

# LÆGE MAGASINET

MAGASIN FOR PRAKTISERENDE LÆGER og SPECIALLÆGER

Nr. 6 december 2017

31. årgang

ISSN Nr. 0902-1787



[www.laegemagasinet.dk](http://www.laegemagasinet.dk)

## LÆS INDE I BLADET



### Marihuana og død af hypertensionssygdom

AF PROFESSOR DR. MED. GORM BOJE JENSEN



### Almen praksis skal holde tovene i national diabetesbehandlingsplan

AF VIDENSKABSJOURNALIST GORDON VAHLE



### Behandling af KOL i stabil fase

AF OVERLÆGE ANDERS LØKKE



### Har du styr på dine data?

AF CHEFSPECIALIST ANNETTE PLESNER STEENSTRUP

Få en besked i din indbakke når magasinet er  
tilgængeligt elektronisk.

Send din e-mailadresse til [info@scanpublisher.dk](mailto:info@scanpublisher.dk)



**Ansvarshavende:**

Adm. direktør Tina Brage Vabø

**Journalist:**Gordon Vahle  
gordon@sciencejournalist.dk**Redaktionen:**Speciallæge dr. med.,  
Jette IngerslevSpeciallæge i gynækologi,  
Christine FeldingProfessor emeritus, dr. med.,  
Hans Ibsen

Artikler, pressemeddelelser, produkt-informationer m.v. modtages på e-mail: [tbv@scanpublisher.dk](mailto:tbv@scanpublisher.dk), og skal være redaktionen i hænde senest 3 uger før udgivelsestidspunktet. Illustrationer, fotos mv. skal leveres som originalmateriale eller elektronisk som PDF, JPG. Citat tilladt med kildeangivelse.

**Annoncesalg**Cand. polit John Vabø  
Tlf. 39 90 80 00  
Dir. 39 48 51 06/39 48 51 07  
e-mail: [jv@scanpublisher.dk](mailto:jv@scanpublisher.dk)**Abonnement:**6 udgaver (incl. moms):  
Kr. 360,-

Adresseændringer m.v. bedes mailet til [info@scanpublisher.dk](mailto:info@scanpublisher.dk)  
Ved henvendelse bedes abonnementsnummer oplyst (otte cifre, påtrykt bag på magasinet).

**e-mail:**[abonnement@scanpublisher.dk](mailto:abonnement@scanpublisher.dk)

Redaktionens og udgivers adresse:

**Vabø Publishing ApS**Stationsparken 24  
2600 Glostrup  
Tlf.: 39 90 80 00  
Fax: 39 90 82 80  
[www.scanpublisher.dk](http://www.scanpublisher.dk)  
ISSN Nr. 0902-1784**Layout og tryk:**

Scanprint a/s

# INDHOLD 6/2017

<b>Effektivitet placerer patienten mellem to stole</b> AF VIDENSKABSJOURNALIST GORDON VAHLE	4
<b>Marihuana og død af hypertensionssygdom</b> AF PROFESSOR DR.MED. GORM BOJE JENSEN	6
<b>Almen praksis skal holde tovene i national diabetesbehandlingsplan</b> AF VIDENSKABSJOURNALIST GORDON VAHLE	9
<b>Lettere for praktiserende læger at eje og drive flere klinikker</b>	15
<b>Behandling af KOL i stabil fase</b> AF OVERLÆGE ANDERS LØKKE, LUNGEMEDICINSK AFDELING, ÅRHUS UNIVERSITETSHOSPITAL	16
<b>Immunsystemet og kræft</b> AF MANJA IDORN POSTDOC, CAND. SCIENT., PH.D. OG PER THOR STRATEN PROFESSOR, CAND. SCIENT., PH.D.	20
<b>Den dendritiske celle – fra eksperimentel immunologi til immunterapi</b> AF ANDERS ELM PEDERSEN, LÆGE, PHD, DR. MED., ODONTOLOGISK INSTITUT, DET SUNDHEDSVIDENSKABELIGE FAKULTET, KØBENHAVNS UNIVERSITET, DANMARK	24
<b>Immunterapi i behandling af kræft</b> AF INGE MARIE SVANE, PROFESSOR, OVERLÆGE, CENTERLEDER, CENTER FOR CANCER IMMUNTERAPI – CCIT, ONKOLOGISK OG HÆMATOLOGISK AFDELING, HERLEV HOSPITAL, KØBENHAVNS UNIVERSITET.	28
<b>Nuklearmedicin og immunterapi af kræft</b> AF ANDREAS KJÆR, PROFESSOR, OVERLÆGE, DR.MED., KLINIK FOR KLINISK FYSIOLOGI, NUKLEARMEDICIN & PET OG CLUSTER FOR MOLECULAR IMAGING, BIOMEDICINSK INSTITUT, RIGSHOSPITALET OG KØBENHAVNS UNIVERSITET	31
<b>Nyt fra gynækologifronten</b> AF GYNÆKOLOG CHRISTINE FELDING	34
<b>Har du styr på dine data?</b> AF CHEFSPECIALIST ANNETTE PLESNER STEENSTRUP, NYKREDIT	38

# EFFEKTIVITET PLACERER PATIENTEN MELLEM TO STOLE

På den ene side har Danmark et så effektivt sygehusvæsen, at vi har verdens korteste liggetider. På den anden side har vi et kommunalt sundhedstilbud, der tilbyder hjælp både til dem, der ikke kan klare sig selv, og til dem, der er på vej til at blive raske. Men hvad sker der midt i mellem? For personer på vej fra regionernes sygehuse til de kommunale sundhedstilbud – eller omvendt? Måske står de to stole så langt fra hinanden, at mange borgere risikerer at sætte sig midt i mellem?



AF VIDENSKABSJOURNALIST  
GORDON VAHLE

"En kampplads!"

Sådan betegner sygeplejerske Ph.d. Ditte Høgsgaard situationen, hvor en patient udskrives fra et sygehus til genoptræning, rehabilitering og dagligdag i kommunalt regi. Ditte Høgsgaard skrev sidste år en Ph.d.-afhandling om processen ved hospitalsindlæggelse og -udskrivning af især ældre mennesker. Hendes forskning om samarbejde og kommunikation mellem de to sundhedssektorer er lavet som såkaldt aktionsforskning, hvor forskeren ikke bare iagttager processen, men selv deltager og forsøger at finde løsninger til de problemer, forskningen afslører.

Det vil sige, at Ditte Høgsgaard ud over at registrere, hvordan forløbet var, og hvordan kommunikationen mellem de to sektorer fungerede, også bragte parterne sammen, så de via workshops og dialog kunne foreslå løsninger, der kunne gøre indlæggelse og udskrivning lettere og mere smidig – for borgeren.

"Dét, der slog mig, var, at de sundhedsmedarbejdere, der sad på hver sin side, havde så stor mistro til hinanden og ovenikøbet blev uvenner – på trods af, at alle havde samme opfattelse af, hvorfor de udførte deres arbejde – nemlig for at gøre størst muligt gavn for patienterne. Det ligger jo så at sige i sundhedsprofessionelles DNA," sagde Ditte Høgsgaard til radioprogrammet P1-Debat den 15. november 2017.

## Fanget af "systemet"

I Ph.d.-afhandlingen fra Roskilde Universitet fortæller Ditte Høgsgaard, at ordet "kampplads" faktisk ikke er hendes egen beskrivelse af udskrivelsessituationen.

"Når de sundhedsprofessionelle var sammen på tværs af sektorerne og udvekslede erfaringer og synspunkter om udskrivelsesprocessen, så blev udskrivelsessituationen oftest betegnet som en kampplads, hvor de kæmpede om retten til at definere, hvornår patienten skulle udskrives," skriver hun.

Alle har et ønske om at gøre sit arbejde godt, men det sker "under institutionelle betingelser". Systemet belønner en praksis, der begrænser mulighederne for at kommunikere og samarbejde om patienternes udskrivelse. I hver sektor opnås anerkendelse på forskellige måder. På hospitalet opnås anerkendelse for hurtigt at udskrive patienterne, mens kommunens visitator får anerkendelse ved at visitere borgeren til så få ydelser som muligt. Derfor er der ikke en fælles målsætning om at skabe et godt og sammenhængende forløb for patienten, men hver sin målsætning.

"Kampen består i virkeligheden i at blive fri for at betale", som Ditte Høgsgaard udtrykte det i radioprogrammet P1-Debat.

## Effektivitet som benspænd

Danmark har verdens mest effektive sygehusssystem – i hvert fald, hvis man måler på antallet af liggedage.

Torben Mogensen, der er tidligere anæstesioverlæge og vicedirektør på Hvidovre og Amager Hospital og nu en flittig underviser og foredragsholder med skarpe holdninger til det danske sundhedsvæsen, var en af hovedtalerne FSTAs årskonference i efteråret. FSTA, Forum for Sygehus, Teknologi og Arkitektur, er en faglig sammenslutning af tekniske medarbejdere ved danske hospitaler – altså de mennesker, der designer sygehusenes bygninger og installationer og får det hele til at virke. Torben Mogensen opsummerede de seneste 25 års udvikling inden for sygehusvæsenet med denne punchline:

"Danmark har verdens korteste liggetider, fordi politikerne har været så gode til at lukke hospitaler!"

Pointen er, at øvelse gør mester. Og ved at lukke hospitaler og samle ekspertisen på få steder, så bliver specialisterne endnu mere specialiserede. De bliver enormt gode til lige præcis én ting, og får lettere ved at opfylde mantraet, der har været gældende siden årtusindskiftet: Hurtigt ind, hurtigt ud!

## Patienten ser medaljens bagside

Effektivitetsmedaljen har naturligvis også en bagside. Selv om operationer, der før krævede ugers hospitalsophold,

nu kan klares ambulant, så betyder det ikke, at patienten er rask, når hun forlader hospitalet. Der skal ofte videre behandling, genoptræning, revalidering, kontrol og måske omskoling til, før borgeren kan forlade sundhedssystemet og genindtræde i dén del af samfundet, vi benævner arbejdsmarkedet. Og for mange ældre kommer de ud til en situation, der helt forandret med udsigt til livslang pleje og omsorg.

Ofte går det galt, og de cases, Ditte Høgsgaard brugte i afhandlingen er ikke atypiske: "En borger udskrives efter behandling af en urinvejsinfektion. Sygeplejersken vurderer, at funktionsstatus er som ved indlæggelsen, og sender en elektronisk udskrivesrapport til kommunens visitation om, at borgeren kan udskrives til vanlig hjælp næste dag. Der gives medicin med hjem til tre dage, og der er sendt recept til apoteket. Men da visitator ikke ved, hvem der sørger for de praktiske opgaver som fx indkøb, madlevering og medicinhentning, så får patienten ikke afsluttet behandlingen og må genindlægges".

Det er naturligvis først og fremmest patienterne, det går ud over, når kommunikationen ikke fungerer. Ditte Høgsgaard har konstateret, at der ofte er seks-otte instanser involveret i en simpel udskrivelse. Men selv når det er kommunikation mellem samme faggrupper som sygeplejersken på afdelingen og kommunens sygeplejefaglige visitator, går informationer tabt.

Den alment praktiserende læge, der jo i princippet skal være tovholder og kunne se patientens hele situation, er ofte den, der er mest uvidende. Effektivitet betyder jo også, at kommunikationen skal foregå kortfattet og hurtigt, og som i ovenstående case, kan det betyde, at den også bliver mangelfuld.

## BEDRE KOMMUNIKATION – HVORDAN?

Lægemagasinet modtager gerne synspunkter og indspark om, hvordan kommunikationen mellem den primære og sekundære sundhedstjeneste kan blive bedre. Kontakt redaktionen eller journalist Gordon Vahle på [gordon@science-journalist.dk](mailto:gordon@science-journalist.dk), hvis du har kommentarer og forslag.

Det omtalte radioprogram kan høres på <https://www.dr.dk/radio/pl/pl-debat/pl-debat-2017-11-15>, og Ditte Høgsgaards Ph.d. kan hentes på [ruc.dk](http://ruc.dk) ved at søge på Ditte Høgsgaard eller på <https://ruc.dk/sites/default/files/2017-03/Afhandling-Ditte-Hoegsgaard.pdf>

# MARIHUANA OG DØD AF HYPERTENSIONSSYGDOM



AF PROFESSOR DR.MED.  
GORM BOJE JENSEN

Nationens "Pot-Heads" fik sig en gevaldig forskrækkelse, da Dagens Medicin for nyligt offentliggjorde en omtale af en artikel om overdød af blodtryks sygdom og marihuana rygning.

Artiklen er publiceret i European Journal of Preventive Cardiology, et særdeles velrenommeret tidsskrift der fokuserer på epidemiologi og hjertekar sygdomme.

*Artiklen:* Effect of Marijuana use on cardiovascular and cerebrovascular mortality: A study using the National Health and Nutrition Examination Survey linked mortality file, af Barbara A Yankey og medarbejdere, Eur J Prev Cardiol 2017.

*Baggrund:* Jeg skal slet ikke komme ind på det psykosociale problemfelt der knytter til marihuanarygning, men marihuanarygning er ikke godt for helbredet. Marihuana øger blodtryk, puls og minutvolumen, og øger blodets indhold af kulilte, virkninger som i det lange løb øger den kardiovaskulære risiko. Kliniske symptomer i form af ortostatisme og synkoper er velbeskrevne. Marihuanarygernes livsstil kan tillige være præget af "substance use" i form af tobak, alkohol og euforiserende stoffer.

*Metode:* Den undersøgelse som jeg her skal omtale, tager sit udgangspunkt

i en Amerikansk befolkningsundersøgelse, The National Health and Nutrition Survey (NHANES). En stikprøve på 5.000 personer, der repræsenterer den amerikanske befolkning, udvælges hvert år til en helbredsundersøgelse, der inkluderer omfattende spørgeskemaer og fysiske undersøgelser. I 2005 blev deltagerne udspurgt om deres marihuanaforbrug. Denne stikprøve blev koblet til et offentligt tilgængeligt døderegister, som føres af CDC, Center for Disease Control. Dødsårsager er baseret på dødsattester. Det fremgår ikke om dødsårsagerne er validerede i kliniske datakilder, men det må man antage. Dødsårsager klassificeres efter ICD10. Opfølgningen starter i 1991. Historiske oplysninger om marihuana forbrug før screeningen i 2005 kvalificere til inklusion i brugerkohorten, der i alt omfattede 1.213 personer. 332 døde i løbet af opfølgningsperioden. Dødsårsagerne i den aktuelle analyse blev klassificeret som Hjertedød, Cerebrovaskulær død eller hypertensionsrelateret død: I10 (hypertensio arterialis essentialis) I12 (hypertensiv nyresygdom med og uden nyresvigt).

*Resultater:* Total-dødeligheden blandt marihuanabrugere var signifikant højere end dødeligheden blandt ikke-brugere (incidence rate ratio 1,29 (CI 1.03-1.61)). Der var ingen signifikant forskel på dødeligheden af hjertesygdom eller cerebrovaskulær sygdom, men i en gruppe, der døde af "hypertensionsrelateret sygdom" var der signifikant overdødelighed efter justering for diverse risikofaktorer (Hazard Ratio 3,42, CI 1.20-9.79).

*Kommentar:* Der er tale om en observationel kohorteundersøgelse. Residual confounding kan ikke undgås. Der er ikke nævnt noget om stoffer eller misbrugslægemidler, kriminalitet og vold. Andre confoundere kunne være psykologiske problemer eller psykisk sygdom. Det er på ingen måde overraskende at der er overdødelighed blandt marihuanarygere.

Dødsårsagerne er ikke til at forstå. Hypertensionsdødelighed uden hjertesygdom eller cerebrovaskulær sygdom er mærkelig. Måske er klassificeringen anderledes i det amerikanske system. Jeg tror at koderne I10 og I12 bruges meget lidt i Danmark.

Validiteten af spørgeskemaoplysningerne er usikker. Det er sandsynligt at en betydelig underrapportering af alkohol – for slet ikke at tale om hårde stoffer – finder sted.

Jeg kan ikke finde oplysninger og dosisvirkningssammenhæng. Det ville styrke en eventuel sammenhæng, hvis større marihuanaforbrug også fører til større dødelighed.

