

Et perfekt match

Af Henning Due, *journalist*

Regeringen og danske regioner vil **satse millioner på udviklingen af personlig medicin** til behandling af alt fra kræftpatienter til depressionsramte. Men skræddersyet, genbaseret behandling, der rammer plet første gang hos patienten, er foreløbigt ren drømmetænkning, vurderer flere forskere

Hver dag træder tusindvis af danskere ind ad døren til deres læge og forlader lokalet igen nogle minutter senere med en henvisning eller en recept i hånden.

Det gør de i håbet om, at den halsbetændelse, depression eller tandsmerte, som de går og kæmper med, forsvinder, når medicinen eller behandlingen begynder at virke.

Men det sker langt fra hver gang.

Ifølge Danske Regioner har tæt på fire ud af ti depressionspatienter ikke gavn af den medicin, de får, mens samme historie gælder for én ud af fire kræftpatienter.

Tallene stammer fra en undersøgelse fra de amerikanske lægemiddelmyndigheder, FDA, og selvom der ikke findes tilsvarende undersøgelser af danske patienter, kræver det ikke en regnemaskine at nå frem til, at besparelserne ved en mere effektiv medicin på få år kunne tælles i milliarder af kroner.

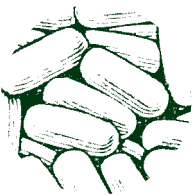
I 2015 lå de samlede offentlige medicinudgifter i Danmark på cirka 13,6 milliarder kroner ifølge en opgørelse fra Danske Regioner, og med den slags tal er der ikke noget at sige til, at regeringen og regionerne, som er ansvarlige for driften af sundhedsvæsenet, har forelsket sig i ideen om skræddersyet medicin, der rammer plet første gang.

I december 2016 lancerede sundhedsminister Ellen Trane Nørby (V) en national strategi for personlig medicin og annoncerede, at regeringen og landets regioner vil bruge 100 millioner kroner over de kommende fire år på at bane vejen for udbredelsen af personlig medicin i den danske sundhedssektor.

Pengene skal blandt andet bruges på et Nationalt Genom Center, oplyser Sundhedsministeriet i en pressemeddelelse, hvori Danske Regioners formand, Bent Hansen, slår fast, at "der kan blive tale om et paradigmeskifte, som giver patienterne langt mere gavn af behandlingen i fremtiden".

Tanken er besnærende og bygger på antagelsen, at biomedicinske forskere lykkes med at identificere specifikke gener, som er med til at udløse alt fra kræft og blodpropper til psykiske lidelser som skizofreni og depression.

Perspektivet er ifølge et strategipapir fra regeringen og Danske Regioner, at "personlig medicin kan minimere uvirksom behandling af en lang række sygdomme - bl.a. ved at analysere patienters gener og bruge arvemassen til at stille mere præcise diagnoser og sikre mere effektive behandlinger".



Især kræftpatienter og patienter med psykiske lidelser kan glæde sig til en mere effektiv behandling inden længe, fremgår det af strategipapiret.

"Psykiatrien har gennem de sidste otte år oplevet kvantespring i forståelsen af de arvelige årsager til psykiske lidelser. Med genetikens anvendelse er der også for psykiatriske lidelser en udvikling af lægemidler rettet mod sygdommenes årsager snarere end mod symptomerne", står der i strategipapiret.

KRITISKE PROFESSORER

Men sådan kan man ikke udlægge udviklingen inden for forskningsfeltet, mener en række udenlandske forskere med medicinsk og psykologisk baggrund:

- Foreløbigt findes der lidt evidens for, at personlig behandling rent faktisk vil føre til bedre behandlingsresultater, siger Pim Cuijpers, professor i klinisk psykologi ved Vrije Universiteit i Amsterdam.

Samme konklusion når et canadisk baseret forskerhold frem til:

"Foreløbigt findes ingen valide prædiktorer, som kan matche den 'rigtige' medicin med den 'rigtige' patient", står der i artiklen, som blev udgivet i 2012 i forskningstidsskriftet *Current Pharmaceutical Design*¹.

Heller ikke John Ioannidis, professor i medicin ved Stanford Prevention Research Center, ser grund til at finde champagnen frem endnu.

