

N Y E V E J E I K R Æ F T B E H A N D L I N G E N

# PERSPEKTIV

Nr. 19 • JANUAR 2015

& debat

**TEMA:**  
**Big data i kræftbehandlingen**

**Ny måde at behandle kræft på**  
– med dansk fingeraftryk



LEDER

We take  
**cancer**  
 personally

## Big data i kræftbehandlingen

Selvfølgelig kommer man i begejstringens rus nemt til at overdrive. Men sandt er det, at der ligger enorme ubrugte ressourcer gemt i det, der med et modeord kaldes Big data. Den digitale teknologiske udvikling har sat turbo på både dataindsamlingen og jagten på mønstre og sammenhænge i de enorme datamængder – herunder også hidtil usete og ukendte af slagsen.

Mulighederne er måske allerstørst på sundhedsområdet. Derfor er det overordentlig glædeligt, at Danmark med regeringen i spidsen har søsat en vision om at udnytte en række af vores allerede eksisterende fordele til at befæste landets internationalt førende position inden for register- og databaseforskningen på sundhedsområdet. Mulighederne her og nu er store og perspektiverne endnu større – uanset om man ser på sagen fra en erhvervspolitisk eller sundhedspolitisk synsvinkel, for ikke at forglemme patienternes synspunkt.

I vores tema ser vi denne gang på arbejdet med at folde den store vision ud – med fokus på kræftbehandlingen. Det sker i en række artikler, som bekræfter, at engagementet er til stede, men også at der er sten på vejen frem mod visionens målsætning.

Som international, innovativ lægemiddelvirksomhed vil vi spændt følge udviklingen.

Roche er selvfølgelig opmærksomme på, at personfølsomme data aldrig må misbruges til hverken kommercielle eller andre uvedkommende formål. Men vi betragter os som en partner i det store fælles projekt, der handler om at forske i og udvikle nye og bedre behandlinger til patienterne. Det er et projekt, der også vil profitere af, at Danmark befæster og udbygger sin position som international spids inden for den registerbaserede sygdomsforskning.

God læselyst!



**Petar Guylev**

Oncology Business Unit Director  
 Roche a/s

Perspektiv & debat stiller skarpt på nye veje i kræftbehandlingen i Danmark. Magasinets formål er at sætte fokus på mulighederne og skabe debat om udfordringerne i det nationale projekt, der skal bringe den danske kræftbehandling op på højeste internationale niveau.

### **Perspektiv & debat, januar 2015**

REDAKTION: Petar Gyulev (ansv.)

og Morten Wiberg, Roche a/s

TEKST: Molecule Consultancy

FORSIDEFOTO: Peter Kam - Kam & co

ARTIKELFOTOS: Peter Bilde Fogh (hvor ikke andet er angivet)

GRAFISK TILRETTELÆGGELSE: Tejlmann & Co

OPLAG: 1.500 stk.

Vi modtager gerne forslag til artikler til Perspektiv & debat.

Kontakt Morten Wiberg, tlf. +45 3639 9999

eller e-mail: morten.wiberg@roche.com

### **Perspektiv & debat udgives af:**

Roche a/s • Industriholmen 59 • DK-2650 Hvidovre

Telefon: 3639 9999 • Fax: 3639 9800

eller e-mail: morten.wiberg@roche.com

www.cancer.roche.dk

**ISSN: 1902-6110**

## Indhold

TEMA · BIG DATA I KRÆFTBEHANDLINGEN

04 **Danmark ruster sig til Big data**

08 **Den Nationale Kliniske Kræftdatabase**

12 **Kræftens Bekæmpelse vil finde årsagen til danske kræftpatienters tidlige død**

14 **Kliniske data fra den virkelige verden**

17 **Big data og det informerede samtykke – pro et contra**

20 **RNA-terapi – fremtidens kræftbehandling?**

24 **Frontlinjediagnostik på Regionshospitalet Silkeborg**

28 **Kronik: Og det var Danmark..!**

s.12



Cancerregisteret version 2

s.14



Real World Evidence  
– hvad er det?

s.20



Potentiale for banebrydende kræftbehandling  
– med dansk fingeraftryk

### Læs Perspektiv & debat på nettet

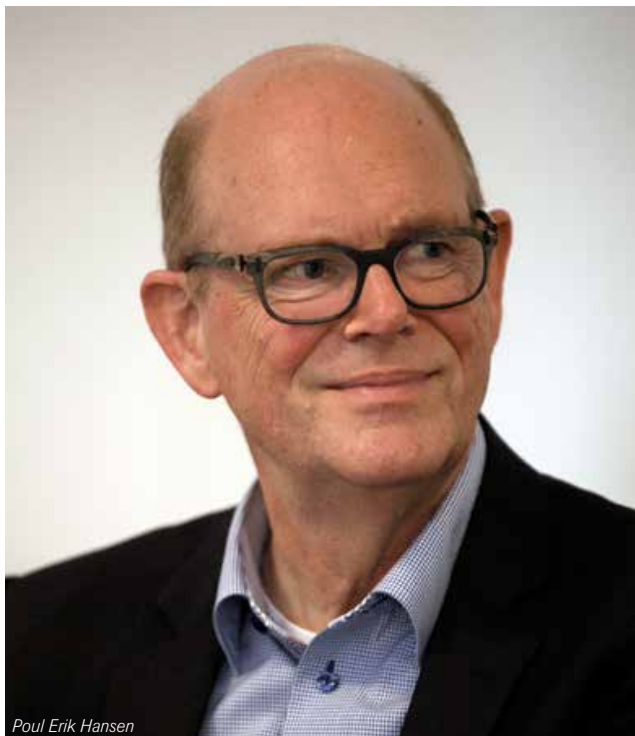
Du kan læse dette og tidligere numre af magasinet Perspektiv & debat på [www.onkologiportalen.dk](http://www.onkologiportalen.dk).

Du kan også downloade magasinet Perspektiv & debat, ligesom du kan finde anden nyttig information om dansk kræftbehandling.

Klik ind på [www.onkologiportalen.dk](http://www.onkologiportalen.dk)

# Danmark ruster sig til Big data

Med regeringen i spidsen ruster Danmark sig til at blive internationalt førende inden for register- og databaseforskning på sundhedsområdet. Ligger den lige til højrebænet, eller er det op ad bakke? Perspektiv & debat er hoppet på Big data-vognen og går ambitionerne og nogle af de igangsatte projekter efter i sømmene – med særligt fokus på kræftområdet. Som sædvanlig henter vi hjælp til at fokusere blandt dem, der er med til at løfte udfordringen.



Poul Erik Hansen

Verden er måske blevet en lidt anden i kølvandet på, at Viktor Mayer-Schönberger og Kenneth Cukier i 2013 præsenterede os for begrebet Big data – og varslede, at fænomenet kommer til at vende op og ned på måden, vi lever, arbejder og tænker på. Det lidt provokerende budskab var, at kombinationen af gigantiske datamængder og effektive søgemaskiner kommer til at bane vej for, at vi i fremtiden f.eks. vil være bedre hjulpet som patienter ved at konsultere en datastatistiker end en læge.

Big Data-begrebet er også flittigt anvendt i forbindelse med et ambitiøst dansk projekt, som mere jordnært handler om at udvikle mulighederne for at udnytte forsknings-, udviklings- og erhvervspotentialerne i de danske sundhedsdata. I en bred national alliance, som byggede bro både mellem fløjene i dansk politik, og mellem de nationale og regionale sundhedsmyndigheder, blev der i 2013 afsat 17 mio. kr. til at få skabt én effektiv indgang til sundhedsregistre. Med pengene fulgte nedsættelse af et bredt sammensat udvalg, Strategisk Alliance for Register og Sundhedsdata, STARS\*, som i sit kommissorium blev pålagt at forfølge en vision om at gøre Danmark "internationalt førende i at udnytte sundhedsdata fleksibelt og sikkert til gavn for patienterne".

Konsensus er altså på plads, og så handler det vel bare om at komme i gang ... eller?

## Danmark skal være internationalt førende i at anvende data fleksibelt og sikkert til gavn for patienterne.

*Kommissariat for Strategisk Alliance for Register og Sundhedsdata, 2013.*

### Mangler og udfordringer

– Hvis visionen skal realiseres, skal vi have fart på. Min fornemmelse er, at hvor vi for 10 år siden havde et forspring i forhold til konkurrenterne på 10 år, så er det i dag indsnævret til omkring 5 år, siger Poul Erik Hansen. Han er vicedirektør på Statens Serum Institut, der som en del af de centrale myndigheder medvirker til realiseringen af én-indgangs-strategien på området.

– Vi havde for nylig besøg fra Sydkorea, som har et system, der er parallelt til vores cpr-numre, og som har besluttet, at de arbejder på at åbne for tilladelse til at koble de forskellige registre sammen – og derfra kan det gå hurtigt, så de overhaler os på kort tid, forudser Poul Erik Hansen.

– Med hvad forhindrer os i at tage kampen op og komme ud over stepperne?

– Forskningsinteressen er der, og, erhvervspolitisk set, er jeg er også sikker på, at vi har potentialet til at kunne tiltrække internationalt førende eksperter til landet. Men tilgængeligheden af data og den infrastruktur, som skal koble registrene sammen med de relevante kliniske informationer og, ikke mindst, med vores helt unikke materiale i biobankerne, er ikke på plads. Udfordringen er at få sat tingene op, så alle data umiddelbart er tilgængelige, og herunder ikke mindst forbindelsen mellem de tørre og de våde data, samtidig med at alle krav til datasikkerhed efterkommes, lyder det fra Poul Erik Hansen.

