancer och lungcancer.

Anledningen till de förbättrade behandlingsresultaten för vissa sjukdomar är mångfasetterad. Många anser dock att det beror på förbättrad och tidigare diagnostik (stadieförskjutning), tillgången till nya och bättre verkande mediciner innefattande så kallade cellgifter (cytostatika) och hormonbehandlingar samt givetvis också att kirurgin används mer optimalt och att strålbehandlingen har blivit bättre.

Kirurgi och strålbehandling anses fortfarande vara de behandlingsmodaliteter som botar flest individer. Utvecklingspotentialen för dessa modaliteter kan i vissa fall vara begränsad, ety att behandling bara kan ske mot själva primärtumören och omgivande riskområden. Dessa behandlingar kommer i princip aldrig att kunna rå på i kroppen i övrigt spridda cancerceller. För att komma åt dessa tumörceller behövs behandlingsstrategier som har förmåga att komma åt tumörceller i kroppens alla organ.

Dagens cancerbehandlingar

Kirurgi och strålbehandling anses fortfarande vara de viktigaste behandlingsmetoderna för många tumörsjukdomar.

Dagens olika cancerbehandlingar, speciellt cytostatika och olika hormonellt verkande behandlingar, har ofta en mycket god evidensgrad. De sista åren och speciellt det sista året har olika antikroppsbehandlingar kombinerat med cytostatikabehandlingar visat sig ge statistiskt signifikanta överlevnadsvinster. Effekten av dessa behandlingar har också gott evidensstöd.

Generellt sett kan man säga att cytostatikabehandlingar och hor-

monella behandlingar, med några få undantag, i allmänhet fungerar väsentligen bättre om behandlingarna insättes tidigt i sjukdomsförloppet. De bästa exemplen på denna strategi är behandling av bröstcancer och tjock- och ändtarmscancer. Strålbehandling och cytostatika vid primärdiagnosen förbättrar överlevnaden för patienter med båda dessa huvuddiagnoser. Man har också visat att behandling med cytostatika eller endokrint verkande behandling, innan operation, ej äventyrar möjligheten av en botande operation. Fördelen med behandlingen innan operation kan vara att man ibland kan genomföra ett väsentligen mindre kirurgiskt ingrepp.

Det stora problemet med dessa behandlingsstrategier är att många patienter får behandling i onödan, därför att vi idag tyvärr saknar förmåga att välja ut de patienter som har sann risk för återfall. Dagens patientgrupper rekommenderas för- eller efterbehandling innan kirurgin på basen av gruppstatistiska analyser.

Vid återfall av sjukdom eller vid primär spridning av sjukdomen till flera organ med synliga och stora dottersvulster ger cytostatikabehandling och hormonellt verkande behandlingar för många av de vanliga tumörgrupperna en livstidsförlängning jämfört med bäst understödande behandling och det ger i allmänhet också en väsentlig förbättring av livskvaliteten. Överlevnadsvinsten och den förbättrade livskvaliteten är fullgoda skäl för att rekommendera dessa typer av behandlingar till patienter med mer avancerad cancersjukdom. Problemet är dock att nästan inga patienter med de vanligaste tumörsjukdomarna (prostata-, bröst-, tjocktarms-, och lungcancer) i denna situation kan botas.

För ett antal mer ovanliga sjukdomar såsom leukemier, vissa lymfkörtelcancer och cancer i testiklarna är cytostatikabehandling botande även i relativt sena stadier, även när patienten har omfattande tumörangemang i kroppen.

Prevention av cancer

Den mest ideala strategin vore ju att förhindra utvecklingen av tumörsjukdom hos individer med statistiskt förhöjd risk för cancerinsjuknande. Denna typ av primär prevention är teoretiskt tilltalande, men fungerar i dagsläget dåligt eller inte alls. Vid bröstcancer känner man för den stora huvudparten av patienterna (90–95 %) ej till orsaken, då är

rationell prevention ej möjlig. För en liten undergrupp av patienterna representerande ungefär 2.5–5 % av bröstcancerpatienterna finns det en strikt genetisk orsak (BRCA1 och 2 mutationer). I dagsläget kan man efter diskussion med dessa patienter rekommendera kirurgi i förebyggande syfte. Samma typ av strategi kan användas för individer med utbredda polyppbildningar i tjocktarmen.

För bröstcancer har man även försökt att använda sig av medicinska preventionsstrategier, framför allt tamoxifen som visat sig ha goda effekter vid behandling av tidig bröstcancer och spridd bröstcancer. Risknyttoprofilen är dock av sådan art att denna typ av strategi ej generellt sett rekommenderas i dagsläget.

Sekundär prevention, alltså behandling för att förhindra uppkomsten av en ny tumör hos en individ som redan har utvecklat en tumörsjukdom. Denna strategi används framför allt vid bröstcancerbehandling, utnyttjande olika hormonellt verkande behandlingsprinciper.

Screening

Principen bakom screening är att man skall hitta tumörsjukdomen i tidigt och botbart stadium. Den bästa evidensen för screening föreligger för den populationsbaserade screeningverksamheten för bröstcancer, som är rekommenderad standard i Sverige sedan ett par decennier för kvinnor över 40-års ålder till 74 år. Basen för dessa rekommendationer är ett flertal prospektiva och randomiserande studier.

För coloncancer finns också god evidens för screening, men av oklar anledning (ekonomi?) är denna screeningverksamhet ej genomförd i Sverige.

Däremot är screening för livmoderhalscancer en etablerad verksamhet i Sverige, oaktat att det ej finns några randomiserade studier som styrker screening. Om man jämför Sverige och Finland som genomfört screeningverksamhet med Norge som valde att avstå från screeningverksamhet för livmoderhalscancer har man en mycket gynnsam utveckling med en minskning av antalet livmoderhalscancerfall i de två länderna som infört screening, men motsatt frekvens sågs i Norge.

I dagsläget förekommer också mycket diskussioner om lämpligheten att genomföra screening för prostatacancer, som är den vanligaste elakartade tumörsjukdomen hos män i Sverige med drygt 7 000 nya patien-

ter per år. Tidiga prostatacancerfall kan hittas med ett enkelt blodprov för prostataspecifikt antigen (PSA). Problemet är dock att många män i Sverige har förstadiet av denna sjukdom. Man brukar säga att ungefär 30–40 % av 50-åriga män har mikroskopiska tecken på prostatacancer och 80 % av 80-åriga män har mikroskopiska tecken på prostatacancer, men endast en liten del av dessa män kommer att få kliniska problem av en spridd prostatacancer. I USA används PSA-screening på bred basis. I Sverige har man hittills ansett att denna typ av screening bör vara reserverad för familjer där det finns en ansamling av prostatacancer och där det sannolikt finns en genetisk bakgrund till sjukdomen, av liknande art som man redan påvisat för bröstcancer.

