

Videnskabelig Leder

Ugeskr Læger 2021;183:V205093

Blodsygdomme – en smeltedigel med rige perspektiver

Ole Weis Bjerrum & Peter Hokland

Ugeskr Læger 2021;183:V205093

Emnet for dette temanummer af Ugeskrift for Læger er hæmatologi, et speciale der med nogle få tusind nye patienter om året ikke fylder meget i forhold til de store folkesygdomme i Danmark. At mange tusind personer så lever med deres sygdomme eller er helbredte, er resultatet af en rivende udvikling inden for diagnostik, behandling og opfølgning, som der gøres rede for i en række meget instruktive bidrag. Diagnoserne omfatter medfødte såvel som – især – erhvervede sygdomme, og godartede såvel som – især – ondartede sygdomme. Resultaterne kommer fra produktive miljøer, fra samarbejde på både nationalt, på nordisk, og internationalt plan med bidrag til såvel grundforskning som klinisk forskning. Kontakten med primærsektoren er en forudsætning for en rationel henvisning, f.eks. af patienter med et eller flere tidvist ikke velforklarede symptomer. Desuden er mange af diagnoserne sjældne og heterogene i manifestation. Udviklingen inden for hæmatologi er således en beretning om samarbejde på mange planer.

Den dybe forståelse for den molekylære baggrund for de beskrevne sygdomme har været et kendetegn for hæmatologien. Man kan med en vis ret hævde, at specialet har været på forkant med den personlige medicin, som det seneste tiår har banket på, og som med al sandsynlighed vil blive udbredt og medføre mere rationelle (og ja, billigere) patientforløb. Forståelsen handler om forskellene mellem raske og syge celler, om relation til andre sygdomme, om hvilke mekanismer, der driver en given sygdom f.eks. i cellernes receptorstatus på overfladen, signaloverførsel til kernen, samt ændringer i metaboliske processer rundt om i cellen. Vi er gået fra erkendelse af enkelte DNA-forandringer, beskrevet successivt over de seneste 60 år, over den første sekventering af et kræftgenom beskrevet ved akut leukæmi i 2008 [1] til anvendelse af fokuserede screens af hundredvis af gener i den enkelte patientsituation, eventuelt en enkelt genmutation i national strategi mhp. tidligere diagnostik. Ja, grundforskning fortjener betydelig støtte, fordi resultaterne er brikker i et puslespil, der lægges over tid.

Disse fremskridt har ført til udvikling af en række lægemidler, hvor hæmatologien kan siges at være isbryderen for andre specialer. Behandlingerne af ondartede blodsygdomme har således udviklet sig fra »gammeldags« kemoterapi, ofte givet i palliativt øjemed og i tabletform, over

kombinationsbehandlinger givet intravenøst med to eller flere præparater af cellehæmmende midler til små molekyler, immunmodulerende midler eller antistoffer, der er målrettede mod virkningen af de genfejl, som viste sig at være årsag til eller at karakterisere den maligne transformation. De nye lægemidler produceres bl.a. ved genteknologi, og de kombineres nu i stigende grad for at opnå additive eller synergistiske effekter. Det opløftende ved dette er, at det sker i helbredende øjemed og kan gives som tablet eller som subkutan injektion, hvilket forenkler behandlingen. Den største effekt af denne udvikling ses ved kronisk myeloid leukæmi, der blev den første ondartede sygdom, som kunne helbredes alene med et targeteret lægemiddel, nemlig tyrosinkinasehæmning af det autonome enzym, som bestemmer sygdommens udvikling. Fra at være en sygdom, der kun kunne helbredes med en allogen knoglemarvstransplantation, er det nu en sygdom, hvor patienterne kan se frem til en uforkortet livslængde og behandles i ambulante forløb, ofte i form af telefonkonsultationer. Det kan man da kalde fremskridt!

Myelomatose er et andet eksempel på en sygdom, som nu ofte kaldes for en »kronisk kræftform«. Fra kemoterapi, over autolog stamcelletransplantation bevæger vi os, som omtalt i et af bidragene, støt mod kemoterapifri behandling, dog (endnu) uden den eklatante overlevelseshæmning som ved kronisk myeloid leukæmi, men med markant bedre overlevelse. Kemofri behandling med længere overlevelse uden sygdomsaktivitet, men ikke uden risiko for bivirkninger, vinder også frem som tillæg til eller efter kemoterapi ved malignt lymfom og kronisk lymfatisk leukæmi.

Fluen i suppen i denne forbindelse er akut myeloid leukæmi, ofte kaldet hæmatologiens signatur sygdom, hvor flerstofskemoterapi stadig er hovedhjørnesten i behandlingen på trods af, at vor viden om sygdommens – mange – genfejl er stor. Her har de fleste målrettede lægemidler desværre skuffet, men f.eks. venetoclax (en hæmmer af den antiapoptose, som holder mange former for kræft i gang) kan være et gennembrud.