### Mangelfulde registreringer

Anders Green er professor og epidemiologisk forsker på Syddansk Universitet og en af arkitekterne bag den standardiserede platform for fremtidens kliniske kræftdatabaser. Han mener, at der er gode grunde til at være optimist.

– Forventningerne til at kunne trække information og ny viden ud af sundhedsregistre har sådan set været til stede i en lang årrække. Det nye er, at dataproduktionen og teknologien har gjort tilgængeligheden meget nem-



Anders Green

mere. I gamle dage sad vi med papir, brevpost og kugleramme og ledte efter sammenhænge. Nu kommer de nærmest dumpende ned fra himlen, hvis vi ellers forstår at slå fangarmene ud på den rigtige måde, siger Anders Green.

– Så det er bare at komme i gang?

– Vi har rygraden, men de kliniske databaser lider under, at mange vigtige informationer slet ikke bliver registreret. Vi kan for eksempel godt se, at der er taget en blodprøve eller lavet en scanning, men vi kan ikke få information om, hvorfor det er sket, eller hvad de har vist, siger Anders Green. »

– Det er mangler, som jeg fornemmer, der er stor vilje til at få rettet op på. Men det bekymrer, synes jeg, at vi tilsyneladende i øjeblikket sidder i to eller tre forskellige rum og arbejder med at finde løsninger på helt identiske problemer, siger han.

### Big data?

*Men er det overhovedet Big data, der er sat i scene med regeringens strategiske alliance?*

– Big data-tankegangen handler om at sætte søgemaskinerne til at lede efter mønstre og sammenhænge, som vi ikke har set på forhånd. De kliniske databaser er også i dette perspektiv vigtige. Ingen tvivl om det. Men strømmen af data vokser hele tiden, også fra helt nye og anderledes kilder. Jeg tror, det er vigtigt, at vi ikke låser os fast i en traditionel tankegang ved at fokusere for ensidigt på de kliniske databaser, siger Poul Erik Hansen.



Paul Bartels

– Det er også derfor, at man fra regeringens side har satset på at sikre en fleksibel og let adgang til forskellige typer af data via en én-indgangs-strategi med høj grad af datasikkerhed, tilføjer han.

Den pointe nikkes der ikke uden videre ja til fra regionernes side.

– Tankegangen har hidtil været, at hvis vi samler det hele, så er det nemmere at integrere data, men jeg er ikke sikker på, at vi ser sådan på det, når vi får behov for at integrere med data fra databaser, som ikke ligger på Seruminstituttet, siger Paul Bartels, som er chef for Databasernes Fællessekretariat og leder af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram, RKKP.

– Når jeg ser, hvad mit barnebarn kan udrette med sin mobiltelefon i dag, er jeg sikker på at den teknologiske udvikling vil byde ind med effektive løsninger på, hvordan vi kan koble data, uden at de nødvendigvis behøver at ligge i den samme tønde, siger han.

### Registreringskulturen

Formanden for de multidisciplinære cancergrupper, DMCG.dk, Michael Borre, deltager på klinikernes vegne i flere udvalg og styregrupper, som skal sikre nærkontakt mellem registrene og den kliniske virkelighed på landets kræftafdelinger. Han bekræfter, at adgangen til Big data ligger et stykke ude i fremtiden.

– Koblingen til de kliniske data er vi i fuld gang med at få etableret via udrulningen af Den Nationale Kliniske Kræftdatabase, DNKK, men kvaliteten af data er langt fra grydeklar til Big Data. Der er meget forskellige traditioner for at registrere kliniske data indenfor de forskellige kræftområder. Vi har ildsjælene, men så er der også de mange, som i travlheden undlader at prioritere eller som ikke rigtigt har set lyset i at fællesregistrere data til kvalitets- og forskningsformål, siger Michael Borre.

*– Hvad kan man gøre ved det?*

– Man kan sige, at det er en udfordring at få gjort dataregistrering til en integreret del af lægegeringen, men desværre oplever jeg, at de arbejdsrammer, lægerne i dag får stillet til rådighed, ikke rigtigt fremmer forståelsen. Når man stempler ind og ud i en fortravlet hverdag, har ildsjælsgenet ikke optimale betingelser, siger kræftlægenes formand.



*If millions of electronic medical records reveal that cancer sufferers who take a certain combination of aspirin and orange juice see their disease go into remission, then the exact cause for the improvement in health may be less important than the fact that they lived.*

Viktor Mayer-Schönberger og Kenneth Cukier. *Big Data: A Revolution That Will Transform How We Live, Work, and Think*, 2013, s. 14

### Det informerede samtykke

Netop spørgsmålet om sikring af adgangen til at kunne forske i registerdata er et emne, der samler vores redaktionspanel.



Michael Borre

– De kræfter, som stadig arbejder på at indføre et krav om, at der skal indhentes informeret samtykke ved anvendelsen af vores sundhedsregistre til videnskabelige formål, skal være opmærksomme på, at det vil besværliggøre forskningen, hvis deres krav efterkommes. Samtidig vil de populationer, der kommer til at bidrage, ikke være repræsentative. Det vil give forkerte forskningsresultater, siger Poul Erik Hansen.

– Jeg tror, det er et misforstået patienthensyn, som lidt er vokset ud af de eksempler på misbrug af registre, vi har set på helt andre områder. Men selvfølgelig skal vi sikre, at de personfølsomme data bliver håndteret på en sikker måde, siger Michael Borre.

– Hvis kravet om informeret samtykke bliver en realitet, kan vi lige så godt lukke butikken, fastslår Anders Green.

Så den historie kigger vi selvfølgelig også nærmere på i vores tema.

### Big Data

...er et begreb inden for datologi, der bredt dækker over indsamling, opbevaring, analyse, processering og fortolkning af enorme mængder af data. Som mange andre IT-ord har Big data ingen dansk oversættelse.

Wikipedia

# De kliniske kræftdatabaser i udvikling



– Det geniale ved DNKK-modellen er for det første, at den standardiserer forløbsbeskrivelsen på alle sygdomsområder, og for det andet at den kan lægges ned på alle de eksisterende IT-platforme, som de kliniske kvalitetsdatabaser kører på i dag, siger cheflæge Paul Bartels, som er leder af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP).

Den Nationale Kliniske Kræftdatabase, DNKK, er sat i fuld drift på lungekræftområdet, og flere områder er på vej. Men hvad er formålet, hvordan spiller projektet sammen med de centrale sygdomsregistre og databaser – og hvem gavner projektet? Vi har sendt spørgsmålene videre til et par af hovedmændene bag.

Lad os gå lige til det helt enkle spørgsmål – til ære for dem, der ligesom os i redaktionen, engang imellem er ved at fare vild i mødet med de mange bogstavkombinationer i kræftbehandling: Hvad er DNKK?

– Det er en databaseplatform – en standardiseret forløbsmodel til systematisk opsamling af data fra de store patientregistre, udviklet ved at kombinere epidemiologens analytiske evne til at beskrive forløb og klinikerens evne til at validere og afstemme med den kliniske virkelighed, lyder svaret fra faglig leder af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram, RKKP, Paul Bartels. Han er i samme funktion medlem af styregruppen for DNKK og henviser til, at udrulningen af databaseplatformen indgår i RKKPs igangværende arbejde med – via EU-udbud – at etablere en fælles platform for de kliniske kvalitetsdatabaser på alle sygdomsområder.

På trods af navnet er DNKK altså ikke en kræftdatabase – endnu i hvert fald.

– Og det bliver den nok heller ikke inden for det, man plejer at kalde min levetid. Men selvfølgelig er det et perspektiv, at modellen skal rulles ud på alle kræftområder, og at man på et tidspunkt får mulighed for at udtrække kliniske kvalitetsindikatorer på tværs af de enkelte databaser, tilføjer han.

## Pilotprojekt

– Et vigtigt udgangspunkt for DNKK var en udbredt utilfredshed i de kliniske miljøer over registreringsbyrden – herunder ikke mindst oplevelsen af at



## De data, vi trækker fra LPR, kalder vi grunddatabasen.

skulle registrere de samme data til forskellige registre og databaser. I samarbejde med blandt andre DMCG's forretningsudvalg, Databasernes fællessekretariat og RKKP tog Sundhedsstyrelsen i 2011 initiativ til et projekt, som skulle undersøge, om de kliniske kvalitetsdatabaser kunne fodres med data fra Landspatientregisteret (LPR), fortæller Paul Bartels.

– Pilotprojektet blev gennemført på lungekræft- og kolorektalkræft-området i 2012 og bekræftede, at, det - uafhængigt af databasernes IT-systemer - kunne lade sig gøre at hente kvalitetsdatabasernes kerneoplysninger ind fra LPR, siger Paul Bartels - og sender bolden videre til en af hovedpersonerne bag udviklingen af den nye databaseplatform, ledende overlæge Erik Jakobsen, Odense Universitetshospital. Han er leder af Dansk Lunge Cancer Register og medforfatter til den rapport, som afsluttede pilotprojektet.<sup>1</sup>

### Lungedatabasen i drift

– I lungekræftgruppen konkluderede vi efter pilotprojektet, at modellen fungerede så godt, at vi ville gå i gang med det samme, mens kolorektalkræftområdet valgte at afvente en afklaring af, hvordan man bedst kunne koble patologien til databasen, fortæller Erik Jakobsen.