Framtidens cancerbehandling

De senaste två decennierna har vi upplevt en exponentiellt ökande kunskap vad gäller de molekylära förändringarna som är basen för utveckling av cancerceller från friska celler. Vi vet att ett antal genetiska förändringar måste komma till stånd i arvsmassan i en så kallad flerstegsprocess. Dessa genetiska förändringar omfattar ofta så kallade cancergener (onkgener). För att en tumörutveckling ska äga rum måste den ofta inkludera bortfall av så kallade tämjargener (tumörsuppressorgener).

Vidare vet man att för att tumörer skall kunna ge upphov till dotter-svulster, metastaser, måste man få adekvat blodkärlsförsörjning i själva primärtumören, man måste få förändringar av tumörcellerna som tillåter dem att passera ut i blodkärlen och tillväxa i främmande vävnader, som har en helt annan miljö än primärtumörens miljö.

Eftersom man i dagsläget har en relativt detaljerad kunskap om dessa steg är det mycket sannolikt att morgondagens cancerbehandlingar kommer att vara mer skräddarsydda och utformade på sådant sätt att de är inriktade mot de kritiska steg som föreligger i omvandlingen från normala celler till cancerceller. Redan i dagsläget finns det ett antal så kallade "targeted drugs" (skräddarsydda droger) som är under utveckling. Eftersom tumörer ofta har ett flertal genetiska förändringar så kommer morgondagens cancerbehandlingar sannolikt att vara en cocktail av olika specifika mediciner mot specifika genetiska steg som är skadade i tumörcellerna. Dessa nya behandlingar kommer säkerligen också att ha

en hel del biverkningar av liknande karaktär som dagens behandlingar. För överskådlig framtid är det rimligtvis så att dessa mer skraddarsyddas behandlingsstrategier kommer att kombineras med dagens tillgängliga behandlingar såsom kirurgi, strålbehandling, cytostatika, hormonellt verkande behandlingar och olika antikroppsbehandlingar.

För att kunna genomföra dessa skraddarsyddas behandlingar kommer det sannolikt att krävas en betydligt mer detaljerad molekylärbiologisk karaktärisering av varje individuell tumör för att kunna fastställa hur den optimala behandlingsstrategin skall utformas.

Utöver detta är det mycket sannolikt att analyserna också kommer att omfatta normala cellers uttryck av olika enzymer som har betydelse för läkemedelsmetabolism. Detta kommer att vara av stor betydelse för att man ska kunna ge korrekta doser av cancermedicinerna. I dagsläget underdoseras vissa individer och vissa individer överdoseras. Morgondagens strategier ger bättre förutsättningar för optimal dosering av mediciner och strålbehandling för att maximera effekt och minimera biverkningar.

Denna molekylärbiologiska karaktärisering kommer sannolikt att ske på biopsier från tumören men kommer sannolikt också att kombineras med moderna röntgentekniker i position emissionstomografi (PET) och avancerad magnetkameraundersökningar som förmår att analysera ämnesomsättningsförändringar i tumörvävnad.

Denna typ av avancerad bilddiagnostik kommer också att användas för att ge en bättre stadiindelning och för att bättre kunna selektera patienter som verkligen har risk för återfall av sin sjukdom.

Denna typ av avancerad bilddiagnostik kommer också att krävas för den mera avancerade strålbehandlingen, som är under utveckling. Morgondagens mer avancerade strålbehandling har som målsättning att mer precist ge höga stråldoser mot tumörcellerna och tumörområdet och vara skonsam mot omgivande normalvävnad.

Morgondagens krav på ny organisation och struktur

För att dagens cancerbehandlingar skall kunna genomföras på ett optimalt sätt är det dokumenterat att man behöver ha en utbyggd infrastruktur och en bra organisation där ett multidisciplinärt och multiprofessionellt arbetssätt är rutin. Morgondagens cancer-

behandlingar kommer än mer tydligt att kräva denna typ av organisation och struktur och man kan förutskicka att cancerbehandlingarna organisatoriskt utgår från "comprehensive cancer centers". Dessa måste innehålla alla de kompetenser som behövs för att preventionsstrategier, nationellt utformade tidiga behandlingsstrategier och återfallsbehandlingar, men även strategier för optimal omvårdnad och vård i livets slutskede. Ett "comprehensive cancer center" måste innehålla vård och forskningskompetens, men måste givetvis också innehålla kompetens för utveckling, utbildning och preventionsstrategier. Dessa "comprehensive cancer centers" skall ha en samordnande funktion i en större geografisk region. I dagsläget har Sverige sex stycken universitetsregionsjukvårdsområden, men morgondagens krav på detaljerade kompetenser inom ett "comprehensive cancer center" kommer sannolikt att resultera i att antalet universitets regionsjukvårdsområden kommer att reduceras till storleksordningen 3–4 stycken. Ingen konsensus finns kring detta, men det finns aktörer som hävdar att ett cancercentrum bör ha flera miljoner individer i befolkningsunderlag för att kunna vara ett optimalt fungerande cancercentrum.

Ekonomiska konsekvenser

Beroende på den konstanta ökningen av antalet individer som varje år kommer att drabbas av en tumörsjukdom kommer det att krävas markerat ökade resurser för cancersjukvården. Denna resursförstärkning är av nöden tvungen eftersom vi med lagbundenhet vet att incidensen har ökat för många av tumörsjukdomarna sedan cancerregistret startade 1960 och att ökningen för flera av tumörsjukdomarna är att relatera till åldersstrukturen hos befolkningen.

Utöver detta kan man konstatera att morgondagens cancerbehandlingar kommer att vara mer specifika och baserade på detaljanalyser av varje tumörs unika egenskaper hos varje individ. Ett första steg mot denna utveckling har vi redan sett med cytostatikabehandling kombinerat med antikroppsbehandlingar och behandling med specifika så kallade skräddarsydda mediciner (targeted drugs). De cancermediciner som kommit de sista 10 åren har i allmänhet varit relativt sett mycket dyrare jämfört med tidigare cancermediciner. Kostnaden per 3–4 veckors period är redan i dagsläget 20 000–40 000 kronor per månad per

individ i endast läkemedelskostnader.

Det finns nu exempel på mediciner som är på gång att börja användas i den svenska sjukvården som kommer att betinga en kostnad på kanske en halv miljon kronor per år och individ. Dessa mediciner har fått sin acceptans genom att de är evidensbaserade, de har nästan undantagslöst tagits fram i så kallade jämförande och randomiserade studier och de har, i de fall där man har fått registrering, nästan undantagslöst resulterat i mer eller mindre långa överlevnadsförbättringar. I dagsläget är det dock i allmänhet ej tal om bot vid behandling av sena tumörstadiet, men förhoppningsvis kommer dessa mediciner att kunna ges med botande intention i tidigare tumörstadiet.