Behandlingen af godartede sygdomme baseres på samme måde på nøje kendskab til sygdomsudvikling, hvilket også giver mulighed for genetisk vejledning i familien ved arvelige tilstande, hvoraf nogle forekommer i Danmark pga. migration globalt. Som et eksempel på ændring af behandlingsmønstre kan nævnes splenektomi, som fortsat anvendes ved autoimmun trombocytopeni, og som er et skoleeksempel på det tætte samarbejde mellem næsten samtlige kliniske og diagnostiske specialafdelinger på et hospital. Her har udviklingen af nye trombocytstimulerende lægemidler imidlertid åbnet dørene for målrettede behandlinger. Så også ved godartede sygdomme er paradigmeskifter indvarslet af genteknologi. Huskes skal det dog, at anvendelse af en sådan »ny, dyr« medicin forudsætter en solid sundhedsøkonomi, hvilket ses af en nyligt publiceret sammenligning af behandlingsvalg ved denne sygdom i lavindkomst- versus højindkomstlande [2].

For både ondartede som godartede blodsygdomme er den seneste udvikling anvendelse af genteknik in vitro. Således er det blevet muligt at omprogrammere autologe T-lymfocytter (CAR-T), der efter reinfusion kan helbrede ellers behandlingsresistente, ondartede blodsygdomme. Et andet banebrydende eksempel er udbedring af den manglende funktion ved hæmoglobinopati ved

genterapi. Samlet afspejler artiklerne en dramatiske ændring i terapeutisk tilgang: fra symptomlindring til sygdomskontrol med øget livskvalitet efter behandling. Overlevelse er ikke mere den eneste effektparameter.

Den kliniske forskning er en naturlig opgave på alle hæmatologiske afdelinger, men den kræver ressourcer – læger, sygeplejersker og specialuddannet personale, tid til ekstra information og rapportering. Udviklingen af ny behandling kræver dokumentation for godkendelse [3], hvor vejen går gennem Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA). Værdien af en sådan centraliseret procedure er for nylig vist ved godkendelse af vacciner mod og behandling af COVID-19, men kravet om dokumentation af ny behandling er betydeligt og opfattes som en belastning, der truer klinisk forskning [4]. Ressourceforbruget afspejles også i prisen på meget medicin, der er udviklet i de seneste 20 år. Det er en ringe trøst, at indførelse af ækvipotente kopipræparater, f.eks. af den omtalte tyrosinkinase har reduceret prisen med 50%, for (heldigvis, kan man sige) kommer der hele tiden nye, men faktisk dyre præparater til, f.eks. de omtalte CAR-T-celler. Omkostningernes himmelflugt kan kun standses i et samarbejde mellem alle interessenter: kontakterne er der, men det tager tid og afvejning. Dokumentation og godkendelse i EMA er ikke ensbetydende med indførelse af behandling i Danmark ved benign som malign sygdom, som omtalt i temanummeret.

Hvor efterlader alt dette patienterne? Konfrontationen med en alvorlig blodsygdom er stadig svær, for den enkelte og hele familien, fordi sygdommens manifestation er voldsom fra begyndelsen og bliver langvarig, også livslang. Centralt er information ved en fast kontaktlæge om prognosen, hvor helbredelse er forbundet med en specifik diagnose og især eventuelt anden samtidig sygdom, der påvirker behandlingsvalget, forventningerne til forløbet, deltagelse i klinisk kontrollerede forsøg og bivirkninger. Personlige konsekvenser er alle elementer i det individuelle forløb. Hvad angår sidstnævnte er det en meget positiv udvikling, selv for aggressive sygdomme, at patientinddragende behandling i eget hjem under tæt kontakt er indført [5].

Så alt i alt store fremskridt, men en forventning om, at genkontrol, livskvalitet og ressourcer fortsat kan føre til bedre resultater.

God læselyst.

Korrespondance *Ole Weis Bjerrum*, Lægemiddelstyrelsen og Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital. E-mail: ole.weis.bjerrum@rsyd.dk. *Peter Hokland*, Institut for Klinisk Medicin, Health, Aarhus Universitet. E-mail: phokland@clin.au.dk.

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med lederen på ugeskriftet.dk

REFERENCER

1. Ley TJ, Mardis ER, Wilson RK. DNA sequencing of a cytogenetically normal acute myeloid leukaemia genome. *Nature* 2008;456:66-72.

2. Cooper N, Bird R, Chinthammitr Y et al. How I treat immune thrombocytopenia – a global view. *Br J Haematol* 2021;193:1076-86.
3. Ainsworth MA, Sarac SB. Krav til dokumentation ved godkendelse af nye lægemidler. *Ugeskrift for Læger* 2019;181:V10180678.
4. Gribben J, Macintyre E, Sonneveld P et al. Reducing bureaucracy in clinical research: a call for action. *Hemasphere* 2020;4:e52.
5. Jepsen LØ, Friis LS, Hoybye MT et al. Rehabilitation during intensive treatment of acute leukaemia including allogenic stem cell transplantation: a qualitative study of patient experiences. *BMJ Open* 2019;9:e029470.