– Tankegangen om at kunne fodre kvalitetsdatabaserne med grunddata fra de administrative driftsdatabaser var ikke ny, men når det nu viste sig muligt, skyldes det, at LPR gennem en årrække er udviklet og kvalitetssikret med henblik på aktivitetsafregning til sygehusafdelingerne, siger Erik Jakobsen.

### En grunddatabase

– I praksis betyder det, at vi i LPR med høj sikkerhed kan identificere alle patienter med lungekræft ved at kombinere diagnosekode og behandlingssted. Derudover kan vi følge patienterne på aktivitetskoder fra første gang, de dukker op med diagnosen, til dags dato, eller til de ikke er her mere, forklarer han.

– De data, vi trækker fra LPR, kalder vi grunddatabasen. Den vil i løbet af nogle uger kunne etableres på alle sygdomsområder og vil fra database til database være identisk for 80 procent af parametrene. Derudover vil der for de enkelte databaser være behov for at supplere med yderligere registreringer til kvalitetsovervågnings- eller forskningsformål. Da vi startede med

lungekræftdatabasen, viste det sig, at vi manglede omkring 25 procent af de oplysninger, vi gerne ville have med i databasen, siger Erik Jakobsen.

### Kvalitetstjek og tilføjelser

– De supplerende data tilføjes i forbindelse med, at klinikerne ude på afdelingerne i et skærmbillede skal bekræfte de data, som er trukket fra LPR. Det er en kvalitetssikring, som i vores register også giver mulighed for at rette eventuelle fejlregistreringer, ligesom vi krydstjekker og tilføjer oplysninger fra patobanken til databasen, tilføjer han.

– Senere har vi kunnet se, at mange af de supplerende registreringer, som har specifik interesse for lungekræftområdet, allerede er kodet i LPR, men uden at være aktiveret. Derudover kan man meget nemt meddele Statens Serum Institut (SSI), som administrerer LPR, hvis man ønsker at tilføje nye kodninger. Perspektivet er selvfølgelig at udvikle systemet, så alle de ønskede data på længere sigt kan trækkes fra LPR, så den eneste tilbageværende opgave er at kvalitetssikre, siger Erik Jakobsen. Han understreger dog, at øvelsen med at sætte nye koder på er en balancegang.

– Eksempelvis vil epidemiologerne meget gerne have en kode til information om intentionen med de iværksatte behandlinger, da det i deres analyser er vigtigt at skelne mellem behandling med kurativt vs. palliativt sigte. Det ønske skal selvfølgelig afvejes i forhold til det relativt store ekstra registreringsarbejde, som tilføjelsen pålægger klinikerne, siger han.

### Fordelene

Ifølge Erik Jakobsen er der, udover tidsbesparelsen i registreringsarbejdet, store fordele forbundet med overgangen til DNKK-plattformen. En af de største er, at patientmaterialet bliver stort set komplet.

– Ifølge Cancerregisteret er det under en halv procent, der får diagnosen lungekræft alene ud fra dødsattesten. Alle andre har på et tidspunkt kontakt »

1) Introduktion til DNKK. Baggrund og Metode. Den Nationale Kliniske Kræft-database, 31. august 2012 (Peter Gustav, Anders Green og Erik Jakobsen).



– Vi skal have udviklet en registreringskultur på de kliniske afdelinger, hvor kvalitets- og forskningsanvendelsen opfattes som lige så væsentlig som hensynet til takstafregning, siger Erik Jacobsen, som er ledende overlæge på Odense Universitetshospital og leder af Dansk Lunge Cancer Register.

med sygehusvæsenet og bliver registreret via LPR, og derfor er vi meget tæt på at have en komplet registrering. Det er internationalt unikt og nyt, da man tidligere har anvendt behandlingsaktiviteter til patientidentifikation, hvilket typisk medførte, at 5-10 procent af patientgruppen ikke kom med, siger Erik Jacobsen.

En anden markant fordel er, at de løbende afrapporteringer fra databasen er blevet meget mere valide.

– Tidligere var databasen afhængig af afdelingernes registreringsrutiner, som var meget forskellige. I dag bliver grunddatabasen hele tiden automatisk ajourført med LPR-data, hvilket er afgørende for kvaliteten af de her-og-nu

opgørelser, som kan trækkes fra databasen til kvalitetssikringsformål. For eksempel led de månedlige afrapporteringer til ledelsesinformationssystemerne i regionerne kraftigt under, at informationerne kom så ujævnt, som de gjorde. Det er der med DNKK rettet op på, fordi de kvalitetsindikatorer, der indgår i afrapporteringerne, også indgår i grunddatabasen og løbende bliver trukket fra LPR, siger Erik Jacobsen.

Men selvfølgelig er der børnesygdomme.

– Indrapporteringen til LPR fra afdelingerne er sat i system på grundlag af DRG-systemet, som styrer den aktivitetsbaserede afregning til sygehusene. Men også på dette område er der store forskelle i indrapporteringsrutinerne,

# Lungekræftdatabasen er så tæt på at være komplet, som man kan komme.

hvilket resulterer i betydelige forsinkelser i de data, vi kan få fra LPR. Men det er et problem, som SSI har lovet at adressere i nærmeste fremtid, siger Erik Jakobsen

## Perspektiverne

– Oprindeligt var det en ambition, at DNKK skulle etableres på én fælles IT-plattform, men det er siden fraveget til fordel for at give de enkelte databaser mulighed for beholde deres nuværende IT-systemer. Det, synes jeg, er ærgerligt, men det udelukker ikke, at der, når forløbsmodellen er etableret på alle kræftområder, kan laves tværgående analyser på grundlag af grunddata-basens koder, siger Erik Jakobsen.

– Man kan sige, at det er den model som Kræftens Bekæmpelse arbejder på at realisere i det projekt, som man har kaldt Cancerregister version 2, tilføjer han.

## Stigende forskningsaktivitet

– For den enkelte kræftdatabase er det store perspektiv, at udover de forbedrede betingelser for kvalitetsovervågning, som var det oprindelige formål med databaserne, har vi efterhånden fået registreret så store og valide datamængder, at det også inspirerer til øget forskningsaktivitet.

– I lungekræftregisteret har vi i de sidste 6-7 år haft et stigende antal publikationer. Der er primært tale om epidemiologisk forskning, men på det seneste er der også sat gang i flere kliniske forskningsprojekter på grundlag af databasen.

– Den nye platform fra 2013 har givet os mulighed for at høste effekt- og sikkerhedsdata for specifikke behandlinger, som har fået deres egne takstkoder i indrapporteringen til LPR. Det giver mulighed for at måle på, om den evidens, de nye behandlinger introduceres på grundlag af, også modsvares af tilsvarende effekt og sikkerhed i praktisk, klinisk anvendelse – eller om effekt og sikkerhed er knyttet til specifikke patientkarakteristika som køn og alder.

– Det er et forskningsfelt, som er i sin vorden, men som vi for eksempel allerede har oplevet interesse for fra lægemiddelindustriens side. Vi skal dog være opmærksomme på, at selv om vores patientgruppe er komplet, så åbner de store datamængder også for store fejlkilder i registreringerne, siger Erik Jakobsen.

– Her bliver den store opgave at få udviklet en registreringskultur, hvor man ude på afdelingerne oplever, at indberetning af data til den kliniske kvalitetsudvikling er lige så vigtig som indberetning til takstafregningssystemet, slutter Erik Jakobsen.

## DNKK udrulningsplan

**I finanslovsaftalen for 2013 blev der afsat 2 mio. kr. årligt over 3 år til at implementere DNKK-modellen i alle de kliniske kræftdatabaser. Status ved indgangen til 2015 er:**

- Fuldt udrullet på lungekræftområdet (DLCR)
- I færd med at blive udrullet på kræftområderne hjernetumorer (DNOR), prostatakraft (DAPROCA), blærekræft, nyrekræft (DARENCA) og pankreaskræft (DPCG)
- I 2015 følger øvre GI-kræft (DECV), leverkræft (Dansk CRG-gruppe), gynækologisk kræft (DGCD) og modermærkekræft (DMG)
- I 2016-17 afsluttes udrulningen med hovedhalskræft (DAHANCA), brystkræft (DBCG), kolorektalkræft (DCCR) og palliativ kræftbehandling

## TEMA · BIG DATA OG KRÆFTBEHANDLINGEN

## REGISTERFORSKNING MED CASE-KONTROL-ANALYSE:

# Danske kræftpatienters tidlige død skal kulegraves

Danskernes nordiske efterslæb i kræftoverlevelse har i en betydelig årrække givet anledning til spekulationer – og til flere politiske kræftbehandlingsplaner. Kræftens Bekæmpelse vil nu have klar besked om årsagerne til dette efterslæb og har derfor søsat et projekt, som skal gennemføres i flere tempi. Den store patientorganisation har også en kvalitativ opgradering af Cancerregisteret i støbeskeen.

– Vi har allerede et vist belæg for at fastslå, at danskerne får stillet deres kræftdiagnoser i mere fremskredne stadier end i de fleste andre lande, vi sammenligner os med. Men vi ved ikke, om dette er den eneste årsag til, at vi har en ringere overlevelse af kræft i Danmark end for eksempel Norge og Sverige, fortæller chef for Afdelingen for Dokumentation & Kvalitet i Kræftens Bekæmpelse, Jes Søgaard.

Det er blandt andet denne manglende viden, som Kræftens Bekæmpelse har besluttet at få ryddet af vejen med et nyt projekt, som kombinerer registerforskning med journalbaseret case-kontrol-analyse. På længere sigt er det netop planen, at forskningsprojektet skal udvides til også at omfatte sammenligninger med specielt Norge og Sverige. Men i første omgang køres analyseapparatet i stilling til et nationalt projekt, som vil søge efter forskelle i baggrund og sygdomsforløb mellem de patienter, som dør meget tidligt, og de, der overlever deres sygdom.