Vid kostnadsanalyser är det kritiskt viktigt att man anger kostnaden per sparat levnadsår och kvalitetsjusterat levnadsår. Även med till synes mycket dyra mediciner kan man notera att kostnaden per sparat levnadsår ofta är mycket lägre, ibland en bråkdel, av de kostnader som det svenska samhället i allmänhet accepterar utanför hälso- och sjukvården. Det finns utmärkta hälsoekonomiska analyser som beskriver kostnaden per sparat levnadsår för olika cancerbehandlingar jämfört med exempelvis behandling av måttligt förhöjt blodtryck och om man ser på samhället i stort så har man accepterat mycket högre kostnader för olika riskreducerande åtgärder utanför sjukvårdssektorn.

Ledsjukdomar

Lars Klareskog, professor i reumatologi
Institutionen för medicin, Enheten för reumatologi
Karolinska Institutet

Introduktion

Vanliga och allvarliga sjukdomar beror av att immunsystemet, som normalt skyddar oss mot infektioner, istället reagerar mot egen vävnad. Till dessa sjukdomar hör många reumatiska sjukdomar såsom ledgångsreumatism, Bechterews sjukdom och en rad så kallade systemreumatiska sjukdomar, psoriasis, multipel skleros, inflammatoriska tarmsjukdomar m.fl. Sammantaget drabbar dessa sjukdomar mellan 5 och 10 % av befolkningen, de ger upphov till en mycket stor sjuklighet, och enbart rörelseorganens sjukdomar står för en stor del av dagens sjukskrivningar och förtidspensioneringar.

Från att under många år varit sjukdomar som framför allt behandlats genom att lindra handikapp, genom att genomföra korrigerande operationer av felställning (vid t.ex. reumatoid artrit) och erbjuda bra hjälpmedel, eller att inte behandlas alls (det vanligaste vid multipel skleros under gången tid), har dessa sjukdomar under de senaste 5–10 åren blivit behandlingsbara på ett helt nytt sätt. Förändringarna började tidigast med de reumatiska sjukdomarna, särskilt ledgångsreumatism, där både konventionella läkemedel som tidigare använts vid cancerbehandling (t.ex. metotrexat) och nyare medel som används vid transplantationsbehandling (t.ex. cyklosporin) under 1990-talet visade sig vara användbara också vid inflammatoriska sjukdomar.

Den största förändringen har dock kommit under de senaste 4–5 åren, då en helt ny typ av behandlingsprinciper börjat kunna tillämpas, först inom reumatologin, därefter för en rad andra inflammationssjukdomar. De nya behandlingsprinciperna bygger på många års immunologisk grundforskning, där man äntligen fått fram tillräckligt stor kunskap om de grundläggande förändringarna i immunförsvarets funktion, för att exakt kunna angripa felaktiga immunreaktioner. Den första typen av läkemedel bygger på en hämning av en av de många signalsubstanserna i immunförsvaret, kallad TNF (tumörnekrotisk faktor) och genomförs

genom att biotekniskt framställda läkemedel (antikroppar eller med genteknik framställda receptormolekyler) sprutas in i patienten intravenöst eller subkutant i huden. Användningen av dessa läkemedel, ofta tillsammans med tidigare mer konventionella läkemedel, har på ett drastiskt sätt förändrat förloppet av sjukdomen för många patienter. För vissa patienter har därmed sjukdomsförloppet helt kunnat gå i regress och destruktionen av vävnad, t.ex. ledvävnad, har helt kunnat stoppas.

Dessa mycket stora framsteg har visat den moderna forskningens kapacitet att påverka just inflammatoriska sjukdomar genom att ändra den reglering som finns i immunsystemet. Situationen vad gäller vård, utveckling och forskning kring kroniska inflammationssjukdomar står därmed nu i en helt ny situation, där visserligen en långt bättre behandling finns för vissa patienter, men där många problem kvarstår och där strukturen för både sjukvården och forskningen och utvecklingen måste anpassas till den nya situationen. Problemen och möjligheterna är följande:

- Samtidigt som de nya läkemedlen är mycket effektiva för vissa patienter, blir fortfarande majoriteten av patienterna ej återställda, och för vissa patienter har läkemedlen inte någon effekt alls (hos upp till 1/3).
- Användningen av de nya läkemedlen är förenade med flera potentiellt allvarliga biverkningar, där en ökad infektionskänslighet för närvarande är den värsta. Bl.a. ses en ökad risk för tuberkulos, och noggranna undersökningar av tuberkulosrisk och risk för andra infektioner måste genomföras före och under behandling med de nya läkemedlen.
- Läkemedlen måste användas kontinuerligt, om man slutar behandlingen återkommer sjukdomen.
- Behandlingarna är mycket dyra, och kostar för närvarande mellan 100 000 och 150 000 kronor per patient och år. Detta innebär en dramatisk förändring jämfört med tidigare då de billigare men ineffektiva läkemedlen kostade maximalt 5 000 kronor per patient och år.

- Vad gäller effekten av de nya läkemedlen så är det viktigt att notera att hämmarna av TNF utgör den första generationen av läkemedel med förmåga att påverka immunsystemet vid kroniska inflammationssjukdomar. Ett flertal nya läkemedel håller just nu på att introduceras och minst två eller tre förväntas komma i kliniskt praktiskt bruk under de närmaste två åren. Detta innebär dels att en rad patienter som i dag ej får tillräcklig hjälp av TNF-blockerarna kan bli hjälpta av de nya läkemedlen som har nya mycket exakta verkningsmekanismer, dels att nya biverkningar måste övervakas noga, dels att ett ökat behov finns att tidigt klarlägga vilka patienter som har nytta av vilka läkemedel.
- Grundläggande för användning av alla dessa läkemedel är också att de gör bäst nytta om de sätts in mycket tidigt i sjukdomsförloppet, då det också har möjlighet att förhindra destruktion av leder, nervsystem eller annan vävnad, där vi ännu ej har möjlighet att reparera uppkomna skador.

Konsekvenser för vård av patienter med inflammatoriska sjukdomar

Från att ha varit sjukdomar som i stor utsträckning har kunnat hanteras under lång tid i primärvård och vid speciella skov hos specialistläkare eller vid rehabiliteringsklinik, har nu ett stort behov uppkommit att mycket tidigt identifiera patienter med kroniska inflammationssjukdomar såsom ledgångsreumatism, Bechterews sjukdom, psoriasisartrit, multipel skleros, inflammatoriska tarmsjukdomar, inflammation i lungor m.fl. Om patienten identifieras tidigt, ges möjlighet att sätta in behandling som i bästa fall är både billig och effektiv, i andra hand är effektiv men dyr. Att ge möjlighet till tidig behandling har oftast en mycket stor betydelse för framtida handikapputveckling. Således har man i väljorda studier för reumatoid artrit visat att de patienter som ej får adekvat behandling under det första året i så stor utsträckning som 50 % ej längre är arbetsföra och således går i sjukpension eller blir långtidssjukskrivna. Detta förlopp kan vändas drastiskt om patienten tidigt får rätt terapi, något som också visats i väljorda hälsoekonomiska studier.