Sammen med Nigel Paneth, professor i epidemiologi og biostatistik ved Michigan State University og professor Michael Joyner fra Mayo Clinic, Rochester, udgav han sidste år artiklen *What Happens When Underperforming Big Ideas in Research Become Entrenched?* i det videnskabelige tidsskrift JAMA og kom frem til følgende konklusion:

"I årtier har biomedicinske forskere forfulgt en fortælling om, at en kombination af stadigt dybere viden om subcellulær biologi - specielt genetik - og informationsteknologi vil føre til grundlæggende forbedringer af sundhedspleje og menneskers sundhed. Men den tilgang har stort set slået fejl²".

De tre professorer peger bl.a. på, at National Institutes of Health under det amerikanske sundhedsministerium alene sidste år brugte mere end 100 milliarder kroner på at finansiere forskning i gener, det menneskelige genom, stamceller og regenerativ medicin.

Godt nok har den enorme økonomiske indsprøjtning kastet lige så store mængder forskningsartikler af sig.

Fra 1974 til 2014 steg antallet af publicerede forskningsartikler med nøgleordene "genterapi" og "stamcelle" med 2.127 procent i den offentlige forskningsdatabase PubMed.

Men egentlige videnskabelige og behandlingsmæssige nybrud er det småt med, skriver professorerne, og det hænger først og fremmest sammen med, at "ganske få gener har vist sig at have uanfægtelige roller i forebyggende indsatser eller farmakogenetiske forsøg, da den genetiske arkitektur i de fleste sygdomme har vist sig at være formidabel kompleks".

UENDELIG MERE FORSTÅELSE

Professorerne peger på, at hundredvis og måske endda titusindvis af genetiske varianter ser ud til at spille en rolle for de mest udbredte sygdomme, og at det har vist sig at være vanskeligt at afkode, hvilken funktion variationerne spiller for sygdommene.

Men at årtiers forskning dermed skulle have slået fejl, er Thomas Werge uenig i.

Han er klinisk professor på Københavns Universitet og forskningschef ved Institut for Klinisk Medicin i Region Hovedstadens Psykiatri og er en af de danske forskere, der via genetisk profilering forsøger at finde biologiske årsager til udviklingen af svære psykiske lidelser som skizofreni.

- Det er lidt af et stråmandsargument at sige, at forskningen har slået fejl. Det kommer jo helt an på, hvilke succeskriterier man stiller op, siger Thomas Werge, der holdt oplæg på en konference om personlig medicin på Christiansborg i forbindelse med regeringens og regionernes lancering af den nye nationale strategi for personlig medicin.

Den danske professor mener tværtimod, at forskningen har været "en ekstrem succes".

- Fx har vi i årtier vidst, at der er en voldsom arvelig komponent i skizofreni. Indtil for ti år siden kunne vi intet forklare af denne genetiske komponent. I dag kender vi konkrete forandringer i vores arvemasse, der medfører meget betydelig risiko for udvikling af svær psykisk sygdom, siger Thomas Werge.

Ifølge professoren har forskere ved at "indsætte" disse forandringer i hjernen hos mus, vist forandringer i musehjernens funktioner, som også kendes fra mennesker, der lider af svære psykiske lidelser.

- På den måde kan man sige, at vi er gået fra at vide ingenting til uendelig mere forståelse, siger Thomas Werge.

Han anerkender, at formuleringerne i regeringens strategipapir afspejler en forventning og ikke kun de reelle behandlingsmuligheder, der findes i dag.

- Og man skal selvfølgelig ikke blæse forskning og behandling op til noget, det ikke kan bære endnu. Men jeg har respekt for, at man bruger en smule hornmusik til at beskrive et forskningsområde, der har så stort et potentiale, siger han.

Til gengæld er han ikke særligt begejstret for selve udtrykket personlig medicin.

- Det kan være en misvisende betegnelse, for vores ambition er ikke medicin - en pille eller andet - som bliver skræddersyet til hver enkelt patient. Vi forsker i behandling, som mere præcis kan ramme de patienter, der har mest gavn af det. Præcisionsmedicin er en mere præcis beskrivelse, siger han.

BEDRE BEHANDLING

Thomas Werge peger på, at forskellige udgaver af præcisionsmedicin allerede har været anvendt i årtier i den danske sundhedssektor.

- Fx bliver nyfødte børn via en priktest (blodprøve) automatisk undersøgt for, om de vil udvikle mental retardering som følge af en mutation, og på Statens Serum Institut undersøger man for næsten 20 af den type tilstande, som alle kan behandles ved almindelig diæt, siger han.

Men han er enig i, at der ikke findes genetiske analyser, som kan vise, hvilke grupper patienter der fx vil have gavn af psykoterapi, og hvem der ikke vil have det.