– Vi ved fra tidligere, at danskernes nordiske efterslæb i kræftoverlevelsen ofte viser sig inden for de første 6-12 måneder. Derfor er det indlysende at søge efter forklaringer på, at det går de danske patienter dårligt, i den første tid efter diagnosticeringen, forklarer Jes Søgaard om den metodiske tilgang.

– På første niveau vil analysen blive gennemført som et case-kontrol registerstudie, hvor vi henter data primært fra Cancerregisteret, Landspatientregisteret og de kliniske databaser. På næste niveau går vi et spadestik dybere og gen-

nemfører en selektiv journalbaseret case-kontrol med henblik på at få et mere detaljeret billede af, hvordan sygdomsforløb med tidlige dødsfald adskiller sig fra forløb med længere overlevelse.

Centrale målepunkter i analysen vil være stadie ved diagnosticering, komorbiditet, behandlingsindsatser og kvalitet heraf.

– Vi vil have alle forklaringsmuligheder belyst, og der ved vi som sagt, at stadiet analysen er vigtig, og vi har også haft stor bevågenhed på komorbiditetens betydning for dødeligheden, siger Jes Søgaard

– Men vi finder det også afgørende at få undersøgt, om der er forskelle i behandlingerne, som udmønter sig i forskelle i overlevelsen. Det kunne f.eks. være forskelle på, hvilken indflydelse alder og komorbiditet har for, hvor aggressivt man vælger at behandle, forklarer Jes Søgaard.

– Specielt for behandlingsparametrene forventer vi, at de tilgængelige kliniske databaseoplysninger vil være mangelfulde, og derfor supplerer vi den initiale case-kontrol-analyse med en såkaldt nested-case-kontrol, baseret på journaloplysninger, supplerer han.

Ifølge planen skal første runde gennemføres som pilotprojekt på et udvalgt kræftområde, så der kan høstes læring, før den udbredes til tre eller fire andre udvalgte kræftformer. Derfor vil det tage 3-4 år, før vi kan gøre alle resultaterne op-



– Vi lægger forsigtigt fra land med et pilotprojekt, så vi kan vise, at vi kan lave noget fornuftigt. Derefter er jeg sikker på, at interessen for et samarbejde blandt de dygtige klinikere vil være til stede, siger Jes Sogaard, som er dokumentations- og kvalitetschef i Kræftens Bekæmpelse.

– Vi lægger vægt på, at formalia i samarbejdet med de kliniske miljøer er på plads. Og da delprojekterne skal gennemføres som ph.d.-projekter, kommer det i hvert fald til at tage 2-3 år, før vi kan se resultater – og yderligere tid, før vi kan generere nordiske sammenligninger, siger Jes Sogaard.

– Vi er allerede i gang med at søge penge til den nordiske overbygning på projektet, og får vi dem, kan vi komme hurtigere i gang. Men nu starter vi med at øve os på den nationale bane, slutter han.

### Cancerregisteret version 2

Kræftens Bekæmpelse arbejder tæt sammen med Statens Serum Institut, Den Nationale Kliniske Kvalitetsdatabase og andre aktører om at skabe et Cancerregister version 2, som blandt andet beriger det hidtidige register med kvalitets- og aktivitetsdata.

– Vi er nødt til at få etableret den sammenhæng, som sikrer, at man kan stole på de svar og tolkninger, man trækker ud af registrene og de kliniske databaser. Det forudsætter, at de aktivitets- og kvalitetsdata, som registreres og rettes til i de kliniske databaser, også går tilbage til de bagvedliggende registre, herunder Cancerregistret, fortæller Jes Sogaard.

– Oveni det vil vi også gerne have data fra almen praksis med – både for de patienter, som får stillet en kræftdiagnose, og for dem, for hvem der er rejst mistanke om kræft. Og om 3-4 år er det ambitionen, at de kliniske databaser, og herunder Cancerregisteret, også skal indeholde data om patientrapporterede outcomes samt oplysninger om patient-sikkerhed, som kan anvendes til at forebygge utilsigtede hændelser.

– Hos Kræftens Bekæmpelse går vi ind i dette arbejde med den holdning, at det skal komme alle til gode – og i sidste instans selvfølgelig først og fremmest patienterne selv. Udfordringen er at skabe sammenhæng i systemerne, så man ikke får forskellige svar, afhængigt af hvor man stiller sine spørgsmål, slutter Jes Sogaard.

# Klinisk evidens – fra den virkelige verden

Strømmen af register-genereret klinisk evidens er begyndt at blive synlig – men kan den overhovedet bruges til noget, når vi jo har lært, at det er de kontrollerede undersøgelser og deres p-værdier, der skal fortælle os, hvad vi kan stole på, og hvad vi ikke kan stole på?

Real World Data eller Real World Evidence er blevet buzz-ord i og omkring den internationale lægemiddelindustri – formodentlig som følge af, at teknologien har gjort det muligt at frembringe hidtil usete mængder af information om bl.a. sundhed, sygdom og behandling via digital bearbejdning af registre og databaser.

– Det ligger måske lidt i terminologien, at Real World Evidence kan have fortrin i forhold til de kontrollerede undersøgelser, fordi det frembringer information om den virkelige verdens patientgrupper i modsætning til de selekterede patientgrupper i kontrollerede undersøgelser. Det ændrer imidlertid ikke ved, at evidensstyrken af de observationelle studier altid vil være svagere end i et lodtrækningskontrolleret studie, siger Anders Green, som er professor i klinisk epidemiologi ved Syddansk Universitet. Han peger samtidigt på risikoen for falske signaler eller fejltolkninger som følge af såkaldt confounding, som formodentlig vil stige i takt med datamængdernes volumen.

*Real World Data (RWD)—it's a never-ending wave of information that is increasingly transforming healthcare into 'reality medicine' that responds to the real world use of medicines rather than that prescribed by randomized controlled trials.*

*FirstWord, april 2014*



Anders Green



– Dataflowet er blevet meget større, og analyseværktøjerne langt mere sofistikerede. Det booster fristelsen til at sætte søgemaskinerne til at lede efter mønstre og sammenhænge, men dermed også risikoen for at signalerne fejlfortolkes. For eksempel stod man på genomforskningens område, efter at DNA-analyserne var kommet i vælten, med et enormt materiale med et hav af signaler, som ingen reelt vidste noget om betydningen af. Det var selvfølgelig spændende at gå i krig med, men man opdagede også hurtigt, at hvis man ikke kunne sætte signalerne ind i en funktionel sammenhæng, var der ikke vundet så meget.

– Du vil altid kunne finde signaler i systematisk indsamlede data – spørgsmålet er, om de er relevante. For 40-50 år siden formulerede man nogle klassiske dyder; en vejledning i, hvorledes de mønstre man fik øje på, skulle fortolkes i en årsagsmæssig sammenhæng. Dem glemmer man måske lidt i beruselsen over det store dataflow og de teknologiske muligheder for at fiske i suppen, siger Anders Green.

### Udnyttede muligheder

Anders Green afskriver dog langt fra muligheden for, at man kan tilvejebringe nyttig ny viden om anvendelsen af lægemidler på baggrund af Real World Data – tværtimod.

– Med den igangværende kvalitetsudvikling af de kliniske databaser er det blevet muligt at lave analyser af behandlingers effekt og sikkerhed – helt ned på præparatniveau. De kan ikke erstatte de randomiserede studier, men når man har fundene fra de kontrollerede undersøgelser, kan man anvende register- og databaserne til at undersøge, om det også ser sådan ud hos virkelighedens patienter og for de behandlinger, de udsættes for, siger han.

– Fra lægemiddelvirksomhedernes synspunkt ligger der også store muligheder for at udføre, hvad man kunne kalde fase 0 undersøgelser – altså afdækning af spørgsmål som: Hvad er patientpopulationens størrelse, hvordan er den sammensat, hvordan udvikler den sig, og hvad betyder det for behandlingsbehovet? Det er nyttig viden – ikke mindst set i lyset af bestræbelserne på at udvikle stadigt mere individuelt målrettede terapier. Jeg er ikke sikker på, at alle de store lægemiddelvirksomheder helt har fået øjnene op for de store muligheder, som registerforskningen kan byde ind med på dette område, tilføjer han.



Robin Christensen (Eget foto)

### Real World Evidence og GRADE

Robin Christensen er professor og leder af den biostatistiske enhed på Parker Institutet på Frederiksberg Hospital – og uofficiel danmarksmester i GRADE, den internationalt nok mest anerkendte og anvendte metodik til at transformere klinisk evidens til rekommandationer og kliniske vejledninger. Når det gælder vurderingen af de forskellige datas evidensstyrker, er han enig med Anders Green.

– GRADE har eksplicit meldt ud, at man som udgangspunkt skal afholde sig fra at vurdere observationelle data, hvis man har tilstrækkeligt med data til rådighed fra randomiserede kliniske undersøgelser, lyder den klare melding fra Robin Christensen.

– Rationalet er selvfølgelig, at hvis det kontrollerede studie ellers er sat rigtigt op, vil eventuelle fejlsignaler fordele sig ligeligt i forsøgs- og kontrolrækkerne – hvilket ikke er tilfældet i de observationelle studier, tilføjer han. »



Jørgen Schøler Kristensen  
(Foto: Regionshospitalet Horsens)

– I praksis betyder det, at anvendelsen af Real World Evidence nok bør begrænses til sjældne bivirkninger eller til vurdering af effekt i specielle tilfælde, hvor det for eksempel af etiske årsager ikke er muligt at sætte randomiserede studier op. Skal vi nødtvungent kigge på observationelle data, ser vi gerne, at de er baseret på prospektive protokoller og kommer fra de akademiske kliniske miljøer frem for lægemiddelvirksomhedernes kohortestudier, siger han.