För det andra måste patienter som behandlas med dessa läkemedel

följas noggrant av sjukvårdsenheter och läkare som är väl förtrogna med de biverkningar som kan uppkomma och med de behov som kan uppkomma med förändrad terapi om en terapiprincip slutar att fungera.

Sammantaget innebär detta för sjukvårdsstrukturen att omhändertagandet av en stor grupp patienter som tidigare kunde skötas i primärvård, och bara vid svåra förvärringar behövde annan hjälp, nu har möjlighet att få sin situation drastiskt förbättrad genom tidig och kontinuerlig behandling inom specialistvården. Eftersom det handlar om relativt vanliga sjukdomar, där öppenvården är den helt dominerande vårdformen, är det lämpligaste sättet för omhändertagandet att ha specialister som är väl förtrogna med diagnostik och behandling av dessa patienter, och att dessa specialister finns tillgängliga relativt brett i landet. Samtidigt måste dessa specialister ha möjlighet till en snabb och kontinuerlig vidareutbildning och ha en nära kontakt med den nationella och internationella kunskapsfronten. Utmaningen för den kommande sjukvårdsstrukturen är därmed att ge stöd åt dessa specialistfunktioner och att, för att ha möjlighet att erbjuda jämlik vård över hela landet, ha möjlighet att ha dessa – ”den internationella kunskapens utlöpare” – tillgängliga på många platser i landet. Nyckelordet skulle vara ”verka lokalt, samverka nationellt och internationellt”.

Konsekvenser för utveckling (inklusive kvalitetsutvärdering) och forskning

Utvecklingen av helt nya behandlingsformer med stora effekter och stora möjliga bieffekter hos patienter med vanliga sjukdomar ställer helt nya krav på utvärderingssystem i sjukvården. Flera exempel på detta kan ges från fältet kroniska inflammationssjukdomar. Det mest drastiska negativa exemplet utgörs av det faktum att det nya läkemedlet som selektivt blockerar produktionen av prostaglandiner (s.k. COX2-hämmare, Vioxx och i viss mån Celebra) visade sig ge en ökad risk för hjärt-kärlsjuklighet, men att detta upptäcktes först efter användning av cirka 80 miljoner patienter. Detta är ett exempel på att uppföljningssystemet för biverkningar ej fungerar väl i världen. Ett annat mer positivt exempel utgörs av det faktum att vi i Sverige har möjlighet att på ett internationellt sett helt unikt sätt följa upp våra patienter vad gäller biverkningar och effekter. Ett exempel

på sådant system utgörs av de uppföljningssystem för patienter med reumatoid artrit som behandlas med TNF-blockerare som nu i fem år har drivits av reumatologin i Sverige. I dessa system följs patienterna noga för effekter och bieffekter med användning av de nationella hälsodataregistren (alla patienter som drabbas av cancer och sjukdomar som kräver inläggande vård samt dödsfall registreras noga). Genom att på detta sätt registrera effekter och användning av läkemedel på ett systematiskt sätt för alla dem som behandlas med nya läkemedel, har ny fundamental kunskap om både effekter, bieffekter och hälsoekonomiska effekter kunnat skapas i Sverige med hjälp av våra unika hälsodataregister. Dessa data har fått stor internationell uppmärksamhet och kunnat användas för att ge riktlinjer för hantering av biverkningar och effekter internationellt. De har också fungerat som underlag för uppdaterade svenska riktlinjer och för att bedöma i vad mån dessa nya terapier används optimalt på olika ställen i Sverige och för att studera fördelningen av användningen av de nya läkemedlen regionalt i landet.

Uppföljningsregistren har också gett underlag för att skapa sådan kunskap som kan användas i utbildning både för reumatologer och för andra vårdanställda inom reumatologin och angränsande specialiteter. Likartade system utarbetas och implementeras för närvarande inom MS-vården och inom hudsjukvården (psoriasis) och diskuteras bl.a. inom gastroenterologin.

Sammantaget innebär utvecklingen vad gäller utveckling och klinisk forskning inom de kroniska inflammationssjukdomarna att, en långt större emfas än tidigare måste läggas på systematisk utveckling och utvärdering av effekter, bieffekter och individualiserad användning av de nya läkemedlen. Sverige har mycket goda möjligheter att göra ett bra lokalt arbete och att bidra internationellt till forskningsfronten i detta avseende.

Ekonomiska kalkyler och ekonomisk värdering av den nya situationen

Den helt dominerande kostnaden för de inflammatoriska kroniska sjukdomarna utgörs idag av de "indirekta" kostnaderna för sjukskrivning, förtidspensionering m.m. för dessa sjukdomar. För reumatiska sjukdomar utgör dessa indirekta kostnader t.ex. cirka 80 % av

totalkostnaderna. Rätt använda utgör de nya läkemedlen, även om de i sak är dyra, en rationell kostnadsanvändning, något som bl.a. visats vad gäller reumatoid artrit där hälsoekonomiska bedömningar både lokalt i svenska material, och för den brittiska läkemedelsmyndigheten (NICE) visat att läkemedlen är kostnadseffektiva. Dock sker "besparingar" inom socialförsäkringssystemet och i form av ökad produktivitet i samhället generellt, medan hälsovården i detta fall får starkt ökade kostnader framförallt i form av läkemedel, men också i viss mån i form av den ökade specialistvård som är nödvändig för att rätt hantera de nya behandlingsformerna. Att lösa denna paradox är en mycket viktig uppgift för hälsopolitiken, eftersom man annars för det första riskerar att den lidande patienten ej får en adekvat vård och för det andra att samhällsresurser suboptimeras om ej tillräckliga resurser kan tillföras hälsovården när den nu efter många år ger möjlighet att effektivt behandla patienter med kroniska inflammationssjukdomar med potentiellt invalidiserande förlopp.

Avslutning

Situationen vad gäller kroniska inflammationssjukdomar, bl.a. reumatiska sjukdomar, MS, psoriasis, inflammatoriska tarmsjukdomar m.fl., utger exempel på hur både vårdmöjlighet och vårdorganisation drastiskt kan förändras beroende av medicinska genombrott. I fallet med de här nu aktuella sjukdomarna pekar utvecklingen på följande;

- Patienter över hela landet måste behandlas av högt utbildade specialister med nära kontakt med den internationella och nationella kunskapsutvecklingen.
- Vården skall ske lokalt, samverkan kring vården måste ske nationellt och internationellt.
- Patienter med kroniska inflammationssjukdomar måste följas systematiskt med hjälp av samordnade nationella uppföljningssystem för att ge en effektiv och säker vård där man optimerar samhällets resurser i den nya behandlingssituationen. Detta kräver utbyggnad av nya

kvalitetsuppföljningssystem, nya kompetenscentra och ny informationsstrategi.