Der kan sagtens findes mange andre indvendinger mod den aktuelle undersøgelse, og jeg mener ikke at der er ført bevis for at den øgede dødelighed er en kausal effekt af marihuana. Der er ingen grund til panik!

Men alligevel er der et signal som ikke kan negligeres, især i disse tider, hvor Folketinget har besluttet at tillade medicinsk cannabis uden de formelle undersøgelser som man normalt kræver for at godkende et nyt lægemiddel. Det kan sagtens ende galt.

## Reference

Yankey BA, Rothenborg R, Strasser S, Ramsey-White K, Okosun IS. Effect of Marijuana use on cardiovascular and cerebrovascular mortality: A study using the National Health and Nutrition Examination Survey linked mortality file. Eur J Cardiovasc Prev 2017; E.publ.







# ALMEN PRAKSIS SKAL HOLDE TOVENE I NATIONAL DIABETESHANDLINGSPLAN

Fire overordnede indsatsområder med 12 konkrete 'initiativer' og med 65 millioner kr. bundet i halen til at gøre godt med. Sådan lyder hovedtallene for, hvad der er intet mindre end en "National handlingsplan for diabetes". Man kunne også kalde planen for en udvidet to-do-liste for almen praksis, for praktiserende læger får en hovedrolle i fremtidens diabetesindsats og er nævnt på næsten hver eneste af planens 52 sider.



AF VIDENSKABSJOURNALIST  
GORDON VAHLE

Forebyggelse, opdagelse og behandling af diabetes i Danmark går den forkerte vej. En kvart million mennesker har diabetes, og det er langt mere end dobbelt så mange som ved århundredskiftet. Diabetes er skyld i 3 procent af alle dødsfald, og koster samfundet over 3 milliarder kr. hvert år.

Det er blot nogle af de dystre tal, der har fået Sundheds- og Ældreministerierne til at gå sammen om at udarbejde en National Diabeteshandlingsplan. Den blev præsenteret i november og skal være med til at gøre fremtidens diabetesindsats bedre i hele forløbet fra forebyggelse over tidlig opsporing til behandling, rehabilitering og livet med sygdommen.

## Bedre samarbejde og individuel indsats

Rammen for handlingsplanen blev sat i '16, hvor regeringen, KL og Danske Regioner aftalte fælles nationale mål for sundhedsvæsenet. Og de overordnede principper om bedre samarbejde mellem de forskellige aktører i sundhedsvæsenet og en indsats, der er målrettet den enkelte patients behov og situation, finder man – naturligvis – også for diabetesindsatsen.

Principperne er siden blevet cementeret ved overenskomstaftalen mellem alment praktiserende læger og regionerne. Aftalen flytter mere behandling tættere på borgerne, og de alment praktiserende læger får en større rolle i behandlingsforløbet og bedre muligheder

for at følge og deltage i behandlingen af mennesker med kronisk sygdom.

De alment praktiserende læger har således fået et større ansvar omkring kronikere. De er tovholdere – et ord, der også går igen den nationale diabeteshandlingsplan.

## Fire brede indsatsområder

Men hvad betyder de fine ord i praksis? Som i andre offentlige planer, skal man ret langt ned i substansen for at kunne svare på det spørgsmål.

Visionen for diabeteshandlingsplanen handler om forebyggelse, tidlig opsporing, behandling og rehabilitering. Færre skal udvikle type 2-diabetes i fremtiden, børn og unge med diabetes skal have et bedre liv, flere skal have en velreguleret diabetes, og der skal være et mere sammenhængende forløb for diabetespatienter, hedder det, når det bliver lidt mere konkret og kaldes "pejlemærker".

Men det er først, når planen beskriver de konkrete indsatsområder, at alment praktiserende læger kan ane konturerne til et svar på det spørgsmål, der brænder sig på: "What's in it for me?"

Også indsatsområderne er der fire af, og overskrifterne er: Diabetes skal forebygges bedre og opdages tidligere. Indsatsen for børn og unge med diabetes skal styrkes. Behandlingen skal indrettes efter den enkelte. Og alle skal have adgang til behandling af samme høje kvalitet.

Hierarkiet i planen er altså vision, pejlemærker og indsatsområder. Under

hvert indsatsområde er der mellem to og fire "initiativer", som det jo hedder på DJØF'sk. Det er konkrete handlinger, som skal hjælpes i gang af de 65 millioner kr., som er målrettet diabetes-indsatsen fra satspuljen for 2017-2020.

## Forebyggelse og opdagelse

13 af de 65 millioner er afsat til forebyggelse af type 2-diabetes og til at opdage sygdommen tidligere. Her peger handlingsplanen på fire initiativer: Forebyggelsesindsatsen i kommunerne skal styrkes. Personer med type 2-diabetes skal findes tidligere. Opsporingen skal målrettes til relevante grupper. Og mennesker med diabetes skal hjælpes til at få sunde fødevarer. Vi tager initiativerne ét for ét:

### • **Initiativ 1 – styrket forebyggelse af diabetes i kommunerne**

De alment praktiserende læger skal henvise til kommunens forebyggelsestilbud. "Men der er væsentlig forskel på, hvor mange patienter de henviser. Lægerne skal have bedre kendskab og tillid til de kommunale tilbud, end det mange steder er tilfældet i dag," hedder det blandt andet i handlingsplanen.

Konkret skal der udarbejdes en *oversigt med udvalgte anbefalinger* til forebyggelse af diabetes i kommunerne. Det er fx anbefalinger om overvægt, fysisk aktivitet, mad, tobak og alkohol.

Der foretages en *baselinemåling* af diabetes i de 98 kommuner opdelt på køn og alder.

*Center for Forebyggelse i Praksis* skal styrkes. Centret understøtter fagligt og økonomisk implementeringen af udvalgte anbefalinger gennem KL, som "har et solidt kendskab til det kommunale forebyggelsesarbejde." Indsatsen skal særligt fokusere på forebyggelse af diabetes blandt børn og unge. Der er afsat 1,5 millioner kr. til dette initiativ, heraf 0,5 mio. til Center for Forebyggelse i Praksis.

### • **Initiativ 2 – tidligere opsporing af personer med type 2-diabetes**

Sundhedsstyrelsen regner med, at der er 60.000 mennesker, som lever med diabetes uden at vide det, og de praktiserende læger opfordres til at være mere opmærksomme på patienter i risikogrupperne, som måske henvender sig til klinikken med helt andre sygdomme.

Sundhedspersonale – også læger –

som er i kontakt med borgere med risiko for at have eller udvikle type 2-diabetes skal informeres gennem en *målrettet informationsindsats*, som skal udvikles og gennemføres af en ekstern leverandør i samarbejde med Sundhedsstyrelsen og relevante aktører.

Der er afsat 2,5 mio. kr. til dette – heraf 0,5 mio. kr. til udvikling.

### • **Initiativ 3 – målrettet opsporing af type 2-diabetes i relevante grupper**

Type 2-diabetes rammer oftere personer med kort uddannelse end personer med mellemlang og lang uddannelse. Flere mænd end kvinder får diabetes, og derudover har visse etniske minoriteter en øget risiko for type 2-diabetes på grund af genetiske og kulturelle faktorer. Initiativ 3 handler om at identificere personer med stor risiko for at få type 2-diabetes. Der udarbejdes, afprøves og evalueres en *model for rettidig og systematisk opsporing* af personer med høj risiko for at have eller udvikle type 2-diabetes. Det sker i Sundhedsstyrelsen i samarbejde med "relevante aktører" – lægerne er ikke nævnt specifikt, men de er sikkert "relevante" – ligesom kommuner og civilsamfund, der er nævnt.

8 mio. kr. vil det koste at udvikle og afprøve en sådan model – heraf går 1 mio. kr. til udvikling og evaluering.

### • **Initiativ 4 – sunde fødevarer til mennesker med diabetes**

Den rette kost er afgørende for en velreguleret diabetes. Som udgangspunkt skal også diabetespatienter følge de gældende kostråd, men derudover skal der individuelle mål og strategier til. De praktiserende læger skal sammen med andet sundhedspersonale rådgive om balance mellem blodsukkerreguleringen, risikofaktorer og patientens velbefindende "under hensyntagen til sociale og kulturelle forhold", som de, der har den daglige kontakt med borgeren, jo kender bedst.

Helt konkret går den ene million kroner, som er afsat til initiativ 4 til et *måltidspartnerskabsprojekt*, som Sundheds- og Ældreministeriet, Sundhedsstyrelsen, Miljø- og Fødevareministeriet samt Landbrug og Fødevarer, Diabetesforeningen og eventuelt andre aktører vil at indgå i om sunde fødevarer til mennesker

med diabetes. Partnerskabet kan fx gennemføre informationskampagner.

## Styrket indsats for børn og unge

Det andet indsatsområde handler om børn og unge, hvor type 1-diabetes er langt den mest almindelige. Hele familien skal pludselig forholde sig til en hverdag med blodsukkermåling og insulin, når et barn får konstateret diabetes, og det er klart, at familielægen spiller en stor rolle for, hvordan forløbet bliver. Type 1-diabetes kommer ikke af en usund levevis og kan ikke forebygges. Alligevel skal familien leve med fordomme om en sygdom, som mange forbinder usund levevis.

De tre initiativer under børn- og ungeindsatsen handler om familien, om unge og om behandlingsredskaber. De er:

### • **Initiativ 5 – støtte og rådgivning til familier med diabetes**

Der skal sættes tid af til kontrolbesøg og undersøgelser, og forældrene skal have stor opmærksomhed. Mange børn har svært at forstå, at de skal leve med diabetes resten af livet, og forældrene skal vænne sig til, at de nu også har en rolle som behandler. De 1,5 mio. kr., der er afsat til dette initiativ, går til en *styrket rådgivning og støtte* til familier med et barn med diabetes. Det kan fx være i regi af Diabetesforeningen.

### • **Initiativ 6 – unge med diabetes**

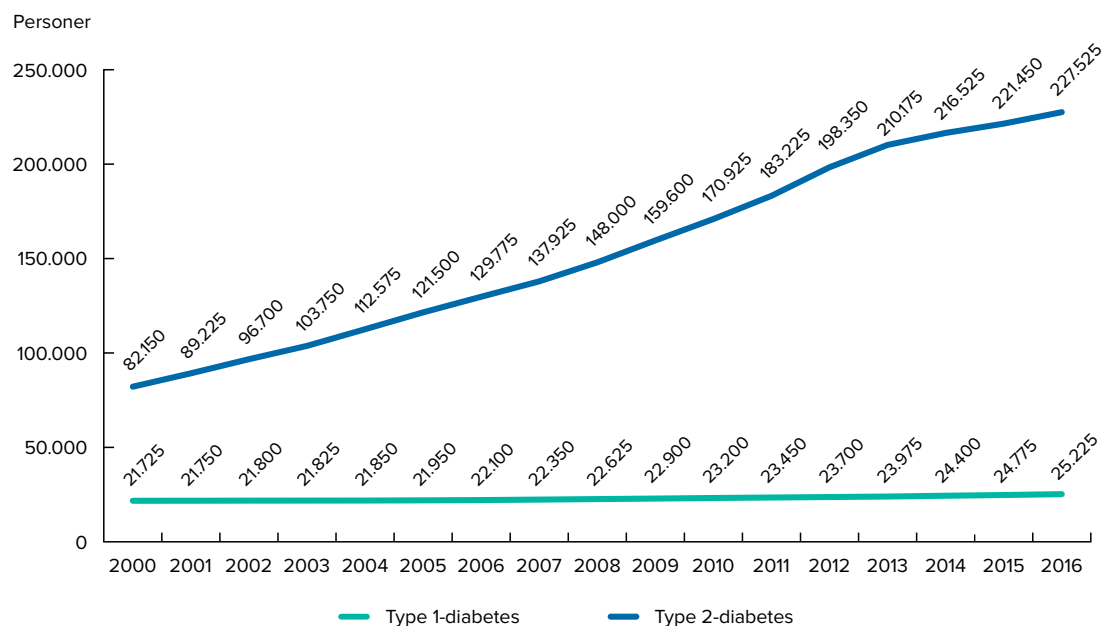
Unge med type 1-diabetes vil på et tidspunkt overgå fra behandling på et børneambulatorie til et voksenambulatorie. I kommunen vil den unges sag overgå fra børneområdet til voksenområdet.

Dette initiativ betyder, at Sundhedsstyrelsen og regionerne skal samle de gode erfaringer og udvikle anbefalinger for, hvordan unge med type 1-diabetes bedst kan støttes til en *god overgang fra barn/ung til voksenpatient*. De relevante snitflader skal kortlægges, så der bliver en ensartet praksis i hele landet. Der er ikke afsat et beløb, der er målrettet dette initiativ.

### • **Initiativ 7 – adgang til behandlingsredskaber**

Medicoteknisk udstyr som insulinpumper med automatisk dosering og glukosemålere, som man bærer på kroppen, og hvor det er let at aflæse blodsukkerniveauet, har stor betydning i behandlingen og kan være en

## Antal personer med diabetes (år 2000-2016)



Antallet af personer med diabetes er mere end fordoblet siden årtusindskiftet.  
Kilde: Sundheds- og ældreministeriet.

stor hjælp for ikke mindst børn og unge. Derfor er behandlingsredskaber med under dette indsatsområde – selv om udstyret også kan bruges af andre med diabetes.

Her og nu iværksættes en *indfasning af glukosemålere til børn og unge*. Børn til og med 18 år skal tilbydes en glukosemåler, med mindre særlige forhold taler imod det. Regionerne får et økonomisk tilskud i en overgangsperiode, så de hurtigt kan iværksætte denne indfasning. 15 mio. kr. er der afsat til dette.

### Behandlingen indrettes på den enkelte

Der er stor forskel på den enkelte diabetespatients forudsætninger for at drage omsorg for eget helbred. Omlægning af livsstil hen mod sundere kost og mere fysisk aktivitet kan være relativt let for diabetespatienter med mange ressourcer, og de vil ofte selv tage ansvaret. Andre mere ressourcetsvage patienter har brug for tæt opfølgning og støtte fra sundhedsvæsenet i hele deres behandlingsforløb.

Indsatsområdet handler om, at sundhedssystemet skal blive bedre til at skræddersy behandlingsforløbene efter den enkeltes behov og evne til selv at tage ansvar for håndteringen af sygdommen. Der er to initiativer, der skal hjælpe

med dette, og indsatsområdet er det, der samlet set får flest penge, nemlig 22,5 millioner kroner.

#### • **Initiativ 8 – mere individuelle behandlingsforløb**

Der er en væsentlig social ulighed blandt diabetespatienter. Der er både forskel på risikoen for at få diabetes type 2 og på den måde, patienten håndterer sin sygdom. For at mindske ulighed skal tilrettelæggelsen af behandlingsforløb i højere grad tage udgangspunkt i den enkelte diabetespatient. Ressourcerne skal bruges der, hvor der er mest behov.

De praktiserende læger spiller en afgørende rolle under dette initiativ. Lægen og patienten skal i fællesskab vurdere udgangspunkt og behov; de skal sammen drøfte egen indsats og tilrettelægge en skræddersyet indsats med udgangspunkt i patientens behov, ønsker og mål.

Konkret skal de 8 mio. kr., der er øremærket til individuelle behandlingsforløb, bruges til at afprøve og evaluere *et værktøj til behovsvurdering*, som skal støtte kommunale medarbejdere og patienter med diabetes, når de træffer en fælles beslutning om, hvordan rehabiliteringsforløbet og livsstilsændringer bedst tilrettelægges ud fra patientens sygdomstilstand, behov, ressourcer og motivation.

Værktøjet udvikles i regi af Sundhedsstyrelsen og afprøves i projekter i kommunerne. Formålet er udover at sikre, at den enkelte tilbydes et individuelt behandlingsforløb, også at patienten i højere grad inddrages i beslutningen om valg af strategi. Der afsættes 8 mio. kr. til dette initiativ, heraf 1 mio. kr. til udvikling og evaluering.