### **Real World Evidence og RADS**

Formand for RADS, lægefaglig direktør Jørgen Schøler Kristensen bekræfter, at Real World Data er begyndt at dukke op i det materiale, som anvendes i RADS fagudvalg til at formulere de nationale kliniske vejledninger, omend stadig i meget begrænset omfang. Men han hilser udviklingen velkommen.

– Vi har endnu ikke set store mængder, men vi oplever da indimellem, at der bliver henvist til data, som stammer fra f.eks. de kliniske databaser. Og jeg kan godt se perspektivet i udviklingen. Vi oplever nemlig betydelige mangler i det kontrollerede evidensmateriale – typisk fordi der ikke er nogen, der kan eller vil gennemføre studierne, siger Jørgen Schøler Kristensen.

– En anden ting er, at jeg synes, vi i Danmark næsten har en forpligtigelse til at forsøge at opfange data fra den virkelige verden. Vi har udviklet et system med systematisk ibrugtagning af store behandlingsregimer med nationale retningslinjer, og med en god datakultur og valide kliniske databaser har vi helt særlige forudsætninger for at følge ibrugtagningen op med monitorering af, hvordan behandlingerne virker i den virkelige verden. Det kunne være bivirkningsovervågning, men det kunne også være effektmonitorering – for eksempel af om behandlingerne har særlig effekt på subgrupper af patienter, forklarer RADS-formanden. Han er ikke bange for, at man med Real World Evidence risikerer at underminere evidensgrundlaget for beslutningerne i RADS.

– Vi indsamler af princip så meget evidensmateriale som muligt til sagsbehandlingen i fagudvalgene, både gennem litteratursøgning og via andre kanaler. Derefter anvender vi GRADE-metoden til at sortere i materialet, og på de områder, hvor vi ikke har den stærkeste evidens til rådighed, må vi nødvendigvis kigge på det næstbedste, siger Jørgen Schøler Kristensen.

# Det informerede samtykke i spil

Et forslag fra Europa-Parlamentet om, at der skal indhentes informeret samtykke ved videnskabelig anvendelse af personhenførbare registerdata, har sat den danske registerforskning under pres. Forskningsverdenen har tændt alle advarselsslamper, og det officielle Danmark har trukket i håndbremsen. Omvendt er der også danske interesser, som forsvare individets ret til at bestemme over egne data.

Hvis Europa-Parlamentets forslag om nye regler for databeskyttelse bliver lov, vil den registerbaserede danske kræftforskning blive bombet tilbage til stenalderen. Så klar er meldingen fra Kræftens Bekæmpelse:

– Det vil være en katastrofe for dansk registerforskning. De danske registre er helt unikke. Blandt andet fordi de kan kobles til CPR-numre, og vi dermed kan følge danskerne fra vugge til grav. Indføres kravet om informeret samtykke, står vi over for nogle praktiske problemstillinger, der ikke er mulige at løse, uden at kvaliteten forringes, lyder det fra lægefaglig vicedirektør hos Kræftens Bekæmpelse, Hans Henrik Storm.

De nye regler indebærer, at kravet om informeret samtykke ved behandling af persondata også vil gælde i forbindelse med videnskabelige formål.

– I dag kan vi på grundlag af sundhedsloven og Datatilsynets vilkår anvende registre til videnskabelig forskning uden samtykke fra patienterne, når disse ikke kontaktes og ikke kan identificeres ud fra de offentliggjorte resultater. Med forslaget ser det ud til, at den mulighed lukkes. Der er dog stadig en lille åbning i forhold til at bruge registrene til videnskabelig forskning i offentlighedens interesse, men det er ikke nærmere defineret, hvad den formulering dækker over. Og hvem skal i praksis bestemme, om en undersøgelse tjener offentlighedens interesse, spørger Hans Henrik Storm. »



– Det vil være en katastrofe for dansk registerforskning, siger lægefaglig vicedirektør Hans Henrik Storm, Kræftens Bekæmpelse, om Europa-Parlamentets forslag om, at der skal indhentes informeret samtykke ved videnskabelig anvendelse af registerdata. (Foto: Kræftens Bekæmpelse)

## TEMA · BIG DATA OG KRÆFTBEHANDLINGEN

- Dertil kan krav om anonymisering af personidentifikationen tidligt i opbygningen af data betyde fejl og forringet kvalitet med deraf følgende tvivl om resultaternes validitet.

Det er dog ikke alle, der deler Kræftens Bekæmpelses bekymring. Tidligere medlem af Europa-Parlamentet og formand for European Privacy Association, Karin Riis-Jørgensen foreslår, at man sikrer patienternes rettigheder med hjælp fra de praktiserende læger:



– For mig er privatlivets fred den glemte menneskerettighed, siger Karin Riis-Jørgensen, som er formand for European Privacy Association og tidligere EU-parlamentsmedlem for Venstre. (Foto: Jonas Pryner Andersen, Polfoto)

– Et demokratisk samfund er kendetegnet ved, at der er nogle fundamentale principper, man ikke overtræder, og for mig er privatlivets fred den glemte menneskerettighed. Derfor synes jeg, det er dybt problematisk, at andre kan sjakre med oplysninger om vores helbred, uden at vi ved det. Vi må få lægerne til at informere om muligheden for at give samtykke. Det gør man i Italien, så det kan man vel også gøre i Danmark.

Den løsning, mener Hans Henrik Storm dog ikke, er farbar.

– Når patienten giver sit samtykke, vil det ifølge jurister kun være gyldigt i et vist tidsrum; nogle måneder eller et par år. Ønsker man at lave forskning, der tager udgangspunkt i registre, der går langt tilbage i tiden, vil man derfor skulle indhente tilladelser fra alle registrerede på ny. Det vil eksempelvis gøre det umuligt at måle effekten af cancerscreening over tid, forklarer han.

– Alternativt kan man, som i Tyskland, lave registerforskning under forudsætning af kryptering. Den foregår i selve registreringsprocessen. En tysk undersøgelse har dog vist, at krypteringen har en fejlprocent på 3 procent, når der kobles mellem to registre. Hver gang vi kobler til et nyt register, akkumuleres fejlprocenten. Spørgsmålet er, om vi så overhovedet kan være bekendt at publicere vore resultater? Derfor skal arbejdet med fuld identifikation foregå under de vilkår og den kontrol, relevante myndigheder som Datatilsynet udstikker.

### Dansk håndbremse

Uddannelses- og Forskningsministeriet har i februar 2014 i samarbejde med Justitsministeriet og Sundhedsministeriet udarbejdet et såkaldt holdningspapir om Europa-Parlamentets forslag. Papiret tydeliggør de negative konsekvenser af et krav om informeret samtykke i forbindelse med behandling af persondata til videnskabelige formål. Ifølge uddannelses- og forskningsminister, Sofie Carsten Nielsen, vil kravet om informeret samtykke, uanset hvordan det gives, have en negativ indvirkning på kvaliteten af de danske registre.

– Erfaringen er, at krav om informeret samtykke medfører en stor risiko for bias i forskningen. Det vil sige, at der ikke kan udføres forskning på et repræsentativt udsnit af befolkningen. Dette medfører i sidste ende, at forskningsresultaterne ikke har den validitet og kvalitet, der kræves, for at resultaterne kan bidrage til f.eks. en forbedret patientbehandling og til udvikling af ny og bedre medicin, siger Sofie Carsten Nielsen. Ministeren mener, at de nye regler kan få konsekvenser for Danmarks position som forskningsland og, i sidste ende, for patientbehandlingen.

– Registerforskning er en international styrkeposition for Danmark, og det system, vi har i dag, er med til at sikre, at vi har forskning af en høj kvalitet,



– Det system, vi har i dag, er med til at sikre, at vi har forskning af en høj kvalitet, der kan komme hele samfundet til gode, siger uddannelses- og forskningsminister, Sofie Carsten Nielsen (RV). (Foto: Forsknings- og Erhvervsministeriet)

### Nye EU-regler om databeskyttelse

- I januar 2012 fremsatte EU-kommissionen et forslag om nye regler for databeskyttelse.
- Europa-Parlamentet har i marts 2014 udarbejdet et ændringsforslag, der indeholder et grundlæggende krav om forudgående samtykke, også når det gælder behandling af persondata til videnskabelige for mål – dog med en åbning for, at forskning inden for sundhedsområdet undtages.
- Ministerrådet har endnu ikke fastlagt sin endelige holdning, og medlemslandene drøfter løbende forslaget.

Kilde: Uddannelses- og Forskningsministeriet

der kan komme hele samfundet til gode. Vi skal bevare det system og i stedet fokusere på, at forskningen til enhver tid skal kunne udføres på smidige og rimelige vilkår og under iagttagelse af de til enhver tid nødvendige sikkerhedsforanstaltninger, siger Sofie Carsten Nielsen

Holdningen bakkes op af de fleste af Folketingets partier. Men hos Dansk Folkeparti er man skeptisk over for den linje, regeringen har lagt. Her mener man, at de nye regler understøtter nogle helt principielle rettigheder.