- Vi ved, at nogle børn og unge, som tidligt udvikler svære psykiske lidelser, har kromosomforandringer i deres arvemasse, som er en væsentlig årsag til deres problemer. Vi ved også, at disse børn og unge også har tilbøjelighed til at lide af en række legemlige sygdomme. Deres vej gennem sundhedsvæsenet og liv generelt kan lattes ved tidlig screening i deres første kontakt med sundhedsvæsenet, siger Thomas Werge. Det vil hjælpe både sundhedsvæsenet og de sociale myndigheder til at hjælpe dem og deres forældre fra starten af, siger Thomas Werge.

DEN SPÆDE BEGYNDELSE

Det var især *The Human Genom Project*, som i løbet af 1990'erne skabte store politiske forventninger til en mere effektiv, bivirkningsfri og



Man skal selvfølgelig ikke blæse forskning og behandling op til noget, det ikke kan bære endnu. Men jeg har respekt for, at man bruger en smule hornmusik til at beskrive et forskningsområde, der har så stort et potentiale.

- Thomas Werge, klinisk professor på Københavns Universitet og forskningschef ved Institut for Klinisk Medicin i Region Hovedstadens Psykiatri

skræddersyet behandling af de mest udbredte sygdomme i verden.

Forskningsprojektet kunne i 2004 – og for første gang i videnskabshistorien – præsentere en næsten fuldstændig DNA-sekvens for menneskets arvemasse med flere end 20.500 gener.

Gennembruddet gav biomedicinske forskere verden rundt blod på tanden og et fornyet håb om en regulær genetisk revolution af lægevidenskaben.

Men forventningen om, at få DNA-variationer ville kunne forklare de mest udbredte sygdomme, har vist sig ikke at holde vand, skriver John Ioannidis og kollegerne, og derfor har udsigterne til egentlig genterapi som effektiv behandling af udbredte sygdomme og psykiske lidelser meget lange udsigter.

I JAMA-artiklen fremhæver de et eksempel med sygdommen seglcelleanæmi – en arvelig og ”klassisk enkelt-celle lidelse”, som skyldes en enkelt genetisk defekt – eller variation – hvor én type aminosyre erstattes med en anden og medfører for lidt hæmoglobin i blodet, som så igen medfører store smerter og blodpropper hos den ramte.

”60 år efter opdagelsen af den genetiske defekt er der fortsat ikke udviklet en målrettet behandling til seglcelleanæmi,” skriver de tre professorer.

Men selvom de store nybrud og fortsat lader vente på sig, er Thomas Werge ”ekstremt optimistisk”.

– Det betyder ikke, at jeg tror, vi vil se en ny virksom pille til behandling af fx depression om fem eller ti år, men potentialet til at forbedre behandlingen markant er der helt bestemt, siger han.

GENANALYSER VISER VEJEN

Begejstringen skyldes først og fremmest de videnskabelige landvindinger, som ifølge Thomas Werge er opnået i det seneste årti, og som den teknologiske revolution har gjort mulig.

– Der kan man tale om et kvantespring, for i dag kan vi afdække at menneskets arvemasse for under 1.000 dollars, siger Thomas Werge.

Billig adgang til genanalyser betyder ifølge den danske professor, at han og kollegerne så småt kan begynde at skelne mellem forskellige sygdomme og forklare, hvorfor visse psykiske lidelser og fysiske sygdomme ofte rammer samme mennesker.

Som eksempel peger han på et genetisk studie fra juli 2014, som han selv har bidraget til, og som blev udgivet i tidsskriftet *Nature* under overskriften *Biological insights from 108*

schizophrenia-associated genetic loci.

Deri identificerer forskerne 108 steder i genomet (den komplette genetiske information hos mennesket, red.) med 128 genetiske varianter, der forekommer oftere hos 37.000 undersøgte forsøgspersoner med diagnosen skizofreni³.

De tal skal dog holdes op mod, at helt op til 10.000 genetiske varianter antages at have betydning for skizofreni alene, og at de 128 genvarianter – ifølge Roar Fosse, norsk psykolog og forsker ved Klinikk for psykisk helse og rus, Vestre Viken HF, i Norge – kun kan forklare 3,4 procent af variationen for skizofreni inden for forsøgsgruppen.

ET SPIRENDE ERHVERVSEVENTYR?

Netop den slags forskning kan Danmark forvente at løfte med en ”høj kvalitet”, skriver regeringen og regionerne i det nationale strategipapir for personlig medicin.