#### • **Initiativ 9 – styrket indsats for de særligt sårbare diabetespatienter**

For patienter med flere samtidige sygdomme og patienter, som også kæmper med sociale udfordringer, er diabetes normalt ikke er øverst på den daglige dagsordenen. Derfor skal der gøres en særlig indsats for disse særligt sårbare grupper af diabetespatienter.

Det er specielt i overgangen mellem almen praksis, sygehus og kommune, at nogle patienter ikke møder op til kontrolbesøg eller ikke henvender sig til speciallæge eller kommunale tilbud. Det kan betyde, at patienten ikke er velbehandlet. Det øger risikoen for komplikationer og for at dø tidligt af sin diabetes. Derfor går dette initiativ ud på at få kommuner, regioner og almen praksis i samarbejde med civilsamfundet til at motivere og støtte sårbare diabetespatienter og

fastholde de rutiner, en velbehandlet diabetes kræver. Kommuner, regioner og almen praksis skal igangsætte projekter, der skal inkludere og fastholde særligt sårbare diabetespatienter i behandlings- og rehabiliteringsforløb. Det kan eksempelvis være indsatser i socialt belastede boligområder, indsatser målrettet patienter med multisygdom eller med anden etnisk herkomst. Projekterne skal afprøve forskellige modeller og vil ofte involvere samarbejde og partnerskaber med civilsamfundet, fx patientforeninger. 14,5 mio. kr. er der afsat til sådanne projekter.

## Diabetespatienter skal have samme høje kvalitet

Det sidste af de fire indsatsområder handler om lige muligheder. En del diabetespatienter oplever et behandlingsforløb, der konflikter med arbejde, familie og fritidsaktiviteter. Nogle risikerer at falde ned mellem to stole, fordi der mangler sammenhæng i behandlingen. Alle skal have adgang til et sammenhængende forløb i samme høje kvalitet, uanset hvor i landet de bor, som det hedder i anbefalingerne fra Udvalget om det nære og sammenhængende sundhedsvæsen.

Derfor skal videndeling og samarbejdet på tværs af de forskellige aktører på diabetesområdet styrkes. Der skal være tilbud om undersøgelser og opfølgning for diabetes på én dag og på ét sted. Tre konkrete initiativer skal hjælpe med at opfylde denne vision:

- **Initiativ 10 – samme dag under samme tag**

Mange patienter oplever, at deres forløb ikke hænger godt nok sammen, og at der ikke er tilstrækkelig kommunikation mellem sundhedspersoner på tværs af region, kommune og

almen praksis. Behandlingsforløbet er ofte tilrettelagt uden hensyntagen til forpligtigelser over for job og familie. Derfor skal erfaringerne fra *modeller for organisering af undersøgelser og opfølgning samme dag* hos regioner, kommuner og almen praksis opsamles. Et eksternt konsulentfirma skal stå for erfaringsopsamlingen, og Sundhedsstyrelsen skal i samarbejde med blandt andre Danske Regioner og KL komme med anbefalinger til, hvordan man kan sikre, at undersøgelser og opfølgning koordineres, så de sker samme dag og sted. Anbefalingerne formidles til regioner, kommuner og almen praksis. Det vil koste ca. 1 mio. kr.

- **Initiativ 11 – al viden ét sted**

I disse år foregår en rivende udvikling på diabetesområdet – blandt andet i kraft af etableringen af Steno diabetescentre i alle regioner og nye kommunale sundhedscentre. Samtidig udvikles ny teknologi og nye behandlingsmetoder. Der er behov for et samlet nationalt overblik, øget videndeling samt styrket samarbejde på tværs af indsatser og aktører. Sundhedsstyrelsen, Diabetesforeningen, KL, Danske Regioner og faglige selskaber skal gå sammen om at udvikle en "*vidensbro*", som kan fremme formidlingen af den nyeste viden og *best practice*. Formålet er at understøtte implementering af den nyeste viden, så kvaliteten af den samlede diabetesindsats i Danmark løftes. Det er afgørende, at der er tale om en "ubureaukratisk model", og der er afsat 1,5 mio. kr. til en sådan.

- **Initiativ 12 – styrket samarbejde og kvalitet på tværs af sektorer**

Rosinen i pølseenden er bestemt ikke den mindst vigtige af de 12 initiativer, som handlingsplanen sætter i gang.

Mange aktører bidrager til behandlingen af diabetespatienter, og det kan være vanskeligt at have overblik over, hvem der har ansvaret for at sætte hvilke tilbud i værk.

Det manglende overblik kan betyde, at patienter ikke modtager de tilbud, de kunne have gavn af, fx på grund af manglende henvisning. De praktiserende læger er tovholdere for patienten, men en analyse fra KL viser, at ca. 24 procent af de praktiserende læger slet ikke henviser til kommunale forebyggelsestilbud. Halvdelen af lægepraksisserne stod for 94 procent af henvisningerne i 2016. Noget kunne tyde på, at kendskabet til de kommunale tilbud blandt lægerne er for ringe. Det er blandt andet det, at initiativ 12 skal rette op på.

Regioner, kommuner og almen praksis skal *udvikle og afprøve modeller for et styrket tværsektorielt samarbejde* om diabetespatienter. Modelerne skal tage udgangspunkt i data om den lokale diabetespopulation. Gennem fælles datadrevet kvalitetsudvikling skal kommuner, regioner og almen praksis opnå viden om, hvordan den tværsektorielle indsats kan tilrettelægges mest hensigtsmæssigt. Et tværsektorielt samarbejde om fælles patienter skal understøtte gensidig respekt og kendskab mellem aktørerne og give viden om, hvilke opgaver der varetages andre steder i sundhedsvæsenet.

Der er 10,5 mio. kr. til rådighed til at skabe respekt for og viden om hinandens roller!

Hvis du vil vide mere om den nationale handlingsplan for diabetes, kan du hente den på Sundhedsministeriets hjemmeside [sum.dk](http://www.sum.dk). Hele linket ser sådan ud: <http://www.sum.dk/Aktuelt/Publikationer/Den-nationale-diabetes-handlingsplan-2017.aspx>





# LETTERE FOR PRAKTISERENDE LÆGER AT EJE OG DRIVE FLERE KLINIKKER

En ændring i sundhedsloven gør det muligt for læger at sælge deres ydernummer direkte til en anden praktiserende læge. Samtidig kan regionerne nu drive regionsklinikker i op til 6 år. Endnu et skridt for at sikre alle danskere lægedækning, uanset hvor i landet man bor, siger sundhedsminister Ellen Trane Nørby.

Et vigtigt skridt er taget for at sikre en bedre lægedækning i hele landet.

Folketinget har enstemmigt vedtaget sundhedsminister Ellen Trane Nørbys forslag om at ændre sundhedsloven, så det bliver lettere for en praktiserende læge at overtage et ydernummer direkte fra en anden læge.

Samtidig forlænges den periode, hvor regionerne kan drive såkaldte regionsklinikker, fra 4 til 6 år.

"Det er mange bække små, der skal til for at sikre nok læger i alle dele af landet. Med lovændringen gør vi det lettere for den læge, der ønsker at gå på pension, at sælge sit ydernummer direkte til en anden læge og dermed gennemføre et generationsskifte. Samtidig får regionerne får bedre muligheder for at sikre lægedækningen, der hvor det kniber i dag, ved hjælp af regionsklinikker", siger sundhedsminister Ellen Trane Nørby.

Hun tilføjer:

"Regeringen ønsker at udvikle og modernisere almen praksis for at styrke det nære og sammenhæn-

gende sundhedsvæsen. Med lovændringen går vi endnu et skridt for at sikre, at alle danskere får adgang til sundhedsydelser af høj kvalitet, uanset hvor i landet man bor, og uanset hvad man fejler, siger Ellen Trane Nørby.

## Opfølgning på politisk aftale

Lovændringen er en opfølgning på den politiske aftale, alle Folketingets partier indgik i februar 2017 om en bedre lægedækning. Formålet med aftalen er at implementere en række af de anbefalinger, som Lægedækningsudvalget kom med i januar måned, fordi der i visse dele af landet er vanskeligheder ved at skaffe læger til bl.a. almen praksis i yderområder og socialt belastede område

Med lovændringen kan en praktiserende læge, der ønsker at eje flere ydernumre, købe numre direkte fra andre praktiserende læger, uden at regionen får det overdraget først.

En læge kan i alt eje op til seks ydernumre.

## Nemmere at ansætte på regionsklinikker

Den anden del af lovændringen er en håndsrækning til de regioner, der driver – eller vil drive – en almen medicinsk klinik, i de situationer, hvor det ikke på anden vis har været muligt at



Sundhedsminister  
Ellen Trane Nørby

sikre alle borgere adgang til en praktiserende læge.

Efter de hidtidige regler har det vist sig at være svært for regionerne at rekruttere det nødvendige personale. Derfor bliver perioden, hvor regionen kan drive klinikken, nu forlænget fra 4 til 6 år, så regionerne får bedre muligheder for at sikre lægedækningen i visse områder.

Lovændringen træder i kraft 1. januar 2018.

# BEHANDLING AF KOL I STABIL FASE



AF OVERLÆGE ANDERS LØKKE,  
LUNGEMEDICINSK AFDELING,  
ÅRHUS UNIVERSITETSHOSPITAL

Baggrunden for nærværende artikel er, at Dansk Lungemedicinsk Selskab (DLS) i november 2017 udgav en opdateret KOL-vejledning. Den største ændring i forhold til tidligere, og som vil blive gennemgået i det følgende, er specielt afsnittet vedrørende inhalationsbehandlingen af KOL i stabil fase – og selv om rygestop, lungerehabilitering og influenzavaccination er grundstenene i behandlingen vil de ikke blive berørt yderligere i denne artikel.

Selvom det ikke vil blive yderligere uddybet i det følgende, skal man ligeledes være opmærksom på, at patienterne kan have andre, behandlingskrævende symptomer end åndenød – såsom (produktiv) hoste og lungeinfektioner samt på at få afdækket og behandlet komorbiditeter, som eksempelvis hjertesygdom, osteoporose og depression, der alle kan influere på forløbet og symptomerne ved KOL.

## Hvordan vælger man den rigtige inhalator?

Det allervigtigste, når man skal vælge inhalationsbehandling til en given patient er, at man nøje overvejer hvilken inhalatortype, der er den rigtige.

Det mål, man skal have for øje, er at tilstræbe en så simpel og ensartet behandling som muligt.

Det vil i praksis sige, at får man spray i forvejen, så skal man tillægge spray – og ikke pulver – hvis man vil tillægge yderligere medikamenter. Ligeledes skal antallet af sug, og antallet af gange medicinen skal tages om dagen, ensartes så meget som muligt.

Endelig skal de forskellige inhalatorer patienten får reduceres til så få som muligt og være så ens som muligt. Eksempelvis skal en patient, der i forvejen får kapselinhalation have tillagt yderligere en kapselinhalator, når man trapper op i behandlingen.

I centrum for dette valg bør patientpræference og fortrolighed med inhala-

torer befinde sig – og man sender aldrig en patient ud af døren med ny inhalationsmedicin uden forinden at have sikret sig, at de kan finde ud af at anvende inhalatoren korrekt, hvilket altid bør testes med et placebo device, så man kan se og korrigerer eventuelle fejl. Det er svært at gøre rigtigt – og udgangspunktet skal være, at det er forkert – indtil man har fået modbevist den påstand.

Prisen kan naturligvis også spille en rolle; men bliver først relevant, når man har styr på ovenstående.

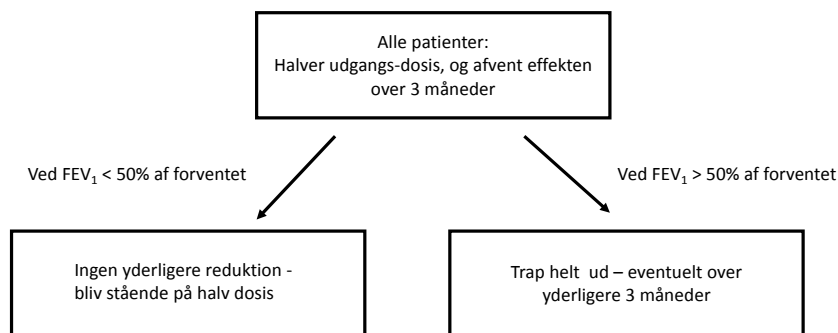
Inhalatorer er enten pulverinhalatorer (DPI = Dry Powder Inhalers) eller sprays (MDI = metered dose inhalers). Pulverinhalatorer kræver et beslutsomt sug med en god kraft, hvor sprays – ud over god koordination – kræver en lang, blød inhalation. Hvis sugekraften er dårlig, bør spray på spacer overvejes nøje, som værende det bedste behandlingsalternativ.

For alle inhalatorer gælder, at lungerne tømmes helt for luft inden inhalation. Dernæst placeres inhalatorens mundstykke mellem tænderne, hvorefter man inhalerer medicinen. Efter endt inhalation holder man vejret i nogle sekunder. Herudover kan der være specifikke anvisninger til brugen, der kan variere mellem de enkelte inhalatorer.

## Behandling med inhalationsmedicin

Selvom behandlingspraksis halter bag efter, har der gennem nogle år været bred enighed om, at den farmakologiske grundbehandling af KOL er langtidsvirkende, luftvejsudvidende medicin med beta-2-agonister (LABA) og/eller langtidsvirkende antikolinergt medicin (LAMA). Baggrunden herfor er, at åndenød er et kronisk kardinalsymptom for patienter med KOL, der bedst behandles med langtidsvirkende lægemidler. Hvis patienten fortsat har åndenød/symptomer efter opstart af behandling med enten LABA eller LAMA, øges be-





Figur 1. Nedtrapning algoritme i inhalationssteroid for stabile KOL-patienter (uden eksacerbationer eller indlæggelser i minimum et år)

Trin	Behandlingsforslag
1	LABA eller LAMA
2	LABA og LAMA
3	LABA og LAMA og ICS

Tablet 1. Farmakologisk behandling af stabil KOL

handlingen til at omfatte både LABA og LAMA (se tabel 1).

Korttidsvirkende, luftvejsudvidende medicin falder mere og mere i baggrunden i såvel nationale- som internationale behandlingsvejledninger og har efterhånden, fortrinsvis, sin plads i eksacerbations-behandlingen. Ved meget symptomatiske patienter, der allerede er i optimal luftvejsudvidende behandling med LABA og LAMA, kan man dog forsøgsvis tillægge korttidsvirkende, luftvejsudvidende medicin; men det bør som udgangspunkt undlades til de fleste andre.

Inhalationssteroid (ICS) gives i den lavest mulige effektive dosis som tillæg til de patienter, der på trods af behandling med både LABA og LAMA fortsat har mange symptomer, én eller flere årlige eksacerbationer/indlæggelser og/eller ved samtidige astma-lignende symptomer – som for eksempel pibende/hvæsende vejrtrækning, allergi og stor dag til dag variation.

Det anbefales, at man opstarter ICS-behandling i enten lav- eller middel-dosering. Yderligere optrapning til middel eller højdosis-behandling kan overvejes/forsøges, hvis den ønskede effekt udebliver; men ICS bør seponeres igen, hvis patienten slet ikke responderer på behandlingen (som skitseret i figur 1).

Enkelte patienter, specielt hvis de har både astma og KOL – Asthma-COPD Overlap (ACO), med symptomer og/eller med  $\geq 1$  årlig eksacerbation/indlæggelse, kan indledningsvis behandles med LABA og ICS i den lavest mulige effektive dosis.

I forhold til de skitserede behandlingstrin med inhalationsmedicin i tabel 1 gælder følgende:

- Trin 1 – gives til patienter med: Få symptomer – **ingen** eksacerbation/indlæggelse
- Trin 2 – gives til patienter med: Mange symptomer og/eller  $\geq 1$  årlig eksacerbation/indlæggelse
- Trin 3 – gives til patienter der: På trods af behandling med LABA og LAMA (eller LABA og ICS ved ACO) har fortsatte symptomer og/eller gentagne eksacerbationer/indlæggelser

Ovenstående under hensyntagen til, at jo dårligere lungefunktion er – jo mere sandsynligt er det, at patienten har symptomer og/eller er inaktiv, hvilket kun kommer for en dag efter en grundig og relevant udspørgen, samt at patienten har exacerbationer/indlæggelser.