– Skal man bruge personhenførbare data til forskning eller andet, skal patienten først have givet informeret samtykke. Det er mine oplysninger, der står i min journal. Og det er mig, der bestemmer over dem. Når man bruger oplysningerne uden patientens viden, undergraver man tilliden mellem patient og læge, siger sundhedsordfører for partiet, Liselott Blixt.



– Når man bruger registeroplysningerne uden patientens viden, undergraver man tilliden mellem patient og læge, siger sundhedsordfører for Dansk Folkeparti, Liselott Blixt. (Eget foto)

# RNA-terapi – en ny klasse af kræftlægemidler?

Med opkøbet af det danske biotekselvskab Santaris Pharma i efteråret 2014, har Roche sat turbo på en helt ny måde at tænke lægemidler på, nemlig RNA-terapi. Perspektiv & debat har besøgt det succesrige biotekselvskab, som i forbindelse med opkøbet har skiftet navn til "Roche Innovation Center Copenhagen".

– RNA-terapi er klassens nye dreng, når vi taler lægemidler. Hidtil har man haft fokus på store og små molekyler som for eksempel antistoffer og enzymer, når der udvikles lægemidler. RNA-terapi er en anden måde at tænke lægemiddeludvikling på, som vil munde ud i en helt ny klasse af lægemidler inden for målrettet medicin, fortæller Henrik Ørum, direktør i Roche Innovation Center Copenhagen.

– De fleste af de lægemidler vi kender, så som små molekyler og antistoffer, er rettet mod proteiner der enten er overudtrykt eller muterede og giver anledning til sygdom. Den tilgang har en række begrænsninger. Antistoffer har svært ved at trænge ind i cellen og kan derfor hovedsagelig kun anvendes mod sygdomsfremkaldende proteiner, der enten sidder på cellernes overflader eller findes udenfor cellerne, som for eksempel i blodet. Små molekyler, derimod, kan godt trænge ind i cellerne, men de har erfaringsmæssigt svært ved at adressere proteiner, der virker gennem interaktioner med andre proteiner eller cellens nukleinsyrer (DNA og RNA). RNA-terapi intervenserer et skridt tidligere – før proteinet overhovedet er lavet. Det eliminerer simpelthen det specifikke RNA-molekyle som koder for sygdomsfremkaldende proteiner, forklarer han.

## Målrettet lægemiddeludvikling

– RNA-terapi er rettet mod det såkaldte messengerRNA (mRNA), som oversætter den genetiske kode til et funktionelt protein. Det er her, vi intervenserer med meget små syntetiske DNA-stykker, kaldet oligonukleotider, som binder sig til mRNA og forhindrer det i at producere proteinet. Det er smart.

Og det, som er rigtig smart, er, at vi kender reglerne for interaktionen mellem mRNA'et og oligonukleotidet. Det er nemlig de såkaldte "baseparings-regler", som James Watson og Francis Crick fik nobelprisen for at opdage i 1962. Hvis man kender det gen, der bliver fejludtrykt og dermed giver anledning til et protein, der forårsager en sygdom, så kender vi også mRNA'ets basesammensætning, og så kan vi på computeren designe oligonukleotiderne til at binde til mRNA'et, siger Henrik Ørum.

Rent praktisk producerer Henrik Ørum og hans kolleger et bibliotek på 500-1000 forskellige oligonukleotider, som alle er målrettet det mRNA, der koder for det sygdomsfremkaldende protein. Derefter screenes de for specificitet; for hvor potent og effektivt stoffet er, og om det er sikkert.

– Det er en screeningsproces, men en meget specifik en af slagsen, fordi vi fra starten ved, at alle oligonukleotiderne i biblioteket har evnen til at binde til target mRNA'et. Så sammenlignet med for eksempel små molekyler, hvor reglerne for bindingen til det sygdomsfremkaldende protein ikke kendes, og hvor det derfor er nødvendigt at screene kæmpestore biblioteker for at finde potentielle lægemiddelkandidater, er det her meget mere målrettet. Det gør screeningen langt hurtigere og mere effektiv – og da oligonukleotiderne godt kan komme ind i celler, åbner vi potentielt for at kunne ramme alle typer af targets, og dermed for udviklingen af nye behandlinger mod en lang række sygdomme der i dag er svære eller umulige at behandle, forklarer Henrik Ørum.

Og det er her, den virkelige "game changer" ligger gemt. »





*– Med baggrund i en dansk opfindelse, har vi tilført det RNA-terapeutiske felt en helt ny kemi, som man har ledt efter i de sidste 20 år. Sådan beskriver Henrik Ørum, direktør i Roche Innovation Center Copenhagen, den RNA-teknologi, som han og hans kolleger benytter i udviklingen af en række nye potentielle kræftlægemidler.*

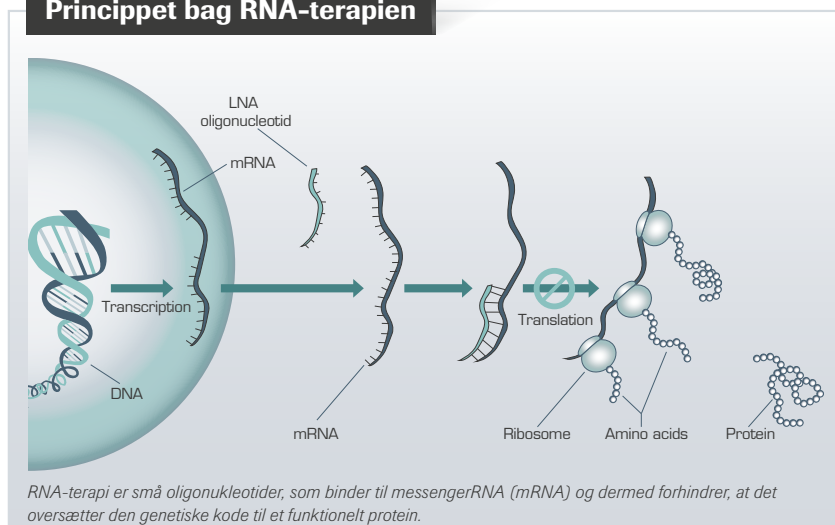


### Small is beautiful

– Udover at oligonukleotidet skal være så lille, at det kan komme ind i cellen, er det altafgørende, at det er stabilt og har en vedvarende stærk binding til mRNA. Mange har gennem årene forsøgt at udvikle nye kemier, der kunne stabilisere oligonukleotiderne og øge deres evne til at binde til mRNA, men resultaterne har i det store hele været nedslående. Og i de tilfælde hvor det

lykkedes at forbedre en egenskab skete det ofte på bekostning af andre nødvendige egenskaber. Vi har tilføjet feltet en helt ny kemi, som populært sagt låser strukturen af oligonukleotidet, og dermed gør selv små oligonukleotider langt bedre til at binde til mRNA end tidligere kemier og samtidigt mere stabilt. Den nye kemi, kaldet Locked Nucleic Acid (LNA), er opfundet af professor Jesper Wengel fra Syddansk Universitet, og repræsenterer intet mindre en et kvantespring i udviklingen af effektive RNA-lægemidler.

### Princippet bag RNA-terapien



I eksperimentelt regi i laboratoriet har Henrik Ørum og hans kolleger gennem årene slået 40-50 gener ud, og syv molekyler er afprøvet i klinikken. Det er blandt andet inden for områder som kræft, infektionssygdomme og metaboliske sygdomme.

– Fra vi starter et nyt lægemiddeludviklingsprojekt og til vi har identificeret en eller flere effektive udviklingskandidater, går der typisk 12-18 måneder. Herefter overtager Roches lægemiddelsudviklingsenhed i Basel det videre arbejde med den detaljerede karakterisering af udviklingskandidaternes sikkerhed og – såfremt de klarer sig igennem – de efterfølgende kliniske afprøvninger i mennesker af den kandidat, man tror mest på.

### HIF-1 alfa – nyt mål for kræftbehandling

Et af de mest interessante targets for udviklingen af en ny type kræftbehandling, Roche Innovation Center Copenhagen har undersøgt, er proteinet HIF-1 alfa.

– HIF-1 alfa proteinet spiller en central rolle i det cellulære og systemiske respons på iltmangel (hypoxi). Under hypoxiske forhold, som er udtalt i solide tumorer, tænder HIF-1 alfa for en lang række gener, der sætter kræftcellerne i stand til at overleve i det iltfattige miljø, metastasere og udvikle resistens mod kemoterapi.

– Så hvis vi kan lukke effektivt ned for HIF-1 alfa, vil vi have et interessant nyt lægemiddel, der potentielt kan indgå i behandlingen af en lang række forskellige kræfttyper. LNA-oligonukleotidet, der er målrettet HIF-1 alfa, har gennemført de præ-kliniske studier og bliver nu afprøvet i et klinisk fase 1 forsøg, hvor det skal vise sig, om det kan nå hen til tumoren og nedregulere HIF-1 alfa. Bagefter skal vi så undersøge, om nedreguleringen også har en reel klinisk effekt, fortæller han.

### Kombinationsbehandling

Ifølge Henrik Ørum vil RNA-terapi aldrig kunne stå alene i behandlingen af kræft. Det er der ingen kræftlægemidler, der kan.

– Kræft er en darwinistisk sygdom. Hvis du angriber ét sted fra, finder den bare en anden måde at overleve på. Så derfor vil RNA-terapi skulle gives i kombination med et eller flere andre lægemidler, så kræftcellen angribes på flere forskellige måder og dermed overmandes. Alle kræftceller – uanset kræfttype – udnytter en eller flere af mindst otte grundlæggende mekanismer for at udvikle sig og metastasere. I takt med at vi har lært de mekanismer at kende, har vi også lært de targets at kende, der styrer dem, og dermed fået mulighed for bedre at udvikle lægemidler, der effektivt kan forhindre kræftcellen i at omgå behandlingen, lyder forklaringen.