- Situationen vad gäller de kroniska inflammationssjukdomarna illustrerar mycket påtagligt hur utvecklingen av en vårdstruktur och en utvecklings- och forskningsstruktur kring viktiga sjukdomsgrupper bör betraktas som en samhällelig investering. Investeringen ger utslag i första hand i form av att patienter som tidigare blev sjukskrivna och förtidspensionerade nu i stor utsträckning ej överhuvudtaget behöver bli sjukskrivna längre tider (om behandlingen satts in tidigt nog) eller kan återgå i aktivt arbete eller bli mindre beroende av sin omgivning (hos äldre individer). Därutöver har Sverige helt unika möjligheter vad gäller uppföljningssystem, biverkningskontrollsystem med mera och därmed möjlighet att bidra till utveckling och rationell användning av de nya läkemedlen.
- Att ge Sverige en framträdande plats i denna utveckling, skulle ge möjlighet till stora nationella och internationella investeringar kring utveckling och forskning kring de inflammatoriska sjukdomarna.

Diagnostik och behandling av demenssjukdomar: ett framtidsperspektiv

Lars-Olof Wahlund, professor i geriatrik
Neurotec institutionen
Karolinska Institutet

Inledning

Demens orsakas av sjukdomar som drabbar hjärnan och intellektet. Demenssjukdomar finns över hela världen och förekomsten varierar starkt med befolkningens medelålder, vilket innebär att i länder med hög medelålder finns många dementa. Flera olika sjukdomar leder fram till en liknande symptombild. Den vanligaste demenssjukdomen är Alzheimers sjukdom och cirka 50–60 % av alla med demens lider av Alzheimer. Andra vanliga demenssjukdomar är vaskulär demens (demens orsakade av blodkärlsförändringar i hjärnan), demens av Lewy Body typ och fronto-temporal-demens (pannlobsdemens). Dessutom finns ett stort antal ovanliga neurologiska tillstånd vilka i sin bild har en demensutveckling. Ett exempel på detta är Creutzfeld-Jakobs sjukdom ("galna kosjukan"). En rad somatiska och psykiatriska tillstånd kan också utveckla kognitiv svikt och framför allt i tidigt skede kan dessa vara mycket lika en Alzheimerdemens.

Demenssjukdomarna orsakar stort lidande för patienter och anhöriga och stora kostnader för samhället. I Sverige räknar vi med att det finns cirka 150 000 demenssjuka. Varje år insjuknar ungefär 20 000 personer, majoriteten av dessa är över 80 år. Sjukdomsfrekvensen följer starkt ålder som alltså utgör en betydande riskfaktor. Man räknar med att kostnaderna per år för demensutredning, demensbehandling och demensomvårdnad är cirka 40 miljarder kronor. Det är således gigantiska kostnader som dessa sjukdomar orsakar enskilda och samhälle. Det är därför av stor vikt att framtida forskning inriktas mot att finna orsakerna till demenssjukdomarna, och därmed hitta effektiva läkemedel. Dessutom är det viktigt att framtida vård och omvårdnadsinsatser planeras med kännedom om hur demenssjukdomar uppstår och utvecklas då dessa insatser kräver stora ekonomiska resurser.

Symptombild

Alzheimers sjukdom har en smygande debut och progredierar långsamt. Det tar ofta flera år innan patienten uppsöker läkare. Den manifesterar sig framför allt genom en tidig förlust av episodminnet, det vill säga det minne vars innehåll rör oss själva nära i tiden. Allt eftersom sjukdomen utvecklas tillkommer andra kognitiva (intellektuella) svårigheter såsom problem med språket, svårigheter att orientera sig samt svårigheter att ändamålsenligt använda sina händer (dyspraxi). Efter några års duration tillkommer vanligtvis psykiatriska symptom i form av depression, hallucinationer och vanföreställningar men även motorisk oro, irritabilitet och aggressivitet kan förekomma. I slutstadiet är patienten ofta helt utan språk och detta kännetecknas av total brist på möjligheter att kommunicera med patienten. Även en oförklarlig kakexi inträder och patienterna magrar kraftigt. De drabbas också på grund av detta svälttillstånd av olika infektionssjukdomar, vilka vanligtvis så småningom leder till döden. I genomsnitt lever en Alzheimerpatient 10–12 år efter diagnos men med stor tidsvariation. Som tidigare nämnts är den vanligaste dödsorsaken någon form av infektionssjukdom. Patienterna är mot slutet av sin levnad totalt beroende av andra för hjälp och omvårdnad.

Bakomliggande orsaker

De bakomliggande sjukdomsprocesserna vid Alzheimers sjukdom är inte helt kända. Sannolikt rör det sig om en abnorm produktion av ett protein (beta amyloid $A\beta_{42}$). Detta protein skadar synapsfunktioner och så småningom även nervcellsfunktion med en ökad förlust av nervceller som följd. Beta amyloid ansamlas efter en tid i så kallade neuritiska plaque kring vilket nervcellsinflammation och oxidativ stress uppstår. Sjukdomen har en regional utbredning med sin början i de mediala delarna av temporalloberna (enthorinalcortex och hippocampus). De sprider sig sedan till övriga delar av temporalloberna och till parietallober och så småningom också till frontalloberna. Detta kan också återspeglas i patientens symptomatologiska utveckling. Hypoteser har framkastats där medial temporallobatrofi utgör en mycket tidig förändring och det finns en hel del data i litteraturen som talar för att atrofi av enthorinalcortex och hippocampus utgör tidiga

diagnostiska markörer. I en nyligen genomförd, ännu icke publicerad SBU-utredning, där MRT/CT som diagnostisk metod har evaluerats fann vi att det fanns evidens för att medial temporallobatrofi kan utgöra en tidig markör för Alzheimers sjukdom. Detta har visats bl.a. genom studier på patienter med MCI (mild minnessvikt) vilket utgör ett förstadium till Alzheimers sjukdom

Diagnostik

Diagnosen Alzheimers sjukdom ställs med hjälp av speciella diagnostiska kriterier (DSM-IV, NINCDS/ADRDA). Några markörer för sjukdomen finns inte men intensiv forskning runt om i världen pågår för att finna sådana (se ovan). De diagnostiska övervägandena baseras fortfarande på anamnes samt somatiskt och psykiatriskt status. Under senare tid har emellertid flera metoder börjat användas för att förbättra diagnostiken. Till dessa hör avbildande tekniker såsom Magnetisk Resonans Tomografi (MRT), SPECT och Positron Tomografi (PET). MRT kan avbilda hjärnan i flera plan med mycket god rumslig och kontrastupplösning vilket innebär att hjärnans grå substans kan studeras i detalj. Förändringarna i hjärnans vita substans är också uppenbara och tydliga med denna teknik. Man kan också utan problem undersöka områden nära ben, till exempel mediala temporallobber och andra liknande strukturer.