Patienter med stabil KOL (uden eksacerbationer eller indlæggelser på grund af KOL gennem mindst et år) kan man overveje at trappe ned – eller måske helt ud af ICS-behandling i henhold til nedenstående og figur 1.

Denne strategi kan også anvendes til patienter, som har fået ICS+LABA gennem længere tid, og hvor indikationen i udgangspunktet ikke har været helt klar:

Halver inhalationssteroid-doseringen til en start og afvent effekten i 3 måneder.

Hvis lungefunktionen indledningsvis er god ( $FEV_1 > 50\%$ ) kan man fortsætte udtrapning, og helt seponere steroid efter yderligere 3 måneder, hvis lungefunktionen og symptomerne fortsat er stabile.

Ved dårlig lungefunktion indledningsvis ( $FEV_1 < 50\%$ ), eller hvis man er bekymret for, om patienten tilstand vil

forværres, bør man ikke trappe længere ned end den initiale halvering.

Grænsen på de 50% i lungefunktion er arbitrær, og man kan efter klinisk skøn – uafhængig af lungefunktionen – vælge at udtrappe patienterne helt af inhalationssteroid.

## Konklusion

Den opdaterede KOL-vejledning fra DLS rummer væsentlige ændringer – ikke mindst i forhold til den farmakologiske behandlingsstrategi.

Vigtigheden af at have fokus på inhalatorvalg – og at man anstrenger sig i forhold til dette – kan ikke overvurderes. Det gælder om at ensarte og forsimple behandlingen mest muligt.

Grundbehandlingen er en eller to langtidsvirkende luftvejsudvidende medikamenter, og korrekt behandlingsvalg kan opnås ved at følge anbefalingerne, som skitseret i tre enkle trin.

Såfremt man påtænker at reducere – og eventuelt helt seponere – inhalationssteroidbehandling for stabile patienter – kan dette gøres sikkert og uproblematisk ved hjælp af den anviste strategi.

## Litteratur

<https://www.lungemedicin.dk/fagligt/101-dansk-kol-retningslinje-2017.html>





# IMMUNSYSTEMET OG KRÆFT

Som det fremgår af andre artikler i dette temanummer, udgør immunterapien et afgørende – og længe ventet – gennembrud i behandlingen af kræft. En lang række kræftsygdomme kan nu behandles med immunterapi med forlænget overlevelse til følge, og nogle patienter oplever at blive kureret for deres ellers uhelbredelige sygdom. Immunsystemets rolle for kræftudvikling har længe været kendt. Celler fra immunsystemet spiller både en tumor fremmende og hæmmende rolle. I immunterapi udnyttes T-cellers cytotoxiske egenskaber i bekæmpelsen af kræftsvulster.

AF MANJA IDORN<sup>1</sup> POSTDOC, CAND. SCIENT., PH.D. OG PER THOR STRATEN<sup>1,2</sup> PROFESSOR, CAND. SCIENT., PH.D.

<sup>1</sup> CENTER FOR CANCER IMMUNTERAPI, HÆMATOLOGISK AFDELING, HERLEV HOSPITAL, DANMARK;

<sup>2</sup> INSTITUT FOR IMMUNOLOGI AND MIKROBIOLOGI, DET SUNDHEDSVIDENSKABELIGE FAKULTET, KØBENHAVNS UNIVERSITET, DANMARK. MANJA.IDORN@REGIONH.DK; PER.THOR.STRATEN@REGIONH.DK

Udviklingen af en tumor sker som et resultat af mutationer i cellens DNA og et dertil knyttet øget potentiale til celledeling og flere andre egenskaber, der tilsammen muliggør udviklingen af en tumor. Denne kan videre udvikle sig til en malign tumor, dvs. en tumor hvorfra kræftceller er i stand til at sprede sig til andre væv i kroppen og kolonisere disse – danne metastaser (1). På trods af, at kræftcellen gennem mutationer erhverver sig egenskaber som den normale celle ikke er i besiddelse af, er kræftcellen dog ofte ikke i stand til autonom vækst, men er afhængig af støtte/signalering fra andre omkringliggende celler. Tumorer består således ikke kun af kræftceller, men også en lang række andre celletyper; fibroblaster, endothelceller og celler fra immunsystemet. Disse celler spiller en vigtig rolle for kræftcellens evne til at vokse og danne en tumor, disse celler understøtter således tumordannelse og vækst.

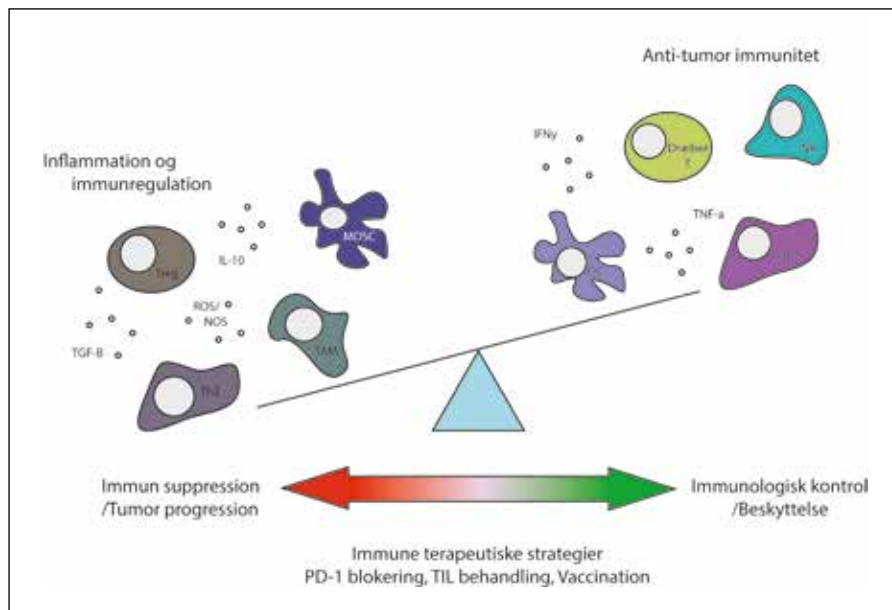
## Immunsystemet har tumor fremmende virkninger

Immunsystemet spiller en tumorfremmende rolle, og kan bidrage til udvikling af kræft – en langt fra ny erkendelse. Helt tilbage i 1863 beskrev Rudolf Virchow sammenhængen mellem inflammation og kræft. Vi har dog i dag langt mere viden om mekanisme og sammenhæng med miljø og livstil. En lang række forskellige miljøpåvirkninger hænger som bekendt sammen med en øget risiko for udvikling af kræftsygdom, fx rygning, infektion, asbest, fedme, alkohol, osv. Et fælles karakteristika ved disse fænomener er en sammenhæng med kronisk inflammation, lokal eller systemisk. For eksempel fører cigaretrøg til udskillelse af en lang række inflammatoriske stoffer, og øger desuden RAS signalering. Ligeledes er asbest meget vanskeligt for immunsystemets celler at

optage og nedbryde, og fører derfor til en kronisk inflammatorisk tilstand pga. immunsystemets konstante forsøg på at fjerne asbest fibre fra lungehinden.

En årsagssammenhæng mellem inflammation og kræft er bl.a. vist ved, at brugen af non-steroidale anti-inflammatoriske (NSAID) medikamenter (fx aspirin) er associeret med en mindsket risiko for kræft. Det gælder fx for kræft i spiserøret, samt mave/tarm kræft. I andre kræftsygdomme ses dog ingen effekt af NSAID. Det skyldes dog ikke nødvendigvis at inflammation ikke spiller en rolle i disse kræftformer, da der blot kan være tale om andre inflammatoriske "drivere". Det er vigtigt at understrege, at inflammation ikke nødvendigvis skal forstås som en klinisk manifesteret tilstand. Fedme menes således at øge risiko for kræft ved at øge et systemisk inflammatorisk "buzz", som skyldes højere niveauer af inflammatoriske faktorer udskilt bl.a. af brunt fedt. Helt oplagt kan det kronisk inflammatoriske miljø også initieres af en virus eller bakterie som immunsystemet ikke kan eliminere fra kroppen. Således er mavekræft associeret med infektion med bakterien *H. Pylori*, mens andre kræftformer såsom leverkræft og livmoderhalskræft drives af kronisk virusinfektion. Virusinfektioner kan i sig selv medføre onkogen signalering, og samtidig føre til en kronisk inflammatorisk situation.

Mange kræftsygdomme er således opstået i samspil med immunsystemet – immunsystemets celler samt signal- og vækst-faktorer – bidrager til dannelse af et "aktivt" miljø, hvori celler har større delings- og overlevelses-potentiale. Samtidig udskiller immunsystemets celler reaktive oxygen- og nitrogenarter som direkte interagerer med DNA og inducerer permanente skader på genomet. Det kronisk inflammatoriske miljø er således karakteriseret af delende celler og DNA skader – en cocktail som over tid



**Figur 1.** Immunsystemet spiller en dobbelt rolle i tumor udvikling. På den ene side er tumor fremmede inflammation- og immunregulerende mekanismer som hæmmer anti-tumor T celler. På den anden side et anti-tumorrespons af tumorgenkendende og tumor dræbende immun celler og cytotokiner. DC: Dendrit celle; MDSC: Myeloid suppressor celle; TAM: Tumor associeret makrofag; Th2: T hjælper celle type 2; Dræber T: cytotoxisk anti-tumor T celle; NK: Natural Killer celle; gd T: Gamma delta T celle; IFN $\gamma$ : Interferon gamma; TNF- $\alpha$ : Tumor nekrosis faktor alfa; IL-10: Interleukin 10; TGF- $\beta$ : Transforming growth faktor beta; Treg; Regulatorisk T celle

vil føre til kræft – hvis man lever længe nok! Og alder er som bekendt den største risikofaktor for kræftsygdom (2).

## Immunsystemet hæmmer udviklingen af kræft

Immunsystemet er beskrevet som værende i stand til at beskytte os mod kræft ved at fjerne tidlige stadier af sygdommen, dvs. slå transformerede kræftceller ihjel inden der opstår klinisk manifesteret sygdom. T celler – der specifikt genkender kræftceller, og er i stand til at slå disse ihjel – kan da også findes både i kræftknoten og i blod fra kræftpatienter. Ligeledes er det åbent, at immunterapi baserer sig på, at immunsystemet netop er i stand til selektivt at slå kræftceller ihjel. Faktisk er der ganske robuste data der viser at immunsystemets T celler – når de er til stede i kræftknoten – er associeret med længere overlevelse af patienten (3). På et tidspunkt i den inflammatoriske proces – som bidrager til tumordannelsen – initieres der således også et modsat rettet immunrespons som forsøger at bekæmpe kræftcellerne.

Tanken om, at immunsystemet beskytter mod kræftsygdoms opståen ved at overvåge og dræbe kræftceller når de opstår, blev formuleret helt tilbage i starten af det 20. århundrede af Paul Ehrlich og senere i 1957 af Burnet og Thomas. Senere har resultater fra studier i musemodeller dannet grundlag for teorien "Three E's of cancer immunoediting"; elimination, equilibrium, and escape (4). Teorien beskriver 3 faser af tumor udvikling. I fase I er immunforsvaret i

stand til at eliminere kræftceller på et tidligt stadie. I visse tilfælde er immunforsvaret ikke i stand til at dræbe alle kræftceller, og disse undgår dermed immunmediert drab. Fase II består derfor af en situation med delvis drab af immunfølsomme kræftceller, mens andre går fri – tumorkæsten holdes dermed i skak. Dette medfører dog en selektion af kræftceller, som er immunresistente, og disse vil i fase III undslippe den immunologiske kontrol gennem forskellige tilegnede mekanismer.

En lang række resultater i musemodeller har sandsynliggjort en sådan naturhistorie og beskrevet vigtige pathways og escape mekanismer. I mennesker er det naturligvis meget vanskeligere at afdække både pga. den årelange udvikling af kræftsygdomme, samt vanskeligheder i at studere og følge især tidlige stadier af sygdommens opståen, da dette ligger forud for klinisk manifestation. Det vides dog, at der i ganske tidlige stadier af fx modermærkekræft kan findes T celler, som er specifikke for kræftantigener.

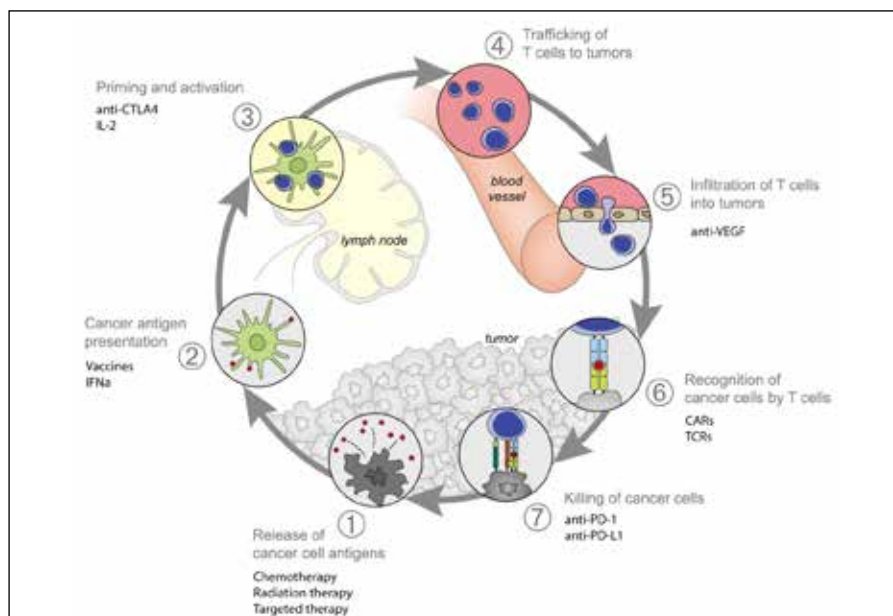
## Cytotoksiske T celler dræber kræftceller

Netop T cellen – i særdeleshed den cytotoksiske CD8 T celle – er den vigtigste effektor celle vi kender i det immunologiske respons mod kræft. T cellen genkender peptider deriveret fra intracellulære proteiner præsenteret på celleoverfladen på et HLA molecule. T cellen er således i stand til at genkende fx et peptid deriveret fra en virus eller bakterie, der har inficeret cellen, og på

det grundlag slå cellen ihjel. I kræftcellen er en lang række proteiner udtrykt på højere niveau sammenlignet med den normale celle, ligesom nogle proteiner kommer til udtryk i kræftcellen som ikke udtrykkes af normal-cellen. Det gælder i særdeleshed proteiner som er muteret og på det grundlag binder mere effektivt til et HLA molecule, eller giver en anden struktur og dermed bedre genkendelse af T cellen.

Forud for celledrab skal T cellen imidlertid aktiveres af en professionel antigen præsenterende celle (APC) fx en dendritisk celle (DC). DC og andre APC er dermed de første celler som afgør om der skal initieres et immunrespons eller ej – en "beslutning" der tages på grundlag signalering af en lang række patogen-associated molecular patterns (PAMPs) og damage-associated molecular patterns (DAMPs). For virus og bakterier er der receptorer (PRRs) som evolutionært er selekteret for evnen til at initiere et respons mod en given virus; at genkende virus som "farlige". Anderledes er det med kræft – det er vanskeligt at forestille sig en evolutionær mening med at kunne bekæmpe en sygdom som oftest opstår langt senere end afkommet er fløjet af reden. Heri ligger nok hovedårsagen til at immunsystemet sjældent er i stand til at forhindre eller bekæmpe kræft – der induceres responser mod kræft, men de er ikke kraftige nok da der evolutionært ikke er selekteret for mekanismer, som genkender kræftcellen som "farlig".

På trods af disse teoretiske betragtninger, aktiveres der i kræftpatienter T celler som er specifikke for kræftceller.