### Fremtidens RNA-kræfterapi

For Henrik Ørum er det ikke det at finde et LNA-oligonukleotid, der kan slå et givent target ud, der er den største barriere.

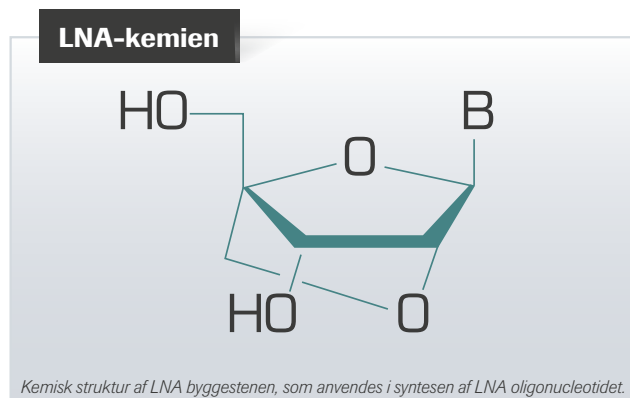
– Det ved vi, at vi kan. Udfordringen er at få lægemidlet det rigtige sted hen. Så vi er i fuld gang med at videreudvikle vores platform, så vi kan styre, hvor LNA-

lægemidlet bevæger sig hen i patienten. Det gør vi ved at sætte et molekyle på oligonukleotidet, målrettet en receptor i det væv, vi gerne vil ramme. Vi har allerede demonstreret, at princippet virker i relation til at få LNA-oligonukleotider til at ramme targets i leveren, og vi arbejder nu på at videreudvikle princippet, så vi også kan dirigere oligonukleotiderne til andre væv. Men der er store krav til en sådan receptor. Den skal være selektivt udtrykt i det væv, oligonukleotidet skal ramme, og den skal internalisere, så oligonukleotidet kommer ind i cellen. Og når vi taler kræftsygdomme, skal receptoren være nødvendig for kræftcellens overlevelse, så den ikke bare kan undvige behandlingen ved at smide receptoren, forklarer Henrik Ørum, som er overbevist om, at det kan lade sig gøre.

### Turbo på udviklingen

Det, der startede som et lille biotekstelskab i 2003, har med Roches opkøb nu fået en fuld fødekæde fra ide- og teknologiudvikling til identifikation af nye lægemidler, kliniske afprøvninger, og – hvis alt går godt – salg og markedsføring af de nye lægemidler.

Vi startede denne virksomhed med en drøm om at skabe en banebrydende ny terapeutisk teknologi. En helt ny måde at tænke medicin på, der ville sætte os i stand til nå en lang række targets, man ikke før har kunnet nå, og dermed åbne op for behandling af sygdomme der i dag er svære eller umulige at behandle. Vi tror på, at om fem til ti år vil folk kigge tilbage og sige, at der foregik noget betydningsfuldt i Hørsholm. Indtil i dag på et sparebudget, men med Roches investering er der sat turbo på udviklingen. Det er som at skifte fra en Skoda til en Ferrari. Så vi er meget begejstrede. Nu kan vi komme frem til målstregen meget hurtigere, slutter Henrik Ørum.



## PORTRÆT AF EN ILDSJÆL

### TVÆRFAGLIGT SAMARBEJDE I SILKEBORG

# – Vi deler både succeserne og fiaskoerne

Regionshospitalet i Silkeborg er et udviklingshospital og blandt pionererne i udviklingen af et udredningstilbud til patienter med uspecifikke symptomer på kræft. Funktionen er integreret i Diagnostisk Center, som har samlet de ni medicinske specialer og radiologien under én hat – og som er blevet international rollemodel for, hvordan man optimerer udredningen af akutte medicinske patienter.

Succesen har for længst fået fodfæste på Diagnostisk Center på Regionshospitalet i Silkeborg.

– Vi har mærket meget stor interesse for, hvad der nu ofte omtales som "Silkeborg-modellen" – både fra andre regioner i Danmark og fra udlandet, og herunder særligt Sverige og Norge, fortæller ledende overlæge Ulrich Fredberg.

Blandt de mange besøgende har også været statsminister Helle Thorning-Schmidt, som blev så inspireret, at hun i Folketingets åbningstale i 2012 omtalte centeret som et eksempel til efterfølgelse andre steder i landet.

Perspektiv & debat er også taget på besøg, fordi vi for et års tid siden fik et tip fra en centralt placeret person i kræftbehandlingen om et emne til vores artikelserie om ildsjælene i den danske kræftbehandling: "Det ville være oplagt at portrættere Ulrich Fredberg og hans enestående arbejde med at udvikle konceptet for hurtig udredning af patienter med uspecifikke symptomer på kræft". Da den seneste finanslovsaftale udnævner behovet for tidligere diagnosticering af kræft som særligt indsatsområde, var aktualiteten af et besøg på centeret også på plads.

– I kølvandet på pakkeforløbsreformen i 2007 fik man øjnene op for, at kun omkring halvdelen af de patienter, for hvem der blev rejst mistanke om kræft, passede ind i et af de specifikke pakkeforløb, fortæller Ulrich Fredberg om etableringen af tilbuddet om hurtig udredning af patienter med uspecifikke

symptomer, som kan være kræft. Funktionen startede i 2008 og har siden været med til at bane vej for det pakkeforløb, som Sundhedsstyrelsen indførte i hele landet for de såkaldte okkulte kræfttilfælde fra 2012-2013

Det vender vi tilbage til – først skal vi rundt om, hvad det er, der har skabt international bevågenhed om Silkeborg-modellen.

#### Tværfagligt samarbejde uden ventetid

– Det unikke, og grundlaget for succesen, er det tværfaglige samarbejde, som er udviklet siden 2007, og som fra 2011 er udmøntet i en fusion af alle de medicinske specialer og radiologien i Diagnostisk Center, siger Ulrich Fredberg.

– Vi sidder omkring det samme bord og skal ikke længere bruge tid på at henvise til hinanden. Alle er repræsenteret ved de daglige konferencer, som finder "nu og her"-løsninger på alle problemer og udfordringer. Vi plejer at sige, at vi er fælles om både succeser og fiaskoer, og det er fantastisk motiverende for samarbejdet, understøtter Ulrich Fredberg.

Fusionen med radiologerne har givet et helt specielt fagligt løft – og ikke kun, fordi der ikke længere skal henvises til en anden afdeling, når der er behov for et røntgenbillede eller en CT-scanning.

– Røntgenlægerne er simpelthen kommet ud af mørket og er blevet klinikere. De kigger ikke længere kun på billeder, men ordinerer selv supplerende undersøgelser og tjekker for eksempel også blodprøver, og meget ofte er det dem, »

## *Røntgenlægerne er kommet ud af mørket og er blevet klinikere.*



– Det mest unikke er det tværfaglige samarbejde, som er udviklet siden 2007, og som fra 2011 er udmøntet i en fusion af alle de medicinske specialer og radiologien i Diagnostisk Center, siger ledende overlæge Ulrich Fredberg. (Foto: Regionshospitalet Silkeborg)



der rejser mistanke om en specifik diagnose og visiterer til videre udredning med henblik på at få stillet diagnosen så hurtigt som muligt – gerne samme dag. Det er en helt ny måde for radiologer at arbejde på, og det modtog de en europæisk pris for i 2013, fortæller Ulrich Fredberg.

### Mistanke om kræft

Da Region Midtjylland i 2007 udnævnte Silkeborg hospital til udviklingshospital, var det blandt andet med det formål at skabe særlige rammer for at supportere de praktiserende læger med en accelereret udredning og diagnostik. Det førte i 2008 til etablering af "Diagnostisk Pakkeforløb for patienter med uspecifikke symptomer på alvorlig sygdom, der kunne være kræft".

– Pakken blev lavet til de praktiserende læger, som kan henvise patienter med ukarakteristiske symptomer til vores røntgenafdeling og med dags varsel få lavet røntgen af thorax eller ultralydsscanning af øvre og nedre abdomen, suppleret med en række blodprøver, fortæller overlæge Vera Haahr, som i de sidste tre år har været daglig leder af afdelingen for pakkeforløbet til patienter med uspecifikke symptomer på kræft.

– Svarene går til egen læge, med mindre man på røntgen- eller ultralydsscanningsbillederne kan se, at der er noget, der kræver nærmere udredning med for eksempel en CT-scanning. Radiologerne vil da informere patienten, der så får foretaget CT-scanningen samme dag. Den kan afsløre, om der for eksempel er en tumor, der kan medføre visitering til et specifikt kræftpakkeforløb, som radiologerne selv foretager samme dag efter at have informeret patienten. Men Diagnostisk Centers opgave stopper ikke her, fortæller Vera Haahr.

– De patienter, der har fået lavet en CT-scanning, og som røntgenlægerne ikke har kunnet henvise direkte til et kræftspecifikt pakkeforløb eller anden specialistbehandling, kommer op til os. Vi tager herefter stilling til, hvad der skal iværksættes af yderligere udredning for at få stillet en diagnose, så patienten kan komme videre i et relevant behandlingsforløb. Vi stopper altså ikke med et ja-nej til kræft. Et nej betyder selvfølgelig, at kræftpakken bliver lukket, men alle patienterne bliver fulgt til dørs, indtil der er stillet en diagnose, siger Vera Haahr, som understreger, at alle udredningsforløb gennemføres ambulant uden indlæggelse.