Andra diagnostiska metoder som börjat prövas alltmer är likvornalyser av demensmarkörer, beta amyloid (A β), total-tau (t-tau) och hyperfosfolerat-tau (p-tau). Generellt kan sägas att det är svårt att diagnostisera Alzheimers sjukdom, framför allt i tidiga skeden där det också är som viktigast eftersom tidig diagnostik leder till ett tidigt behandlande korrekt omhändertagande av patient och anhörig. Patienterna har i många år levt med en långsamt progredierande minnes störning, har så småningom fått svårt att klara vardagen och behöver information om att han/hon lider av en sjukdom och att det finns hjälp att få, både farmakologisk och annan. Dessutom är tidig diagnostik mycket viktig då vi räknar med att vi inom några år kommer att få betydligt effektivare läkemedel som helt kan stänga av sjukdomsprocessen, men sannolikt inte återskapa förlorad hjärnvävnad.

Farmakologisk behandling

Sedan cirka 10 år tillbaka finns en form av symptomatisk behandling med hjälp av acetylkolinesterashämmare (Exelon, Aricept och Reminyl samt Ebixa). Dessa läkemedel är registrerade i Sverige för behandling av lätt till medelsvår demens och har visat sig ha en god effekt på patientens kognitiva och beteendemässiga symptom. Effekten är emellertid övergående och så småningom tar sjukdomen över och någon ytterligare effekt av denna medicin kan inte fås. Sätts medicin in relativt tidigt kan man emellertid i många fall få en mycket positiv om än kortvarig effekt, vilket ofta ger kvalitet till patientens och anhörigas fortsatta liv.

Aktuell farmakologisk forskning

Den moderna forskningen syftar till att finna läkemedel som stänger av den sjukliga produktionen av beta-amyloid. För närvarande finns flera kandidater till läkemedel, bland annat gammasekretashämmare och "vaccinationsprogram". Gammasekretashämmare leder till att produktionen av A β upphör och vaccination innebär att man får kroppen att producera antikroppar mot A β som minskar halten av detta protein i hjärnan. Dessa tekniker syftar således till att reducera mängden A β i hjärnan. Man arbetar även med att ta fram läkemedel för att förhindra hyperfosfolering av tauprotein, den andra kända Alzheimerförändringen i hjärnan efter amyloid inlagring.

Aktuell diagnosforskning

Tänkbara imagingbaserade markörer är nedsättning av blodflöde i mediala tinningloberna. Dessa förändringar kan lätt diagnostiseras med modern nuclearmedicinsk teknik (SPECT). Under sista året har vi bland annat på Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge i samarbete med Uppsala PET-centrum och Pittsburgh universitetet kunnat visa att det är möjligt att avbilda amyloidinlagringen i hjärnan hos Alzheimerpatienter. Skulle denna teknik visa sig vara användbar som en diagnostisk markör öppnas stora möjligheter för tidig diagnostik och också en metod för att kunna registrera förändringar i samband med farmakologisk behandling med moderna Alzheimermediciner.

Förutom de metoder som baserar sig på PET-teknologi arbetar man intensivt med att finna tekniker för att identifiera beta-amyloid och tau-protein och hyperfosfolerat tau-protein i hjärnan med magnetisk resonansteknik. Denna metod är sannolikt, om den fungerar, mer effektiv än att använda PET då denna teknik inte är tillgänglig annat än vid begränsad omfattning och förhållandevis dyr. Detta innebär att tekniken inte räcker till för det stora behov av kliniska undersökningar/demensutredningar som föreligger. Magnetisk resonanstomografi kan vara användbar som diagnostisk markör, bland annat därför att en neuroradiologisk undersökning av alla demenspatienter ingår i rutinundersökningen vid det första utredningstillfället. Detta för att hitta expansiva och andra liknande processer i hjärnan som skulle kunna förklara patienternas tillstånd och som är omedelbart behandlingsbara. Vid samma undersökningstillfälle kan man då lägga till ytterligare mera diagnostiskt riktade undersökningar, till exempel volymsstudier av mediala tinninglober, kemiska analyser av hjärnan genom spektroskopisk undersökning och studier av regionalt blodflöde. På så sätt skulle ett effektivt sätt att använda tekniken kunna vara möjligt, som dessutom sparar tid och kraft för patienten och resurser för samhället. Den andra möjliga vägen för skärpt diagnostik är analyser av vätska (likvoranalyser av demensmarkör). Denna metod kommer sannolikt att implementeras alltmer, även inom primärvården. Ett flertal nyare tänkbara markörer finns också som behöver analyseras ytterligare för att man ska kunna fastställa deras effektivitet.

Sammanfattning

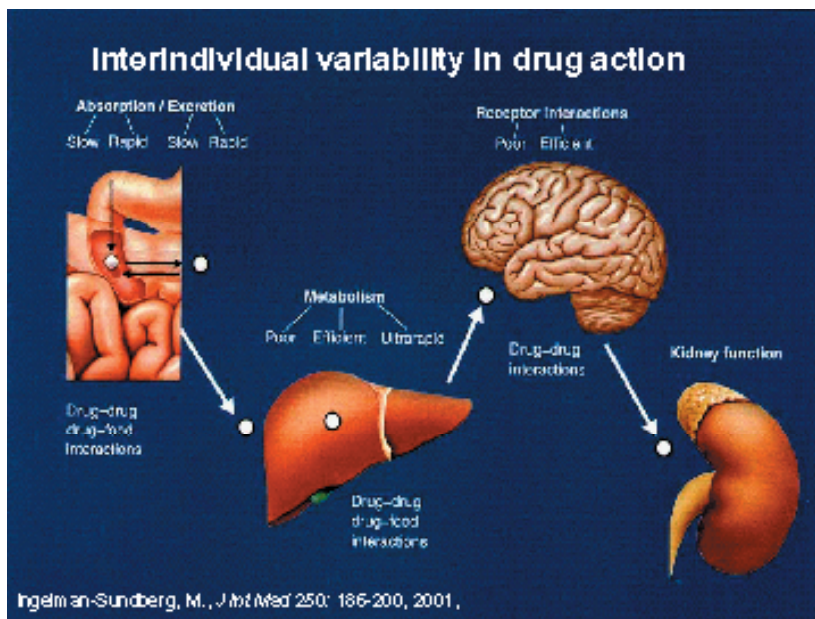
Det framtida omhändertagandet och omvårdnaden av dementa kommer att helt bero på möjligheterna att få fram effektiva läkemedel. När sådana är tillgängliga kommer dramatiska förändringar i antalet demenssjuka sannolikt att inträffa. Intensiv forskning för att finna dessa effektiva läkemedel pågår och samtidigt måste stora resurser ges till forskning med syfte att finna säkra diagnostiska markörer av sjukdomen, eftersom en framgångsrik behandling endast är möjlig om den kan sättas in tidigt i sjukdomsförloppet. Under senare år har man också identifierat ett antal riskfaktorer vilka ökar risken för insjuknande bland annat Alzheimers sjukdom. Till sådana faktorer

hör höga blodfetter och högt blodtryck i medelåldern. Effekten av primärprevention i form av intensiv behandling av högt blodtryck och höga blodfetter för att förebygga hjärt/kärlsjukdom förväntas sålunda också ha effekt på insjuknandet i Alzheimers sjukdom.