**Figur 2.** Anti-tumor immunoresponser er karakteriseret ved at være selvforstærkende, men er også underlagt en lang række regulerende "feed back mekanismer" som er barrierer for et kraftigt respons. Ved immunterapi arbejdes med muligheden for at "slippe anti-tumor responset fri". Der er flere strategier til dette: Klassisk har cytokiner som IL-2 været anvendt til behandling af modermærkekræft. Andre strategier er fx blokerende antistoffer imod CTLA-4 og PD-1/PD-L1, T celle behandling med CARs eller TCR modificerede T celler, anti-VEGF og tumor antigen vaccination. Tilpasset fra Chen and Mellman (5).

Vi kan i dag undersøge dette ved at isolere sådanne T celler og analysere deres funktion i laboratoriet. Vi kender også en lang række af de antigener – peptider bundet til HLA – som T cellen genkender på kræftcellen. Dette kendskab anvendes til at undersøge om der i en given patient forefindes T celler, som er specifikke for et bestemt antigen – ligesom disse peptider har været anvendt til at foretage terapeutiske vaccinationer i kræftpatienter.

### Immunterapi slipper cytotoxiske T cellers angreb fri

Der er således i kræftpatienten et immunologisk angreb på kræftcellerne – men altså tydeligvis et angreb som ikke til fulde formår at slå sygdommen ned. Karakterisering af cellulære og molekylære mekanismer, hvormed kræftceller undslipper det immunologiske angreb, er genstand for intensiv forskning. Et af de helt store gennembrud i behandlingen af bl.a. udbredt modermærkekræft og lungekræft baserer sig netop på sådan indsigt. Aktiverede T celler udtrykker en lang række overfladeproteiner, som regulerer cellens aktivitet – herunder proteinet PD-1. En kræftcelle som udtrykker liganden PD-L1 vil således kunne hæmme T cellens aktivitet – omvendt har det som nævnt ovenfor vist sig at blokering af PD-1 ved behandling med et blokerende monoklonalt antistof kan "slippe et T celle angreb fri" med klinisk respons til følge. Da PD-1 kun er et af en lang række af proteiner som regulerer T celler, er der formodentlig et

stort yderligere terapeutisk potentiale i at kunne blokere T celle hæmning – og potentielt også i direkte stimulering af T celler ved at anvende agonistiske antistoffer rettet mod aktiverende overflade molekyler på T celler.

På nuværende tidspunkt findes der ingen gode prædiktive markører for respons på PD-1 antistof. Akkumulerende data peger dog på, at patienter som har en tumor med "mange" T celler har større sandsynlighed for at få gavn af behandling med immunterapi. Det giver derfor også god mening at afdække hvilke faktorer der afgør om en tumor har "mange" eller "få" T celler. Dels vil dette potentielt kunne føre til karakterisering af robuste prædiktive markører, samt ikke mindst indsigt i om og hvordan en tumor kan konverteres fra "få" til "mange" T celler. I den forbindelse er det velkendt at kræftceller kan miste ekspresion af HLA – en selektionsproces hvor et kraftigt T celle angreb fører til selektion af en kræftcellevariant som ikke udtrykker HLA på overfladen. En sådan kræftcelle vil ikke kunne genkendes af T celler og eksempelvis vil PD-1 terapi ikke have effekt. Der er desuden resultater, som tyder på at tumorer hvor kræftcellerne ikke udtrykker HLA har "få" T celler.

### Immunterapi baseret på natural killer T celler

Totalt tab af HLA er sjældent, men med de nye terapier ses det oftere, hvilket giver god mening; med et kraftigt T celle angreb er selektionspresset

større, og det illustrerer vigtigheden af også at studere andre celletyper end T cellen og potentialet for immunterapi. Således er natural killer (NK) cellen netop i stand til at slå celler ihjel som ikke har HLA på overfladen, og en terapi der fokuserer på kræftcelledrab af NK celler kunne komplementere terapi baseret på T celler. NK cellens terapeutiske potentiale er det dog hidtil ikke lykkedes at anvende succesfuldt i klinikken – der har været udført relativt få forsøg på at udvikle kræftbehandling baseret på NK celler, men de resultater vi kender til tyder på at NK cellen kan spille en rolle i maligne hæmatologiske tilstande, hvorimod effekt på solide tumorer er mere tvivlsom. Flere andre celletyper er i stand til at genkende kræftceller, men det terapeutiske potentiale er ukendt – hidtil har fokus været på DC og T celler.

Det er dog for nylig blevet indikeret, at andre celletyper kan spille en vigtig rolle i fremtiden. En PD-1 antistof afprøvet i diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) viste meget imponerende resultater i fase II – på trods af at kræftcellerne i denne sygdom meget ofte mister HLA ekspresion og altså derfor ikke kan genkendes af T celler. En forklaring på gåden kom da biotekvirksomheden bag undersøgelsen, meddelte at antistoffet havde vist sig slet ikke at være specifikt for PD-1. Specificiteten af antistoffet er stadig ukendt (og forsøget genoptaget efter FDA havde sat det på pause), men det understreger, at der sandsynligvis er andre celletyper end T celler, som kan aktiveres til at være effektive kræftcelledræbere.

## Cytokiners rolle i immunterapi

Udover at kræftcellerne kan være negative for HLA ekspresion er der en lang række årsager til at en tumor kan være karakteriseret af "få" T celler. Både kræftceller og andre celler i tumor udskiller en lang række stoffer som direkte eller indirekte kan hæmme T celler. Nogle kræftceller udskiller således interleukin-10 (IL-10), som direkte hæmmer T celle aktivitet, og det samme gælder TGF- $\beta$ . Begge stoffer kan yderligere udskilles af makrofager og andre celler i tumor vævet. De fleste innate immunceller er funktionelt plastiske og kan omskoles af det lokale miljø til hæmmende eller "vævsbeskyttende" funktioner. Alternativt kan kræftceller og andre celler i tumor udskille kemokiner, som tiltrækker celler der hæmmer angreb på kræftceller, heriblandt regulatoriske T (Treg) celler eller myeloide suppressor celler (MDSC). Vi savner dog at se evidens for påvirkningen af mange af de beskrevne hæmmende stoffer og celler som er beskrevet, i klinisk sammenhæng; altså at tilstedeværelse i tumor eller blod i patienten spiller en rolle for overlevelse. I nogen tilfælde skyldes det, at der mangler markører som er specifikke for de enkelte celletyper såsom Treg og MDSC, i andre ses en vis betydning for overlevelse i mindre studier, mens store studier mangler (6).

## Andre celletyper i kræftbehandlingen?

Tumorens biologi er yderst kompliceret og udvikler sig i samspil med omgivende væv og de celler som den består af – maligne og normale celler. Tumoren er dynamisk og ændrer sig i respons på selektionspres; nogle celler dør mens andre vokser bedre; nye mutationer opstår og giver nye egenskaber – men måske også nye angrebepunkter – både for immunsystemet og andre former for terapi. Tumorens biologi begrænser sig imidlertid ikke til tumorens og det omkransende væv. Allerede ved en meget lille tumor er der målbar påvirkning af miljøet i de drænende lymfeknuder og dermed systemisk. I den forbindelse skal det også nævnes at mikrobiota er en vigtig faktor som spiller ind på biologien i tumor, samspil med immunsystemet lokalt og systemisk – og respons på immunterapi.

Immunterapi af kræft og det gennembrud i kræftbehandling som denne

behandlingsform har ført til, er – så vidt vi ved – hovedsageligt baseret på T cellens evne til at dræbe kræftceller. Der er god grund til at tro at dette potentiale langt fra er fuldt udnyttet, og desuden at mange andre celletyper kan anvendes i behandlingen af kræft i fremtiden. Øget basal viden om tumorbiologi – samspillet mellem kræftceller og normale celler i mikromiljøet – på forskellige stadier af tumorudviklingen i forskellige kræftsygdomme – vil kunne bidrage meget væsentligt til denne proces. Det gælder både for at afdække det fulde potentiale af T celler i kræftbehandling, men også at undersøge andre celletypers potentiale i terapeutisk sammenhæng.

## Referencer

1. Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144, 646-674.
2. Grivennikov, S.I. and Karin, M. (2010). Inflammation and oncogenesis: a vicious connection. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 20, 65-71.
3. Fridman, W.H., Pages, F., Sautes-Fridman, C., and Galon, J. (2012). The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat. Rev. Cancer.* 12, 298-306.
4. Dunn, G.P., Bruce, A.T., Ikeda, H., Old, L.J., and Schreiber, R.D. (2002). Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat. Immunol.* 3, 991-998.
5. Chen, D.S. and Mellman, I. (2013). Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 39, 1-10. Becker, J.C., Andersen, M.H., Schrama, D., and Thor Straten, P. (2013). Immunosuppressive properties of the tumor microenvironment. *Cancer Immunol. Immunother.* 62, 1137-1148.

*Offentliggjort i BioZoom nr. 4 2017.  
Gengives med forfatterens godkendelse.*

# DEN DENDRITISKE CELLE – FRA EKSPERIMENTEL IMMUNOLOGI TIL IMMUNTERAPI

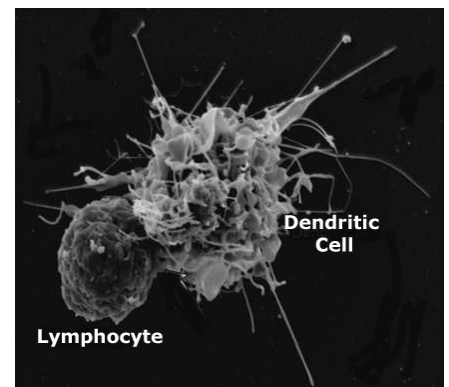
Den dendritiske celledes evne til at aktivere T celler er afgørende for igangsættelse af det adaptive immune forsvar og i forbindelse med cancer immunterapi har denne egenskab været omdrejningspunkt i udviklingen af immunterapi med evnen til at eliminere tumorceller. Vi står i dag med afgørende gennembrud inden for både aktiv og passiv cancer immunterapi, f.eks. i form af dendritcelle-baseret cancertvaccination og blokerende antistoffer mod en række immun-checkpoint molekyler som har vist sig effektive til at konvertere tumorcellemedieret immunsuppression til et potent anti-tumor immunrespons

AF ANDERS ELM PEDERSEN, LÆGE, PHD,  
DR. MED., ODONTOLOGISK INSTITUT, DET  
SUNDHEDSVIDENSKABELIGE FAKULTET,  
KØBENHAVNS UNIVERSITET, DANMARK.  
ELMPEDERSEN@HOTMAIL.COM

Immunterapi har historisk set været et af de største gennembrud inden for moderne medicin specielt i form af vacciner først mod en række livstruende infektionssygdomme og siden også mod andre sygdomme som allergi. Andre typer af immunterapi er blevet undersøgt eksperimentelt til behandling af autoimmune sygdomme. Inden for cancersygdomme anvendes vacciner mod human papilloma virus (HPV) til at forhindre HPV-infektion og dermed livmoderhalskræft. Senest har immunterapien oplevet et afgørende gennembrud i kræftbehandling, hvor passiv og aktiv immunterapi er blevet en etableret behandlingsform mod flere typer af cancer.

Ved passiv immunterapi infunderes monoklonale antistoffer eller transgene T-celler rettet mod et ønsket antigen i patienten med kræft. Fordelen ved den passive immunterapi er, at den ikke er afhængig af patientens immunsystem, som kan være dysfunktionelt på grund af tumorbelastning og cytotoxisk terapi. Ulempen er, at kræftceller muterer, nedregulerer eller på anden måde ændrer det målrettede antigen, hvorefter sygdommen kan blive resistent over for immunterapien.

Ved aktiv immunterapi vaccineres patienten med en pulje af potentielle målantigener i cancercellen for at stimulere immunsystemet til at aktivere flere forskellige B-celler og T-celler. To fordele ved den aktive immunterapi tilgang er, at den reducerer sandsynligheden for at cancercellerne kan ændre alle målantigener, samt at immunsystemet kan vælge nye antigener i canceren. En



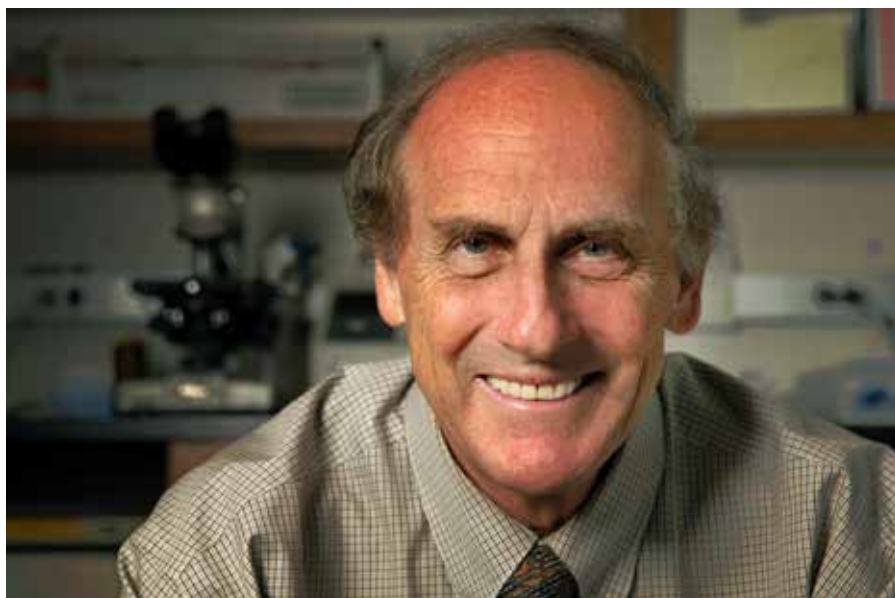
**Figur 1.** Dendritisk celle. En dendritisk celle videregiver antigen og information til en T celle. DC'er den mest potente antigen præsenterende celle i immunsystemet og kan aktivere og regulere immunresponsen specielt det T celle medierede. Foto: <http://www.dendriticcellresearch.com>

primær hindring for immuniseringen er, at tumorceller udvikler resistens over for immunsystemet og undslipper 'immune surveillance' gennem dysregulering af de såkaldte immun-checkpoints i de immunregulerende signaleringsveje. Dette har ført til udvikling af antigene peptidvacciner rettet mod immun-checkpoints, som kan aktivere cytotoksiske T-celler ved immunisering. Disse T-celler er i stand til at dræbe både tumorceller og immunnæmmende immunceller.

## Dendritiske celler

Inden for aktiv og passiv cancer immunterapi spiller den dendritiske celle (DC) en stor rolle (Figur 1). Betydningen og





**Figur 2.** Ralph Marvin Steinman (1943-2011) opdagede immunsystemets dendritiske celler (DC) og karakteriserede deres funktion og rolle i organismens forsvar mod infektioner og andre sygdomme. Han modtog Nobelprisen i Fysiologi eller Medicin 2011 posthumt. Steinman blev født i Montreal, Canada og modtog en B.S. grad fra McGill University i 1963 og en MD fra Harvard Medical School i 1968. Han blev ansat på Rockefeller University i 1970 på Laboratory of Cellular Physiology and Immunology og udnævnt til professor i 1988. Steinmans forskning begyndte med studier af immunsystemets primære leukocyter, de store makrofager og specifikke lymfocytter, der ødelægger infektiøse mikroorganismer og tumorceller. Det førte til opdagelsen af DC'er og deres betydning i flere immune processer som afstødning af transplantater, resistens mod tumorer, autoimmune sygdomme og infektioner, herunder AIDS. Foto: Rockefeller University. <http://newswire.rockefeller.edu/2011/>

funktionen af DC blev opdaget i 1973 af Ralph M. Steinman, en opdagelse som blev belønnet med Nobel prisen i Fysiologi eller Medicin i 2011 (Figur 2). Baseret på mixed lymfocyt reaktions assayet (MLR) viste Steinman, at DC er den mest potente celle til at præsentere antigen til og aktivere T celler (1). I dag ved vi at DC'er er afgørende for antigenkendelse og via antigenoptagelse, processering og præsentation på MHC molekyler er DC særdeles effektiv til at aktivere T celler og bestemme deres differentiering, f.eks til TH1, TH2, TH17 eller regulatoriske CD4+ T celler. Forståelsen af dette blev for alvor mulig ved den senere etablering af protokoller for fremstilling af DC'er fra precursor celler, herunder CD34+ stamceller eller monocytter i humant blod (2). Dette blev samtidig gennembruddet for udvikling af DC-baseret cancer vaccine ud fra den tankegang at *in vitro* fremstillede DC'er ville kunne bypasse den immunsuppression som DC i tumor mikromiljøet bliver udsat for.