– Alle supplerende undersøgelser foregår uden visitering. Der er afsat tid på forhånd på de øvrige afdelinger, og derfor kan vi selv gå ind og booke plads de



– Vi følger også alle de patienter, som får kræftmistanken afkræftet, helt til dørs, indtil der er stillet en diagnose, siger overlæge Vera Haahr.  
(Foto: Regionshospitalet Silkeborg)

### Modvind og medvind

– I de tre år jeg har været på Diagnostisk Center, har der været fuld opbakning til vores arbejde, men der sidder da en ildsjæl ved siden af mig, som har måttet tage sine eksterne kampe for at få udviklet centeret til det, det er i dag, lyder det fra Vera Haahr.

– Oprindeligt var hensigten, da vi etablerede udredningstilbuddet til de okkulte kræfttilfælde i 2008, at hele regionen skulle være vores optageområde, så man kunne samle erfaringerne her. Men det var ikke uden sværds slag at få en del af de øvrige sygehuse til at give slip på patienterne, og derfor besluttede regionen senere, at der skulle etableres tilsvarende funktioner på andre hospitaler, fortæller Ulrich Fredberg.

– Men vi har fået ansvaret for den fælles regionale kliniske databasefunktion, som på længere sigt skal anvendes til forskning og til at dokumentere og kvalitetsudvikle funktionen, tilføjer han.



relevante steder efter fast-track princippet, dvs. fra time til time eller fra dag til dag, supplerer hun.

### Utraditionelt teamwork

Også i Vera Haahrs afdeling er tværfagligheden sat i højsædet.

– Man kan ringe patienterne ind til os med dags varsel. Det første, patienten møder hos os, er en forløbskoordinator, som enten kan være en sygeplejerske eller en lægesekretær. De arbejder helt sideordnet og sørger for at få skrevet journal og udført de bestillinger, som jeg eller en af mine lægekolleger sætter i værk, siger Vera Haahr.

Den tværfaglige arbejdsform på afdelingen betyder også, at afdelingen kan fungere uden en afdelingssygeplejerske.

– Jeg tager mig for eksempel af de personaleledelsesopgaver, der andre steder bliver varetaget af en afdelingssygeplejerske. Den tværfaglige arbejdsmetode er mulig, fordi vi er et lille team, og jeg er sikker på, at den har stor betydning for det gode arbejdsklima på afdelingen, siger Vera Haahr.

### Én ud af ti

Vera Haahrs afdeling modtager årligt omkring 600 patienter med uspecifikke symptomer på kræft, hvoraf 10-15 procent ender med en kræftdiagnose.

– Den procent er lavere i Silkeborg end andre steder i landet, og det ser jeg som et udtryk for, at det er lykkedes at få en rigtig god dialog med de praktiserende læger. De har forstået, at de skal henvise til os på den mindste tvivl eller mistanke, og at de i øvrigt altid kan ringe og vende en problemstilling, siger Vera Haahr.

– Vi skal huske på, at det ikke er et kvalitetskriterium at have en høj hitrate for denne patientgruppe, for det er udtryk for, at alt for få patienter bliver henvist. Optimalt set skal vi måske under 10 procent, hvis pakken effektivt skal bidrage til at sikre danske kræftpatienter en tidligere diagnose og dermed en bedre prognose, tilføjer Ulrich Fredberg.

Meget apropos har Vera Haahr og Ulrich Fredberg et bud på, hvordan man mest hensigtsmæssigt kan bruge de 1,1 mia. kr., som er sat af i Finanslovsaftalen 2015 til at sikre en tidligere diagnosticering af kræftpatienter i Danmark.

– Vi har over en årrække set en tendens til, at man har villet have de praktiserende læger til at være mere tilbageholdende med at sende patienter ind i sygehusvæsenet. Der skal vi tænke helt anderledes og tilbyde de praktiserende læger et meget højere serviceniveau, så de kan få løst deres problemer på et meget tidligere stadie i patientforløbene, siger Vera Haahr.

– Det handler netop om at få etableret klinikker på sygehusene efter ja-nej princippet, hvor de praktiserende læger hurtigt kan sende deres patienter ind og få be- eller afkræftet en mistanke – f.eks. i form af kikkertundersøgelser, gynækologiske undersøgelser, ultralydsscanninger, afklaring af ledsmerter, ultralydsundersøgelse af hjertet etc. Det vil med en relativt lille indsats på hospitalet kunne spare lægen for en masse overvejelser, reducere henvisninger til omfattende pakkeforløb, spare ressourcer, forkorte udredningsforløbene – og allervigtigst formodentlig også give patienterne nogle længere og bedre liv, siger Ulrich Fredberg.

### Diagnostisk Center Silkeborg

Ledende overlæge Ulrich Fredberg er tilfreds med den udvikling, som Diagnostisk Center har gennemgået siden regionshospitalet i Silkeborg i 2007 blev udnævnt til, hvad regionsrådsformand og formand for Danske Regioner Bent Hansen omtalte som, et "Center of Excellence, der kan udfordre vanetænkningen og udvikle nye patientforløb". Milepæle i historikken er:

2007: Regionshospitalet Silkeborg etableres som udviklingshospital.

2008: Akutambulatoriet etablerer pakkeforløb for patienter med okkult kræft som et udredningstilbud til de praktiserende læger.

2011: Medicinsk og Radiologisk afdeling fusioneres i Diagnostisk Center i forbindelse med en omstillingsplan i regionen, der også samler regionshospitalerne i Silkeborg, Hammel, Viborg og Skive med en fælles ledelse i Hospitalsenhed Midt.

2013: Diagnostisk Center bliver udnævnt til Universitetsklinik i Innovative Patientforløb, og Silkeborg Sygehus bliver af Dagens Medicin kåret til landets bedste mindre hospital.


 Det mener jeg!


# Og det var Danmark – olé olé olé!

Af professor, overlæge Michael Borre, formand for DMCG.dk

Vi har som danskere vænnet os til at være overvåget fra vugge til grav og har samtidigt været forvænt med adgang til sundhedsdata i suveræn verdensklasse. En position, som vi ved dørtærsklen til Big data tidsalderen, paradoksalt nok selv er ved at sætte over styr.

Small data i form af journalarkæologi har været – og vil fortsat være – et vigtigt redskab i datavalidering og kvalitetssikring af den individuelle patientbehandling. Imidlertid kaster Se & Hør-skandalen lange – og tiltagende restriktive – skygger over fortolkningen af lovgivningen på patient- og datasikkerhedsområdet. Mens de helt nye opfølgingsprogrammer inden for kræftområdet baseres på omfattende datatræk, forhindrer lovgivningen paradoksalt nok en tilsvarende dataadgang henover de regionsgrænser, som patienterne så naturligt krydser.

Håndtering af sundhedsdata skal selvfølgelig tilgodes patienternes sikkerhed, men et ufravigeligt krav om signeret patientsamtykke udgør i denne sammenhæng et misforstået patienthensyn. Det er ikke mindst i patienternes interesse, at behandlingsmuligheder og kvaliteten heraf sikres, og i den sammenhæng er kvalitetssikring og forskning at betragte som to alen af samme stykke.

I regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP) vil DMCG'ernes kvalitets- og forskningsdatabaser i fremtiden kunne booste de centrale registre med kliniske detail-data – og vil med Statens Serum Instituts håndslag om samkøring af data fra de biokemiske, mikrobiologiske og billeddiagnostiske registre lægge nye dimensioner hertil.

De potentielt mange fordele ved overgangen til Den Nationale Kliniske Kræftdatabases standardiserede platform (DNKK) er afhængige af kvaliteten af bl.a. Sundhedsstyrelsens Landspatientregister (LPR), som igen er baseret på, hvad der registreres i den hårdt pressede kliniske hverdag. Forbedrede og mere komplette datasæt bør sikres ved en langt højere prioritering heraf – det gælder såvel ressourcemæssigt, som at de enkelte lægelige specialer udarbejder vejledende kodehåndbøger til sikring af en konsekvent registreringspraksis.

De enkelte DMCG-databases historik og performance er yderst forskellig og undergår aktuelt en nødvendig standardisering – ressourcemæssigt desværre med laveste fællesnævner. De unge databaser kan lære meget af de store og erfarne, men tekniske landvindinger gør, at pilen peger begge veje.

Og alt imens vi fordyber os i årsrapporter og læser om svundne tider, ser vi længelsfuldt frem til, at LPR erstattes af indlæggelsesregistrets tidstro data. Med adgang til "data fra i går" bibringes vi givetvis et effektivt nyt klinisk og administrativt styringsredskab, ligesom det samtidigt vil øge forståelsen for vigtigheden af daglig kvalitetsregistrering i det fortravlede kliniske "maskinrum" – en god og sund cirkel.

Endnu går der desværre længe mellem LPRs opdateringer, ligesom ventetider på tilladelser og endelig dataadgang lader hånt om de forløbstider sundhedsvæsnets i øvrigt prioriterer så højt. Endeligt er det i dataopsamlingen vigtigt at indtænke hele patientforløbet, således at de kliniske data dækker hele patientens "rejse" gennem såvel primær-, sekundær- og tertiærsektoren.

Ved porten til Big data og udsigt til udbygning af verdens bedste sundhedsdata risikerer vi, at dansk særstatus på området selvforskyldt langsomt men sikkert sættes over styr. Intentionerne er gode, men alt for meget tages for givet og uigennemtænkte hindringer vinder effektivt indpas.

*Hjemmebanefordelen er åbenlys – undlad dumme benspænd og selvmål!*