Farmakogenetik i morgondagens sjukvård

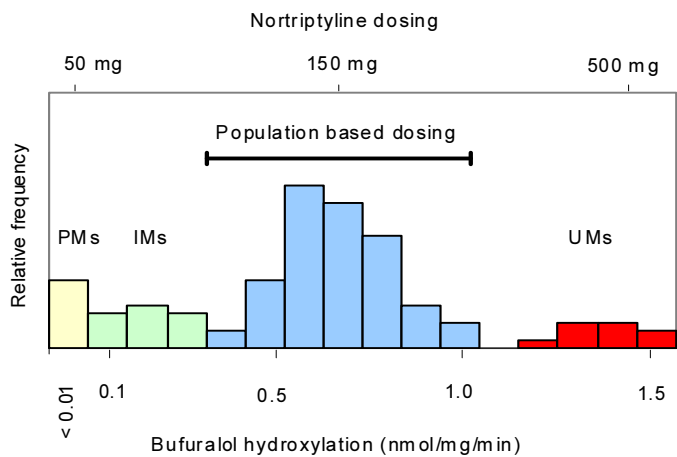
Magnus Ingelman-Sundberg, professor i molekylär toxikologi
Enheten för molekylär toxikologi, IMM
Karolinska Institutet

Effektiv läkemedelsbehandling är svår att uppnå och beror till stor del på den enskilde individens olika möjligheter att tillgodogöra sig läkemedlet på rätt sätt. Endast 30–60 % av behandling med vanliga mediciner mot depression, högt blodtryck, höga lipidnivåer etc. har bevisad effekt. Plasmanivån av ett läkemedel given i samma dos kan variera 600 gånger mellan två individer av samma ålder och vikt. Den interindividuella variationen i läkemedelsrespons och läkemedelsmetabolism är betydande. Orsakerna till denna variation har genetiska, patofysiologiska och fysiologiska orsaker samt orsakas till stor del av interaktioner mellan läkemedel. Farmakogenetiken utgör läran om de genetiska orsakerna till skilda läkemedelsrespons och omfattar forskning rörande variationer i gener som kodar för läkemedelstransportörer, läkemedelsmetaboliserande enzym och receptorer (Ingelman-Sundberg, 2001 & 2004, Evans & Relling, 2004) (Se figur 1 på sidan 38).



Figur 1. Interindividuell variation i läkemedelsrespons beror till stor del på skillnader i förmåga till absorption/utsöndring av läkemedel, skillnader i leverns metabolism, olika typer av interaktioner med receptorer samt patofysiologiska faktorer t.ex. njurfunktion.

Störst betydelse härvidlag har variationen i de läkemedelsomsättande enzymen, speciellt olika cytokrom P450 (CYP), som ansvarar för 65–75 % av all läkemedelsmetabolism. Den genetiska variationen kan medföra avsaknad av enzymaktivitet beroende på två defekta alleler, reducerad aktivitet då bäraren har en defekt allel, "normal" aktivitet eller ultrasnabb läkemedelsomsättning beroende på fler än en aktiv genkopia per allel.



Figur 2. Interindividuell variation i den västeuropeiska befolkningen i aktivitet hos enzymet CYP2D6 som är ansvarig för omsättningen av cirka 25 % av läkemedlen på marknaden. I den västeuropeiska befolkningen är 7 % "poor metabolisers" PM (saknar CYP2D6 enzym) och 5.5 % "ultrarapid metabolisers", UM (har för mycket CYP2D6 enzym) (Ingelman-Sundberg 2004).

Skillnaden i individuell hastighet för läkemedelsnedbrytning kan var mycket stor – flera 1 000 gånger, som illustreras i Figur 2. Trots detta sker idag ingen individanpassad dosering utan endast populationsbaserad. Det medför att 25 miljoner människor i Västeuropa får alldeles för höga plasmakoncentrationer av läkemedel som omsätts av enzymet CYP2D6 (omsätter cirka 25 % av alla preparat) medan 20 miljoner inte erhåller terapeutiska effekter då de utsöndrar läkemedlet för hastigt. Detta enzym är fram för allt aktivt i omsättningen av antipsykotiska och antidepressiva medel. Patienter med en ultrasnabb fenotyp för CYP2D6 är starkt överrepresenterade i två olika studier i grupper som inte svarat på t.ex. antidepressiv läkemedelsterapi. Endast genom en höjning av dosen på 3–4 gånger skulle läkemedlet kunna ha effekt i dessa patientgrupper. En sådan typ av farmakogenetisk information skulle således kunna hjälpa läkare att våga höja dosen då de konstaterar avsaknad av respons eller ännu hellre redan vid insättande av preparatet.

Läkemedelsbiverkningar orsakar cirka 7 % av all inskrivning på sjukhus, samt specifikt 12 % på svenska internmedicinska kliniker (Mjörndal, 2002) och har beräknats utgöra den 4–6:e vanligaste dödsorsaken i USA med 100 000 dödsfall per år (Lazarou 1998). Kostnaderna är mycket stora och kan extrapolerat till Sverige från Marshall (1997) beräknas i storleksordningen 12–20 miljarder kronor årligen. Drygt hälften av alla läkemedel som beskrivs i amerikanska publikationer om biverkningar omsätts av de enzym som genetiskt varierar i befolkningen (Phillips et al., 2002).

Med individuell dosering och individualiserat val av preparat kan effektiviteten i läkemedelsterapi öka mycket. Idag vet vi huvuddragen i skillnader i kapacitet för omsättning av olika läkemedel, skillnader som normalt påverkar läkemedelsbehandlingsresultatet i stor utsträckning. Cirka 25–30 % av de läkemedel som förskrivs idag har mycket stora interindividuella skillnader i omsättning beroende på genetiska faktorer. Forskningen inriktas idag till stor utsträckning på att finna skillnader i gener som kodar för transportörer av läkemedel och fram för allt i receptorer för läkemedel. Genom det s.k. HapMap projektet, där hela det humana genomet karakteriseras m.a.p. olika haplotyper, dvs. delar av kromosomerna som nedärvs, har ett nytt effektivt instrument erhållits varigenom genetiska skillnader enkelt kan identifieras på bioinformatisk väg. Detta har redan lett till upptäckten av genetiska skillnader i

natriumtransportör som förklarar skillnader i dosering av antiepileptiska preparat. Det är sannolikt att vi snart erhåller stor mängd information om genetiska skillnader i läkemedelsreceptorer som kan förklara individuella skillnader i respons. FDA (Amerikanska läkemedelsverket) har nyligen givit ut riktlinjer för industrin vad gäller presentation av farmakogenetisk information vid registrering av nya läkemedel bl.a. innehållande krav på genetiska variationer som kan förklara skillnader i läkemedelsrespons. EMEA (Europeiska läkemedelsverket) undersöker f.n. ifall generella riktlinjer för användande av farmakogenetiken i klinisk praxis skall ges ut. Alla större läkemedelsföretag använder farmakogenetiska analyser i sina kliniska prövningar.