En række studier viste at DC-baseret cancervaccine kunne aktivere tumor specifikke CD8+ cytotoxiske celler *in vivo*, og at disse var i stand til slå tumor-

celler med relevant tumorantigen ihjel. Tidlige erfaringer blev hurtigt omsat til større kliniske forsøg, hvor en række parametre i aktiv cancer immunterapi med DC'er blev testet, herunder administrationsform, DC modning og fænotype, antigen-type og DC loadning med antigen herunder HLA-bindende peptider, tumor lysater og DC fusionerede tumor celler og andre metoder til at præsentere relevant tumorantigen overfor DC'er. Ved mange DC cancervaccine protokoller opsamles DC precursor celler som monocytter fra perifert blod, f.eks ved leukapherese, og DC'er differentieres *ex-vivo* sammen med tumorantigen og modningsfaktorer før de injiceres tilbage i patienten, hvor de udløser et tumor specifikt immunrespons. En cancervaccine baseret delvist på dette princip blev i 2010 godkendt af FDA til behandling af metastatisk prostatacancer, hvor den cellulære vaccine bliver loadet med et fusionsprotein bestående af GM-CSF og et prostataspecifikt antigen (Sipuleucel-T).

På trods af mange års intensiv forskning i cancervacciner har kliniske forsøg med forskellige vaccineformer vist skuffende resultater, når cancervaccine

anvendes som monoterapi, seneste eksempel er Bavarian Nordic's prosvac trial. Der er dog fortsat optimisme mht. potentialet for at anvende cancervacciner i kombination med anden behandling herunder passiv immunterapi.

### Immun-checkpoint inhibitorer i immunterapi

Det største gennembrud inden for cancer immunterapi er faktisk passiv immunterapi specielt efter opdagelsen af immun-checkpoint molekyler, som kan skrue enten op eller ned for immunresponsen. Mange tumorer udnytter sig af evnen til at manipulere disse immun-checkpoint molekyler så cancercellerne kan undgå et immunangreb. Da mange af disse molekyler udtrykkes på DC'er og T-celler hænger dette tæt sammen med tumorcellernes dannelse af et generelt immunsuppressivt tumor mikromiljø.

Lægemedler som interfererer med immun-checkpoint molekyler kendes nu som immun-checkpoint inhibitorer og markedsføres og er under udvikling af en lang række biotek selskaber og big pharma. Det første immun-checkpoint

molekyle der blev opdaget var cytotoksisk T-lymfocyt antigen-4 (CTLA-4). Det blev opdaget i 1987 af James P. Allison, som viste at CTLA-4 var afgørende for at sikre en naturlig balance under den klonale T-celle ekspansion ved at bremse T-celle proliferationen (3). CTLA-4 opreguleres på T-celler kort tid efter aktivering og konkurrerer med det aktiverende molekyle CD28 om binding til B7-molekylet på antigenpræsenterende celler herunder DC'er. I modsætning til CD28-binding udløser det et inhiberende signal i T-cellen. I 1996 kunne Allison endvidere vise at antistoffer rettet mod CTLA-4 muliggjorde tumordestruktion *in vivo* i mus, og i 1999 opnåede biotekfirmaet Medarex rettighederne, der senere blev overtaget af Bristol-Myers Squibb. Fra 2009 blev CTLA-4-antistoffet klinisk videreudviklet, markedsført som Ipilimumab, der har vist sig effektivt ved en række cancerformer.

### Immun-checkpointhæmmere

I starten af 1990'erne opdagede Tasuku Honjo et nyt molekyle på døende T-celler som man kaldte programmed death 1 eller PD-1 (4). Man kender nu to ligander til PD-1: PD-L1 og PD-L2. PD-L1 udtrykkes på makrofager og DC'er, samt T-celler og B-celler under visse forhold. Også tumorceller kan udtrykke PD-L1 hvorimod PD-L2 primært udtrykkes på immunceller som DC'er. Dermed kan tumorcellen inhibere T-celle response enten ved direkte PD-L1/PD-1 interaktion med T-celler eller via immunosuppression af omkringliggende DC'er som så overudtrykker PD-L1. Et antistof rettet mod PD-1 blev senere udviklet og idag har en række lægemiddelfirmaer markedsført eller udvikler antistoffer mod enten PD-1 (f.eks. nivolumab og pembrolizumab) eller PD-L1

(f.eks. atezolizumab og avelumab) og disse antistoffer har vist god effekt ved en række cancer typer.

Siden udviklingen af antistoffer mod CTLA-4, PD-1 og PD-L1 er en række andre immune-checkpoint molekyler blevet undersøgt mht. potentialet for nye terapiformer. Nogle eksempler er B7-H3, IDO og LAG3. B7-H3 vides nu at være et inhibitorisk molekyle på antigenpræsenterende celler og MacroGenics er igang med udviklingen af et antistof rettet mod dette molekyle. Et andet eksempel er Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) (5), som kataboliserer tryptofan og derved udløser immunosuppression overfor blandt andet T-celler. Flere firmaer er i gang med at udvikle lægemidler i relation til IDO herunder Newlink Genetics and Incyte. Også Lymphocyte Activation Gene-3 (LAG3) som hæmmer immunresponser via virkning på regulatoriske T-celler og CD8+ T-celler er i søgelyset, f.eks. hos Bristol-Myers Squibb.

DC spiller altså en afgørende rolle i forhold til både aktiv og passiv immunterapi pga. evnen til at udtrykke såvel T-celle aktiverende som inhiberende molekyler, herunder immune-checkpoint molekyler sammen med relevant antigen. Skønt generelt lave responsrater ved aktiv cancer vaccination er der tiltro til, at effekten kan øges i fremtiden ved kombinationsbehandling og specielt introduktionen af immune-checkpoint inhibitorer har været et afgørende gennembrud i moderne immun-onkologi og cancerbehandling.

*Interessekonflikt: Forfatteren har siden d. 1. juli 2016 været tilknyttet Merck A/S Danmark som Medical Manager.*

*Offentliggjort i BioZoom nr. 4 2017. Gengives med forfatterens godkendelse.*



**Figur 3.** James P. Allison, født i 1948, er leder af Department of Immunology and Immunotherapy Platform på M.D. Anderson Cancer Center, University of Texas i Houston. Allison har i en lang bemærkelsesværdig karriere inden for immunologien forsket i T-celle udvikling og aktivering og bidrog til opklaring af T-celle-receptor-struktur og funktion af det co-stimulerende molekyle CD28. Studier af immune-checkpoint molekylet CTLA-4's rolle i T-cellers aktivering førte til den vigtige opdagelse at hæmning af CTLA-4 fremmer T-celle respons. Dette skabte grundlaget for udvikling af ipilimumab, et antistof mod human CTLA-4 og den første immune-checkpoint blokade terapi af cancer godkendt af FDA. Allison er medlem af National Academy of Science and Medicine, USA og har modtaget Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award i 2015. I 2017 blev Jim Allison inkluderet i Time Magazine's oversigt over de 100 mest indflydelsesrige mennesker i verden for sin udvikling af cancerbekæmpelse med behandling af immunsystemet: 2017 TIME 100. Foto: [https://en.wikipedia.org/wiki/James\\_P\\_Allison](https://en.wikipedia.org/wiki/James_P_Allison).

### Referencer

- Steinman RM, Cohn ZA: Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantification, tissue distribution. *J Exp Med* 1973;137:1142-1162.
- Figdor CG, de Vries IJ, Lesterhuis WJ, Melief CJ: Dendritic cell immunotherapy: mapping the way. *Nature Medicine* 2004;10:475-480.
- Leach DR, Krummel MF, Allison JP: "Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade". *Science*. 1996;271:1734-6.
- Phillips GK, Atkins M. "Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies". *Int Immunol*. 2015;27:39-46
- Prendergast GC, Smith C, Thomas S, Mandik-Nayak L, Laury-Kleintop L, Metz R, Muller AJ. "Indoleamine 2,3-dioxygenase pathways of pathogenic inflammation and immune escape in cancer". *Cancer Immunol Immunother*. 2014;63:721-35.



# IMMUNTERAPI I BEHANDLING AF KRÆFT

Immunterapi er en ny måde at tænke cancerbehandling på, hvor behandlingen er rettet mod immunsystemet og ikke direkte mod cancercellerne. Mange typer immunterapi som cytokiner, cancervacciner, cellulære immuntherapier og antistoffer har været testet i kliniske forsøg gennem de seneste årtier. Cancer immunterapi aktiverer immunsystemet til at bekæmpe kræften, hvilket kan medføre markante behandlingsresultater, men også helt nye former for bivirkninger.

AF INGE MARIE SVANE, PROFESSOR, OVERLÆGE,  
CENTERLEDER, CENTER FOR CANCER  
IMMUNTERAPI – CCIT, ONKOLOGISK OG  
HÆMATOLOGISK AFDELING, HERLEV HOSPITAL,  
KØBENHAVNS UNIVERSITET.  
INGE.MARIE.SVANE@REGIONH.DK

## Immunterapi er i centrum af fremtidens kræftbehandling

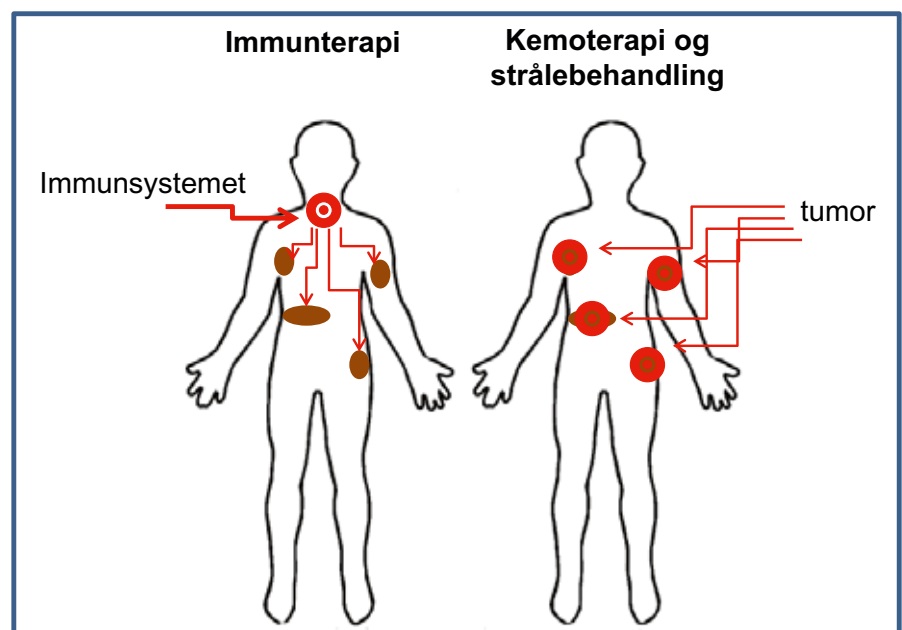
Kræftbehandling udgør et vigtigt sundhedsområde, som har stor bevågenhed fra såvel befolkning, sundhedspersonale, patientforeninger som politikere. De betydelige fremskridt, der aktuelt finder sted inden for kræftbehandlingen sker i høj grad inden for immunterapien. Udviklingen har taget fart over de seneste par år og betyder, at vi snart kan behandle en meget stor gruppe kræftpatienter med vidt forskellige kræftsygdomme langt mere effektivt end hidtil ved anvendelse af immunterapi.

Aktuelt bliver nye former for immunterapi godkendt i hastigt tempo til stadigt flere forskellige kræftformer. De nye behandlingsmæssige muligheder varsler, at den generelle overlevelse ved

mange forskellige kræftsygdomme kan forbedres markant og flere patienter, selv med spredning af sygdommen, vil kunne blive helt sygdomsfri. Immunterapi vil således komme til at udgøre en vigtig søjle i fremtidens kræftbehandling, og det må forudses at medføre ændringer i behandlingsstrategierne for de fleste, hvis ikke alle, kræftformer henover de næste år.

## Et konceptuelt brud med klassiske kræftbehandlingsprincipper

Immunterapien repræsenterer en helt ny måde at tænke cancerbehandling på, hvor fokus for behandlingen primært er immunsystemet og ikke direkte cancercellerne (Figur 1). Princippet bygger på nyere viden om de immunologiske



**Figur 1.** Med immunterapi er kræftbehandlingen skiftet fra at være målrettet kræftsvulsten til at være målrettet immunsystemet.

virkningsmekanismer; behandlingen har til hensigt at manipulere med den immunologiske ligevægt med det formål at eliminere cancercellerne. Med andre ord virker cancer-immunterapi ved at aktivere immunsystemet til at bekæmpe kræften, hvilket kan medføre markante behandlingsresultater, men også tilfælde af helt nye former for bivirkninger, som sundhedspersonalet skal kunne håndtere.

Mange typer immunterapi som eksempelvis cytokiner, cancervacciner, cellulære immunterapier og antistoffer har været testet i kliniske forsøg gennem de seneste årtier. Gennembruddet på immunterapi-området åbner op for et helt nyt kapitel inden for behandling af cancer og har betydet en stor satsning på dette forskningsområde internationalt. Ikke kun er nye immunregulerende og cellulære terapier under udvikling, men også mange nye kombinationsmuligheder er under afprøvning.

### Immunregulerende antistoffer

En måde hvorpå tumorceller tilegner sig en form for resistens over for immunsystemet og undslipper 'immune surveillance' er gennem dysregulering af de såkaldte checkpoints i de immunregulerende signaleringsveje. Under normale fysiologiske forhold er disse signaleringsveje altafgørende for, at immunreaktioner mod patogener kan effektueres under samtidig beskyttelse mod autoimmunitet og vævsbeskadigelse. De første checkpoints, der er testet som behandlingsmål er CTLA-4 og PD-1, der udøver regulerende funktioner i forskellige stadier af et immunrespons. CTLA-4 udtrykkes primært på naive T-celler. Gennem interaktion med

CD80 og CD86 på de antigenpræsenterende celler hæmmer CTLA-4 mulige autoreaktive T-celler i initieringsfasen af naiv T-celleaktivering. PD-1 udtrykkes primært på aktiverede T-celler, mens dens ene ligand PD-L1 hovedsageligt er udtrykt på antigenpræsenterende celler, men ofte også i høj grad på tumorceller. Interaktion mellem PD-1 og PD-L1 fører til hæmning af de aktiverede T-celler og hindrer derved tumordrab.

Antistoffer, der blokerer CTLA-4 og PD-1/PDL1 checkpoints, har vist klinisk effekt på flere cancertyper og er på nuværende tidspunkt godkendt som standardbehandling til patienter med metastatisk sygdom fra modermærke-, lunge-, hoved-hals-, blære- og nyrekræft. Monoterapi er stadig det mest anvendte (effektrater på 10-40%), men kombinationsterapi, der blokerer begge checkpoints, vinder frem inden for flere kræftformer med øget sygdomseffekt som gevinst (effektrater på 40-60%), men også ofte med øget risiko for alvorlige bivirkninger. Der pågår aktuelt kliniske forsøg, der skal vise, om justering af doser og behandlingsintervaller kan medvirke til at reducere toksiciteten uden at give køb på effekten.

Ydermere er en lang række antistoffer og inhibitorer målrettet andre immunologiske checkpoints, f.eks. LAG-3 og IDO, under udvikling. Flere af disse har i tidlige forsøg vist tegn på klinisk effekt enten alene eller i kombination med anti-PD1. Nogle af disse nyere kombinationer synes at være lige så effektive, men mindre bivirkningsfulde end kombinationen af CTLA-4 og PD-1 antistoffer, men større kliniske forsøg skal gennemføres, før de kan bringes i klinisk anvendelse.

Hidtil er de immunregulerende anti-

stoffer testet på patienter med metastaserende cancersygdom, men for nyligt fremkom de første data, der viser, at de også kan have forebyggende virkning mod tilbagefald (melanom) og som konsoliderende behandling efter primær kemo-radioterapi (lungekræft). Disse resultater åbner op for et langt bredere anvendelsesområde for immunterapien, der på sigt kan betyde, at tusindvis af cancerpatienter kan have gavn af adjuverende immunterapi.

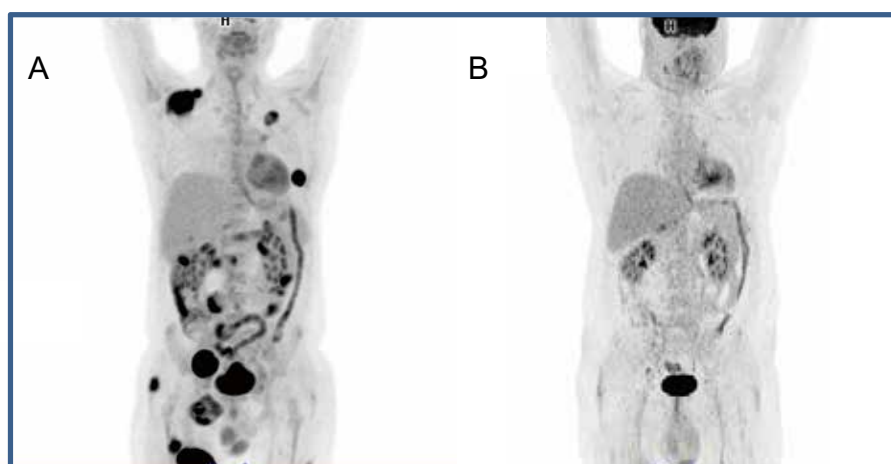
Da immunregulerende antistoffer overordnet virker ved at stimulere patientens immunrespons, ses der ikke overraskende immunrelaterede bivirkninger. CTLA-4 antistofferne forårsager flere bivirkninger end PD-1/PD-L1 antistofferne, og kombinationen af disse giver betydeligt flere alvorlige bivirkninger. Især pneumonitis, colitis, endokrin toksicitet samt dermatitis er hyppige. Håndtering af bivirkninger består primært i immunsuppression ved anvendelse af prednisolon.

### Adoptiv T-celleterapi

Tumorer er ofte infiltrerede af store mængder af T-celler, såkaldte tumorinfiltrerende lymfocytter (TILs). T-celleterapi baseret på ekspansion af TILs er en eksperimentel behandling, der består af intravenøs infusion af milliarder af T-celler; oprindeligt isoleret fra patientens tumor og derefter *ex-vivo* opformeret og aktiveret. Behandlingen forudgås af højdosis lymfodepleterende kemoterapi med det formål kortvarigt at eliminere irrelevante og immunsupprimerende celler i kroppen. Efter infusion af T-cellerne behandles patienten med det immunaktiverende stof IL-2. Behandlingen er intensiv, og alle patienter oplever behandlingskrævende bivirkninger på baggrund af højdosis kemoterapi og efterfølgende højdosis IL-2.

I de tidlige studier anvendtes såkaldte 'selected TILs', som er T-celler udvalgt på baggrund af påvist antitumor-aktivitet. Det tager dog relativt lang tid at producere disse T-celler (6-8 uger), og gevinsten er tvivlsom. I de senere studier anvendes i stedet såkaldte 'young TILs'. Her anvendes alle T-cellekulturer uden forudgående testning. Metoden giver ophav til T-celler med en yngre fænotype og reducerer patientfrafaldet pga. kortere produktions-tid (4-6 uger).

På verdensplan er flere hundrede melanompatienter behandlet med T-celle-terapi inden for rammerne af fase I og II kliniske forsøg med effekt-rater på



Figur 2. Patient med metastaserende melanom før (A) og 1 år efter (B) behandling med T-celle-terapi.

20-70%. På Center for Cancer Immunoterapi (CCIT, <https://www.herlevhospital.dk/ccit-denmark/>) har vi forsket i behandling med TILs primært i patienter med metastatisk modermærkekræft, hvor vi har set respons hos 40% af de behandlede patienter samt forlænget overlevelse (Figur 2).

Med henblik på at opnå godkendelse af T-celle-terapi som standardbehandling har CCIT i samarbejde med et hollandsk cancercenter igangsat et randomiseret fase III studie. Det er desuden oplagt at forsøge at udbrede T-celle-terapi til andre cancerformer. På CCIT pågår klinisk afprøvning af T-celle-terapi til patienter med metastatisk ovariecancer og nyreccancer. Andre mulige kræftformer er sarkomer, lungecancer, hoved-hals cancer og HPV-associerede cancer. CCIT undersøger desuden aktuelt effekten af T-celle-terapi i kombination med BRAF hæmmer og i kombination med checkpoint antistoffer i mindre pilotstudier.

## CAR-T celleterapi

Anvendelse af genetisk modificerede T-celler er baseret på det rationale, at T-cellers evne til at genkende cancerceller kan styres ved genetisk manipulation, hvor T-cellerne transduceres med kimære antigenreceptorer (CARs). CARs kombinerer antistoflignende genkendelse med T-celleaktiverende funktion. Konstruktionen af en CAR afhænger af identifikationen af et egnet antistof til targetering af et relevant celleoverflademolekyle med ekspresion afgrænset til cancercellerne. CAR-konstrukter er under fortsat udvikling, hvor man supplerer med tilkobling af co-stimulatoriske domæner. CAR-T-cellerne bliver etableret fra T-celler isoleret fra blodbanen og ekspanderes i laboratoriet; inden

infusion af flere millioner celler behandles patienterne med lymfodepleterende kemoterapi.

CAR-T-celleterapi har primært vist sig at være effektiv mod hæmatologiske B-celle cancer. De lymfoide celler, hvor canceren udgår fra, udtrykker et specifikt antigen (CD19) som man ved hjælp af CARs kan målrette T-cellerne imod. Denne behandling har vist sig yderst effektiv til børn og unge med akut lymfatisk leukæmi (90% komplet remission) og er netop godkendt som standardbehandling. CAR-T-celleterapi mod solide tumorer har hidtil haft begrænset succes. På CCIT pågår aktiviteter mhp. at etablere CAR-T teknologien.

Bivirkninger forårsaget af off-tumor toksicitet er primært begrænset til B-celle aplasi, der håndteres med profylaktiske infusioner af immunoglobuliner. Desuden ses 'cytokine-release-syndrom', der er en alvorlig medicinsk tilstand udløst af en cytokinstorm. IL-6 ser ud til at være central for syndromet, og håndtering omfatter behandling med en IL-6 receptor agonist.

## Immunregulerende cervicellervacciner

Ved anvendelse af eksempelvis antigene peptid-vacciner kan man aktivere T-celler via immunisering. Som tidligere beskrevet er immunregulerende checkpoints opreguleret i flere cancertyper, hvorfor de er interessante mål for peptid vaccination. På CCIT har vi påvist T-celler i blodet, som er specifikke mod PD-L1 og det immunhæmmende enzym IDO. Disse T-celler er cytotoxiske og i stand til at dræbe tumorceller og immunhæmmende immunceller, som udtrykker PD-L1 og IDO.

På baggrund af dette forsøger vi i samarbejde med spin-out biotek-firmaet

IO Biotech (<http://www.iobiotech.com/>) at udvikle cervicellervacciner rettet mod PD-L1 og IDO. I et pilotstudie har vaccination med IDO peptider vist lovende klinisk effekt, konsoliderende efter kemoterapi, hos patienter med lungecancer og vaccination med PD-L1 testes aktuelt i patienter med myelomatose. Peptid-vacciner synes generelt at være atoksiske. Vacciner er derfor attraktive kandidater til kombination med anden immunoterapi, da de potentielt kan forøge anti-tumor-effekten uden at bidrage til yderligere bivirkninger. På denne baggrund har CCIT påbegyndt et kombinationsstudie til melanompatienter med Nivolumab og PD-L1/IDO peptidvaccine.

Artiklens indhold bygger på både international forskning og forskning udført på CCIT, Herlev Hospital <https://www.herlevhospital.dk/ccit-denmark/>

## Yderligere læseforslag

Pardoll, D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer* 12, 252–64 (2012).

Andersen, R. et al. Long-Lasting Complete Responses in Patients with Metastatic Melanoma after Adoptive Cell Therapy with Tumor-Infiltrating Lymphocytes and an Attenuated IL2 Regimen. 22, (2016).

Fesnak, A. D. et al. Engineered T cells: The Promise and Challenges of Cancer Immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 16, 566–581 (2017).

Iversen, T. Z. et al. Long-lasting disease stabilization in the absence of toxicity in metastatic lung cancer patients vaccinated with an epitope derived from indoleamine 2,3 dioxygenase. *Clin. Cancer Res.* 20, 221–232 (2014).

*Offentliggjort i BioZoom nr. 4 2017. Gengives med forfatterens godkendelse.*

# NUKLEARMEDICIN OG IMMUNTERAPI AF KRÆFT

Immunterapi er en revolution inden for behandling af kræft. Efter den initiale succes er fokus nu på at kunne forudsige, hvilke patienter vil have gavn af behandlingen samt at udvide de kræftformer, der kan behandles. I artiklen beskrives, hvorledes nuklearmedicin med anvendelse af avanceret billeddiagnostik og målrettet stråleterapi kan bidrage til at virkeliggøre denne vision.

AF ANDREAS KJÆR, PROFESSOR, OVERLÆGE,  
DR.MED., KLINIK FOR KLINISK FYSIOLOGI,  
NUKLEARMEDICIN & PET OG CLUSTER FOR  
MOLECULAR IMAGING, BIOMEDICINSK INSTITUT,  
RIGSHOSPITALET OG KØBENHAVNS UNIVERSITET.  
AKJÆR@SUND.KU.DK

## Immun-checkpointhæmmere – et gennembrud i kræftbehandling

Indenfor behandling af kræftsygdomme oplever vi i disse år et sandt gennembrud i form af nye behandlinger, der effektivt understøtter kroppens eget immunsystem til at bekæmpe kræftsygdom. Immunterapi i form af T-celleterapi og vaccination har været undersøgt over de seneste 10 år, men det store gennembrud kom med den nylige introduktion af immun-checkpointhæmmere. Hvor der længe havde været fokuseret på induktion af immunrespons, så var princippet bag immun-checkpointhæmmerne at "slippe bremsen" på den indbyggede hæmning af immunresponset, der formidles gennem de såkaldte immun-checkpoints. Det nye princip har været så succesfuldt i behandling af visse kræftformer, for eksempel modermærkekræft, at der nu tales om immunterapi som den fjerde søjle i kræftbehandling – de andre er kirurgi, strålebehandling og kemoterapi/målrettet terapi.

## Udfordringen

Hvor effekten af de nye immun-checkpointhæmmere har været overvældende i mange patienter, så er det stadig kun i visse kræftformer, terapien er effektiv. Således mener man, at mutationstætheden (mutational load) har en betydning for, hvilke kræfttyper, der responderer på terapien. Et eksempel på en kræftform, hvor immun-checkpointhæmmerterapi har vist sig effektiv, er modermærkekræft. Udover kun at virke i nogle kræftformer, så ses der også inden for kræftformer, som er følsomme, ofte kun responsrater på 20%. Efter den initiale og velfortjente begejstring, arbejdes derfor aktuelt med, hvorledes man kan

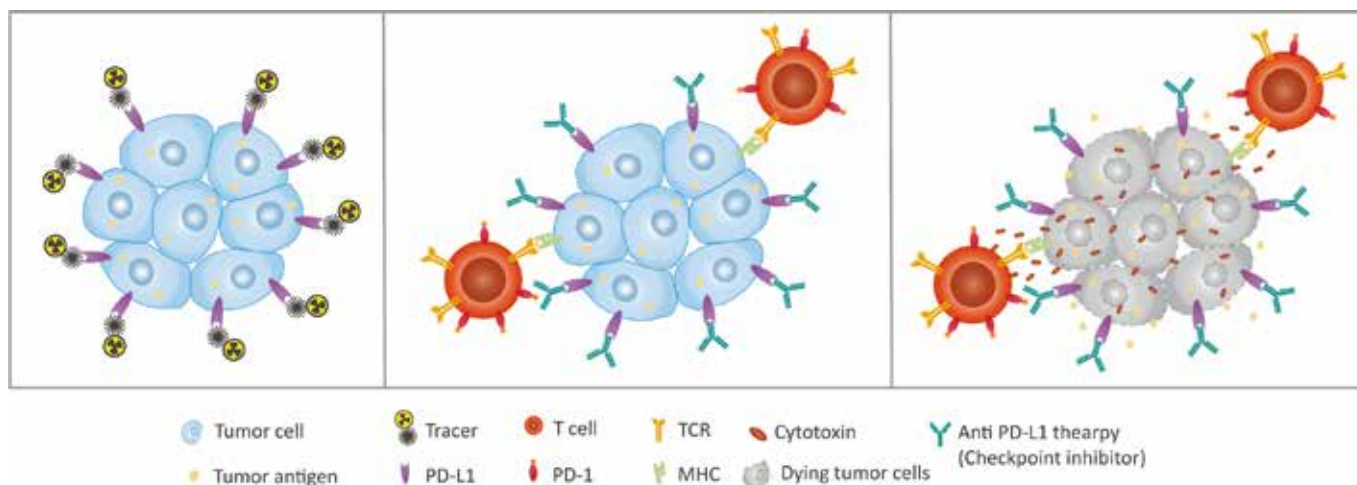
udvælge de rette patienter og forudsige behandlingssuccesen hos den enkelte patient. Samtidig udvikles metoder, så tumorer, der udviser lav immunogenicitet, "kolde" tumorer, kan gøres "varme" ved at forøge deres immunogenicitet, og dermed følsomme for immun-checkpointhæmmer-behandling.

## Hvordan nuklearmedicin kan bidrage i immunterapi af kræft

*Billeddannelse af immun-checkpoints.* Der findes en række immun-checkpoints, der har været mål for lægemiddeludvikling. Aktuelt er den væsentligste udvikling af nye lægemidler fokuseret omkring PD-1/PD-L1 systemet. PD-L1 er overvejende udtrykt på kræftceller, mens PD-1 primært er udtrykt på aktiverede, cytotoxiske T-celler. PD-L1 er ligand for PD-1, og når de to bindes til hinanden, hæmmes det cytotoxiske T-cellerespons, hvorved immunsystemets nedbrydning af tumorcellerne bringes til ophør. Med immun-checkpointhæmmer behandling bindes typisk et antistof enten til PD-L1 eller PD-1.

Det er vist, at jo mere PD-L1 er udtrykt, jo bedre er effekten af immun-checkpointhæmning af systemet. Således bestemmes PD-L1 på en biopsi fra tumor for at undersøge om immun-checkpointhæmning kan ventes at være effektiv. Biopsi-baserede metoder er imidlertid altid udsat for "sampling error", dvs at biopsien ikke er repræsentativ for hele tumorbyrden. Det kan således tænkes, at en biopsi fra primærtumor er PD-L1 positiv, mens en stor del af metastaserne er PD-L1 negative. Er dette tilfældet, vil terapien ikke virke på trods af at dette var forudsagt på baggrund af biopsisvaret.

For at omgå denne svaghed kan man



**Figur 1:** Nuklearmedicin og immunterapi: PET skanning forudsiger virkningen af behandling med immun-checkpoint-hæmmer rettet mod PD-L1. Panel 1: PET skanning med antistof mod PD-L1 mærket med radioaktiv tracer, der identificerer forekomst af PD-L1 på tumorcellerne. Panel 2: Behandling med immun-checkpoint-hæmmende antistof, der binder til PD-L1. Panel 3: Hæmning af immun-checkpoint i tumorcellen frigører det cytotoxiske T-celle respons, der udløser henfald af tumorcellerne.

i stedet benytte nuklearmedicinske billeddiagnostiske metoder til at identificere forekomsten af de PD-L1 positive tumorceller i hele organismen. Målet er at forudsige virkningen af den efterfølgende immun-checkpoint-hæmmer behandling med antistof rettet mod PD-L1, som frigører det cytotoxiske T-celle respons (Figur 1). Her mærker man typisk et antistof mod PD-L1 med et radioaktivt stof. Antistoffet kan være det samme som benyttes til behandling af kræften. Da antistoffer cirkulerer længe i blodbanen og man ønsker at minimere denne baggrundsaktivitet, benytter man typisk langlivede isotoper som  $^{89}\text{Zr}$ , der kan detekteres med en PET skanner. Billedoptagelsen er typisk udført et til tre døgn efter indgift af sporstoffet. Fremtiden vil vise, om den billedbaserede metode til påvisning af PD-L1/PD-1 vil være bedre til at prædikere behandlingsrespons med PD-L1 antistof og immun-checkpoint hæmning.