Idag spelar farmakogenetiska faktorer störst roll för antikoagulativ behandling samt för behandling av psykoser, depression, cancer, och astma. Det är en mycket stor skillnad i den relativa roll som de genetiska faktorerna spelar för olika preparat. För vissa läkemedel inom dessa terapigrupper har genetiska faktorer ingen betydelse medan de för andra är mycket stora. Rätt dosering baserat på farmakogenetisk analys kan t.o.m. i vissa fall göra att letala doser undviks. Det är därför ej tillrådligt att utarbeta farmakogenetiska råd generellt utan endast för specifika preparat. Exempelvis är bröstcancerbehandling med herceptin beroende på om tumören uttrycker ERBB2 receptorer eller ej och cancerbehandling med 6-mercaptipuriner och irinotecan baseras på genotyp hos respektive tiopurinmetyltransferas och UDP-glucuronosyltransferas, medan mycket annan cytostatikaterapi är genetiskt okänslig. För behandling av depression och psykoser är t.ex. cirka hälften av preparatdoseringen beroende av farmakogenetiska faktorer (Kirchheiner et al. 2004).

För farmakogenetisk tillämpning i klinisk verksamhet behövs framledes många prospektiva större kliniska studier innan man kan få ett bra perspektiv på cost-benefit. Då den farmaceutiska industrin är relativt ointresserad av att finansiera sådana studier är realiserbarheten av sådana oklar om inte EU eller andra centrala starka finansörer går in. I det mindre perspektivet är det dock klart att det kan betraktas som oetiskt att ge en patient för hög eller för låg dos av en medicin om man på basen av ett enkelt genetiskt test kan ge en säker och effektiv dosering. I relation till kostnader för sjukhusvård, ev. biverkningar etc. är kostnaden för ett genetiskt test mycket begränsad. Rätt farmakogenetisk information ger dock möjligheter till att begränsa kostnader för patienten då

verkningslösa behandlingar ofta kan undvikas. Farmakogenetiken kan också som nämnts styra behandlingen så att färre biverkningar erhålls genom skräddarsydd dosering och läkemedelsval varvid läkemedelsnotan kan minskas till del och kostnaderna för biverkningar reduceras. Det är min bedömning att farmakogenetiken inom en relativt snar framtid kommer att utgöra ett instrument i daglig läkemedelsbehandling. Kliniskt kemiska laboratorier utbildas i farmakogenetisk diagnostik och utvecklar bättre och billigare metoder för mutationsanalyser. Mycket arbete återstår dock vad gäller ytterligare forskning samt information till läkare och allmänhet innan farmkogenetiken är en etablerad metod i klinisk rutin.

Referenser

- Evans WE, Relling MV. *Nature*. 2004;429:464-468.
- Ingelman-Sundberg M. *J Intern Med*. 2001;250:186-200.
- Ingelman-Sundberg M. *Trends Pharmacol Sci*. 2004; 25:193-200.
- Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, et al. *J Mol Psychiatry*. 2004;9:442-73.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. *JAMA* 1998; 279:1200-1205.
- Marshall A. *Nat Biotechnol* 1997;15:1249-1252.
- Mjorndal T, Boman MD, Hagg S, et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002;11:65-72.
- Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, et al. *JAMA*. 2001; 286:2270-9.

Hur kan dagens imagingforskning påverka framtidens sjukvård?

Peter Aspelin, professor i radiologi
Enheten för radiologi, CLINTEC
Karolinska Institutet

Efter att Röntgen 1895 upptäckte röntgenstrålarna har ett stort antal metoder att avbilda kroppens inre organ och funktioner närmast explosionsartat ökat. Disciplinen kallas fortfarande av de flesta patienter röntgen eller radiologi, men metodens fysikaliska principer är idag betydligt fler än den klassiska röntgenstrålen.

Den klassiska röntgenstrålen används idag till dels röntgendiagnostik som innefattar konventionell röntgen och datortomografi, men som ytterligare bildgivande metoder finns nuklearmedicin, PET-kamera, magnetkamera, ultraljud och i framtiden kommer andra bildgivande metoder att ingå i diagnostik och behandling av patienter.

Det finns flera skäl till den närmast explosionsartade efterfrågan av imaging av dagens patienter. Ett är den tekniska utvecklingen som har möjliggjort att kroppens inre, både dess anatomi och funktion ner på molekylärnivå kan avbildas. Ett annat är omvärldens krav på objektivisering av sjukdomar har ökat markant.

Även det faktum att olika bildgivande metoder inte bara används i diagnostiken utan ofta också är en förutsättning för framgångsrik terapi eller terapiuppföljning har ökat efterfrågan på metoden.

Den pågående datorkapacitetsutvecklingen gör att metoderna framgent kommer att innehålla inslag av artificiell intelligens (datortolkade bilder) och virtuell reality, d.v.s. att metoderna möjliggör en resa i kroppens inre utan att man behöver ”öppna patientens hud”.

Denna utveckling gör att från att en gång i tiden ha röntgat patientens organ, mestadels dess anatomi, man numera avbildar inte bara organ utan även celler och framgent kommer att kunna framställa bilder på patientens gener. Vi kommer också att kunna följa de olika organen och cellernas funktionalitet och metabolism, vilket gör att bildgivande metoder kommer att vara en viktig förutsättning för diagnostik och behandling, men även för förståelse av sjukdomars uppkomstmekanismer och behandlingar. Det betyder att vi i framtiden kommer att bildfram-

ställa en individs inte bara fenotyp utan även dess genotyp. Det innebär också att den molekylärbiologiska utvecklingen av diagnostik och behandling kommer att åtföljas av en parallell utveckling av molekylär imaging.

De tredimensionella avbildningarna kommer att till stor del ersätta tvådimensionella bilder med undantag för konventionell röntgen med lungor och skelett. En ytterligare förskjutning mot icke-joniserande strålning kommer att ske, d.v.s. utvecklingen av MR och ultraljud kan ske på bekostnad av datortomografi om man inte på ett avgörande sätt kan minska stråldoserna vid datortomografi. Dock skall man vara medveten om att de flesta patienter som får joniserande strålning idag är äldre patienter och cancerpatienter där stråldoser som ges vid datortomografi sannolikt saknar betydelse.

Helt klart är emellertid att den molekylära avbildningen (molecular imaging) i form av PET, PET-CT, MR-spektroskopi, nanoteknologi m.m. kommer att öka.

Det betyder att imaging i framtiden blir en disciplin som inte enbart befolkas av radiologer och fysiologer utan också, i en betydligt större utsträckning än idag, av biologer, kemister och fysiker och att imaging blir en viktig del i analysen av patogenesen till sjukdomar och kommer att spela en allt större roll för tidig diagnostik, behandling och behandlingsuppföljning. Detta kommer också att ställa stora krav på att sjukvården har dessa modaliteter i en ökad utsträckning med hög tillgänglighet.