**Billeddannelse af immunrespons.**  
Som tidligere omtalt er formålet med immun-checkpoint-hæmning at opretholde kroppens eget immunrespons mod tumor. Det væsentligste respons er T-celle baseret og særligt aktiverede, cytotoxiske T-celler er centrale. Det er således særdeles relevant, at kunne bestemme, både før og under immun-checkpoint-hæmmer-behandling, om der er et igangværende T-celle respons i tumor og metastaser. Dette kan udføres ved hjælp af sporstoffer, der er egnede til PET skanning, og er rettede mod for eksempel CD8+ T-celler. Disse metoder er stadig i deres tidlige udvikling i præk-

liniske studier, men anvendelse i patienter forventes snart.

**Induktion af immunrespons med targeterede radionuclider.** Ikke alle tumorer er tilstrækkelig immunogene til at immun-checkpoint-behandling er relevant og en af udfordringerne er, hvorledes disse "kolde" tumorer kan gøres "varme" ved at øge immunogeniciteten. Det er velkendt, at ekstern strålebehandling gennem cellehenfald eksponerer antigener, der igen udløser et T-celle immunrespons. Der er mange begrænsninger i anvendelse af ekstern stråleterapi, således vil det ikke være muligt at "prime" dissemineret kræft med mange metastaser, da det vil medføre for meget medbestråling af raskt væv. Et lovende princip er derfor at anvende målsøgende (targeteret) stråleterapi med terapeutiske radionuclider koblet til peptider eller antistoffer.

## Konklusion

Immunterapi med anvendelse af immun-checkpoint-hæmmere er en revolution indenfor kræftbehandling. Efter de første succeser er opgaven nu bedre at kunne forudse på individ niveau, om behandling vil virke, samt at udbrede anvendelsen til flere kræftformer. De nuklearmedicinske metoder, både billeddannelse med PET og radionuclidbehandling, forventes at bidrage væsentligt til at dette må blive en realitet indenfor en overskuelig tid.

## Yderligere læsning

Ehlerding EB, England CG, McNeel DG, Cai W. Molecular Imaging of Immunotherapy. Targets in Cancer. J Nucl Med. 2016;57:1487-1492.

James ML, Gambhir SS. A molecular imaging primer: modalities, imaging agents, and applications. Physiol Rev. 2012;92:897-965.

Kjaer A. Molecular imaging of cancer using PET and SPECT. Adv Exp Med Biol. 2006;587:277-84.

Offentliggjort i BioZoom nr. 4 2017. Gengives med forfatterens godkendelse.







AF GYNÆKOLOG  
CHRISTINE FELDING

- Den første østrogenspray – siden Servier introducerede Aerodiol® for 15 år siden – er lanceret. Den nye HPV-vaccine er allerede implementeret i børnevaccinationsprogrammet (fra 1/11).
- Et nyt middel mod fibromer – Vilaprisan® – er under afprøvning i Danmark.
- En ny form for prævention til mænd – en creme – er under afprøvning i Sverige. Og så er der en fornuftig udmelding fra Sophie Hæstorp Andersen.



### Ny medicin

**Cyclogest®** fra firmaet Teva  
Cyclogest® er vagitorier indeholdende 400 mg progesteron. Cyclogest® bruges i forbindelse med IVF-behandling og dosis er et vagtorie 2 gange daglig startende ved ægudtagning. Man fortsætter i 36 dage, hvis patienten bliver gravid.



**Lenzetto®** fra firmaet Gedeon Richter  
Lenzetto® er en ny transdermal østrogenspray. Hvert tryk indeholder 1,53 mg østradiol. Præparatet administreres i en glasbeholder indeni en plastik beholder. Sprayen påføres indvendigt på underarmen eller låret. Startdosis er en spray dosis daglig, dosis kan justeres efter 4 uger. Lenzetto® kan bruges alene, hvis patienten er hysterektomeret, ellers i kombination med gestagen.

### Andre nyheder

**Geneveve** fra firmaet Bridge by Dermatology

Geneveve er en behandling til genskabelse af vaginal spændstighed, samt mild til moderat stressinkontinens. Apparatet stimulerer fibroblasterne i vævet til at danne mere collagen via monopolær radiofrekvens.

Behandlingen tager 35 minutter for vaginal slaphed og 45 minutter for stressinkontinens og der er veldokumenteret effekt i henholdsvis 12 og 6 måneder.

Apparatet koster ca. ½ million kr. eks. moms, men kan leases. En behandling koster 21.000 kr.

Læs mere på [www.bridgebydermatology.com](http://www.bridgebydermatology.com)

### Forsinket lancering

**Yana®** fra firmaet Bio4You  
Yana® er en ny p-pille indeholdende ethinyløstradiol og dienogest. Dienogest er klassificeret som et 1. generations gestagen. Yana® skulle have været lanceret i august, men kommer i taksten 18. december.

### Highlights fra Onkologisk Tidsskrift

#### Lægers manglende habilitet – vi mangler skyggen af et bevis

Skrevet af Kristian Lund d. 16. november 2017 i Medicinrådet

Det er lang tid siden, at man har kunnet takke formanden for Region Hovedstaden, Sophie Hæstorp Andersen (S) for et initiativ på sundhedsområdet. Men i går meldte hun sin region ud af det hylekor af regioner og patientforeninger, som mener, at læger skal afskæres fra kontakt til medicinalindustrien.

Til Dagens Medicin siger hun, at hun ikke vil gå samme vej som Region Syddanmark og Region Midtjylland. Hun har, siger hun, brug for et godt og konstruktivt samarbejde med industrien om at bedrive forskning. Hun vil ikke anbefale samme løsning som hendes jyske kollegaer.

Hvor er det dog befriende, at der langt om længe er en politiker, der ikke bare lægger sig ned – og appellerer til det laveste instinkt hos især pressen. Der er jo ingen som helst dokumentation for, at læger lader sig bestikke og udskriver lægemidler for at tilgodese medicinalvirksomheder.





## Orientering

I henhold til Kræftplan 4 bliver alle kvinder født før 1948 indkaldt til en HPV-test. Det drejer sig om rigtig mange kvinder inkl. 1000 kvinder > 100 år. Foreløbig har ca. 30 % deltaget. Regionerne har forskellige måder at håndtere sagen på, og der er ingen centralt besluttet fremgangsmåde, hverken for udredning, behandling eller opfølgning. I Region Hovedstaden bliver alle kvinder med positiv HPV henvist til gynækolog. De har desværre ikke fået foretaget en almindelig cervixcytologi, men bliver henvist til udredning med cervixkrab, portiobiopsier eller eventuel direkte med konisatio – dette fordi transformationszonen sjældent kan ses hos ældre kvinder.

Vi hører om svært demente kvinder i 90'erne, der bliver henvist. Dette er jo totalt urimeligt. Men så vidt jeg ved, er der desværre ikke nogen øvre grænse for indkaldelsen. En del kvinder vælger dog undersøgelsen fra.

## EMA

Vi havde jo håbet, at få EMA – det europæiske lægemiddelagentur til København. Der var tæt opgør med Amsterdam og Milano, men desværre vandt Amsterdam.

## HYMEN

I Norge er jomfruhinden nu omdøbt til skedekransen. Bare til orientering.

## Nyt fra EPI-NYT

### Ny 9-valent HPV-vaccine i børnevaccinationsprogrammet

- Alle piger, som starter HPV-vaccination i børnevaccinationsprogrammet fra den 1. november 2017 eller senere, skal starte vaccination med Gardasil<sup>®</sup>9.
- Unge kvinder under 15 år, som ikke er påbegyndt HPV-vaccination, kan vaccineres efter et to-dosis-program. Minimumsintervallet mellem de to doser er 5 måneder, og vaccinationsserien skal være færdiggjort inden for 13 måneder.
- Unge kvinder, som er startet med Cervarix<sup>®</sup>, skal gennemføre hele vaccinationsprogrammet med Cervarix<sup>®</sup>.
- Unge kvinder, der er startet vaccinationsserien med Gardasil<sup>®</sup>, må færdiggvaccineres med Gardasil<sup>®</sup>9 med intervaller anbefalet for Gardasil<sup>®</sup>9.

### Medicin i restordre

**Testogel<sup>®</sup>** fra firmaet Bayer  
Testogel<sup>®</sup> er gel indeholdende testosteron 50 mg/dosis til behandling af lavt testosteronnivå hos mænd. Præparatet har været i restordre, men skulle være tilbage i taksten ca. den 15. december.

I mellemtiden kan bruges Nebido<sup>®</sup>-inj fra firmaet Bayer (kun til mænd) eller Tostran<sup>®</sup> fra firmaet Kyowa Kirin

**Vivelle Dot<sup>®</sup>** fra firmaet Sandoz  
Vivelle Dot<sup>®</sup> østrogenplastre findes i 5 styrker; 25, 37,5, 50, 75 og 100 g øst-radiol.

Alle plastre er nu i taksten igen.

### Udgået medicin

**Testim<sup>®</sup>** fra firmaet Ferring  
Testim<sup>®</sup> er gel indeholdende testosteron 50 mg/dosis til behandling af lavt testosteronnivå hos mænd. Præparatet er udgået.

### Medicin til behandling af manglende libido

**Tostran<sup>®</sup>** fra firmaet Kyowa Kirin  
Tostran<sup>®</sup> er en 2% testosterongel indeholdende 60 g testosteron.  
Dosis til mænd er 6 pump daglig = 60 mg. (Individuel dosering til kvinder)

Blondinen kom løbende ind til sin mand og hoppede af glæde.  
Hvorfor er du så glad? spurgte han  
Elskede, jeg har store nyheder til dig.  
Vidunderligt. Fortæl, fortæl.  
Jeg er gravid! Men der er mere....  
Hvad? Mener du, at der er flere gode nyheder?  
Ja, vi skal ikke kun have ét barn, vi skal have tvillinger.  
Hvordan kan du vide det på så kort tid? Du er jo kun lige blevet gravid...  
Det er ikke så vanskeligt.  
Jeg gik ind på apoteket og købte to graviditetstester, og begge var positive.





# HAR DU STYR PÅ DINE DATA?

Har du styr på dine data? Ved du egentlig, hvordan du selv kan minimere risikoen for at din computer bliver hacket. Hvis ikke, så læs med her.



AF CHEFSPECIALIST ANNETTE PLESNER  
STEENSTRUP, NYKREDIT

For nylig blev Mærsk hacket, og måtte betale et anseligt beløb for at få adgang til virksomhedens data igen. Ifølge flere eksperter er angreb, som det hos Mærsk, kun muligt at gennemføre, fordi nogen (mennesker) ikke havde opdateret deres computere, og fordi nogen (mennesker) havde åbnet en mail fra angriberne og klikket på en fil eller et link. Det er altså dig og dine ansattes adfærd, der øger eller mindsker risikoen for hacking.

Så hvordan ser det ud i din klinik. Har du styr på dine data?

## Den menneskelige faktor

Mange af de seneste års hackerangreb handler om den menneskelige faktor. Angrebene er mulige, fordi der altid er mindst én af klinikens medarbejdere, der ikke lige har fået installeret de seneste opdateringer. Mange tænker om opdateringer, at det kan man gøre i morgen eller om en måned. Det forekommer besværligt, og man tilsidesætter ofte opgaven, for at nå dagens øvrige vigtige og væsentlige gøremål.

Men netop regelmæssige og systematiske PC-rutiner i klinikken kan være helt afgørende, fordi mange hackere benytter sig af netop manglende opdateringer. Og vi er generelt ikke forsigtige nok på nettet. I den virkelige verden ville de færreste tage imod en pakke og åbne den, hvis man ikke selv havde bestilt den, eller hvis der stod et navn på, der var stavet forkert.

Men på nettet er vi ofte helt ukritiske. Vi klikker på ting, et link eller downloader og åbner en fil. Netop i det her øjeblik har en ansat i din klinik, klikket på en fil eller et link, og henter lige nu et stykke skjult software til PC'en, som efterfølgende spreder sig til klinikens øvrige PC'ere. Og så har du problemet – meget tæt på.

Her er en række simple råd, som din klinik kan følge. Råd, der alene handler om systematiske arbejdsrutiner og derfor er ganske gratis:

## Hold skurkene ude

Du behøver ikke at være nogen teknisk ekspert for at sikre dine oplysninger. Et godt råd er altid at vælge stærke adgangskoder og installere antivirus software, så er du rimelig beskyttet.

## Hold din enhed ren

Kend de typiske tegn på, at din enhed kan være inficeret med malware (skadelig software beregnet til at skade din enhed eller dit netværk). Et af de mest almindelige tegn, der viser, at din computer er inficeret med malware, er falske sikkerhedsmeddelelser og vildledende advarsler på computerens skrivebord.

## Hold dig opdateret

Det er vigtigt, at softwaren på både din PC og din hjemmeside holdes opdateret. Hvis ikke du jævnligt opdaterer klinikens PC'ere, kan der være huller i softwaren som gør, at hackere kan trænge ind og uploade malware.

Malware bruges blandt andet til at stjæle dine personlige informationer, men også til at angribe andre PC'er og hjemmesider. Ved at holde dig opdateret, sikrer du, at disse huller ikke kan udnyttes.

## Tag backup

Selv med de førnævnte værktøjer er der desværre intet som kan give en garanti på 100%. Derfor skal du altid sørge for at tage backups af dine filer, hvis uheldet skulle være ude.

I Nykredit har vi konstant fokus på, hvad der skal til for, at det bliver nemmere at drive din klinik. Bl.a. derfor afholder vi den 8. februar 2018 et temamøde om datasikkerhed. Mødet afholdes hos Nykredit, Herning.

Kontakt mig gerne, hvis du vil vide mere: [Apls@nykredit.dk](mailto:Apls@nykredit.dk)

I **Nykredit** har vi specialiseret os i helhedsrådgivning på tværs af privat og erhverv målrettet praktiserende læger. Vores rådgivere har stor indsigt i og forståelse for hverdagen og dens forretningsmæssige udfordringer, fx når det gælder patientgrundlag, praksistype, ydelser, personale m.m. men også når det gælder din privatøkonomi og behov for formuerådgivning.



Har hos patienter med type 2-diabetes vist!

- **GLYKÆMISK EFFEKT<sup>1</sup>**
- **REDUKTION AF CV-HÆNDELSER VED KENDT HJERTEKARSYGDOM<sup>1,\*,\*\*</sup>**
- **38% RRR AF CV-DØD<sup>1,\*</sup>**

**Jardiance<sup>®</sup>**   
(empagliflozin)

Læs mere og bestil materiale  
til dig og dine patienter på [t2c.dk/j](http://t2c.dk/j)

JARDIANCE<sup>®</sup> er indiceret til behandling af voksne med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion

- som monoterapi, når metformin betragtes som uhensigtsmæssigt på grund af intolerans
- som supplement til andre antidiabetika

For studieresultater vedrørende kombinationer, effekt på glykæmisk kontrol og kardiovaskulære hændelser samt studiepopulationer, se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1<sup>1</sup>

1. JARDIANCE<sup>®</sup> produktresumé.

\* Primært endepunkt i EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup> viste 14% RRR af 3P-MACE (CV-død, ikke-fatal AMI og ikke-fatal apopleksi).<sup>1</sup>

\*\* Voksne patienter med type 2-diabetes og kendt koronararteriesygdom, perifer arteriel sygdom, myokardieinfarkt, ustabil angina eller apopleksi.<sup>1</sup>

RRR = Relativ risikoreduktion

 **Boehringer  
Ingelheim**

**OPDATERET  
INDIKATION**