Men den politiske interesse for personlig medicin handler ikke kun om sundhed.

I rapporten *Analyse af Personlig Medicin*, udarbejdet til Danske Regioner, skriver konsulentvirksomheden Damvad, at der er tale om ”et spirende erhvervsliv på området”.

Det er altså også udsigten til flere arbejdspladser og en ny vækstsektor, der har åbnet politikernes øjne for forskningen.

Ifølge Damvad-rapporten beskæftigede næsten 100 danske virksomheder sig i 2015 med personlig medicin.

I rapporten står der også, at Danmark globalt set kun overhales af Sverige og Schweiz i forhold til udgivelser af videnskabelige artikler inden for området, når der korrigeres for antal indbyggere.

Det store danske forskningspotentiale hænger ifølge Damvad bl.a. sammen med, at danske myndigheder sidder på flere patient-registerdata end de fleste andre lande.

Men kigger man rent forskningsmæssigt på det, mener Pim Cuijpers ikke, giver det mening at lægge alle æggene i den kurv.

Han peger på, at selv inden for kræftforskning- og behandling, som der bruges milliarder af kroner på at forske i om året alene i Danmark, har vist sig at være ekstremt svært at isolere de gener, der spiller en rolle i udviklingen af sygdommen – og behandlingen.

– Når vi så kigger på udviklingen af psykiske lidelser, hvor også psykologiske og miljøfaktorer spiller en stor rolle – er det stort set umuligt at isolere de udløsende gener. I hvert fald når vi snakker behandling, siger han.

FORFRA MED DATA

Pim Cuijpers vil derfor hellere sætte sine penge på en mere tværfaglig tilgang til forskningen i personlig medicin.

Han ser bl.a. muligheder i en metode, som via en statistisk grovsortering deler patienterne op i undergrupper, som hver for sig reagerer forskelligt på forskellige behandlingsmetoder.

Metoden baserer sig på sundheds- og effekt-data, og såkaldte prædiktorer og moderatorer spiller en afgørende rolle.

Tesen er, at visse data, fx civil status, beskæftigelse, tidligere livskriser eller tidligere medicinsk behandling, kan bruges til at forudsige, om hver enkelt patient - statistisk set - kan forvente at opnå mere effekt af en bestemt type psykoterapi eller medicinsk behandling.

Den viden kan være guld værd for psykiatrien og dele af sundhedsvæsenet, der ofte rammer forkert med den tilbudte behandling.

Ikke mindst fordi effekten af antidepressiva og psykoterapi over en bred kam og, statistisk set, har nogenlunde lige god effekt hos mennesker med depression og stort set ikke er blevet forbedret i årtier.

Et godt eksempel er modellen *Personalized Advantage Index*, som blev udviklet af psykologerne Robert DeRubeis og Zachary Cohen fra Penn State University i USA.

De to professorer beskriver modellen i en artikel⁴ i *PLOS One* og forestiller sig, at den kan bruges til at skabe "en lille, men signifikant forbedring af beslutningsgrundlaget", når patienter med en depression, posttraumatisk belastningsreaktion, PTSD, eller OCD skal matches til statistisk set mest effektive behandlingsmetode.

Men heller ikke den metode er flyvefærdig endnu, understreger Pim Cuijpers.

- Hvis metoden mere præcist skal kunne matche patienter med den mest effektive behandling, kræver det, at vi starter forfra med dataindsamling og laver nye lodtrækningsstudier, som både kigger på effekt og andre faktorer hos forsøgspersonerne, siger han.

Ifølge Pim Cuijpers skal der bruges fire gange så mange forsøgsdeltagere som ved typiske lodtrækningsstudier, hvis metoden skal kaste brugbare resultater af sig, der kan omsættes til kliniske anbefalinger til sundhedsvæsenet.

- Så snart dataene har nok statistisk kraft, vil de - selvom forskellene ikke er statistisk signifikante - give små udslag, der kan opfanges af en algoritme. Her taler vi altså om *machine learning*, hvor en

kraftig computer kan bruge de små udslag til at forudsige, hvem der har mest gavn af forskellige behandlinger, siger han.

Den slags perspektiver kan Silja Henderson, psykolog, ph.d. og konsulent i Dansk Psykolog Forening, godt følge, men hun undrer sig over, at forskningen i personlig medicin ikke interesserer sig særligt meget for patienternes egne præferencer for behandling.

- Det giver ikke mening at forske i personlig medicin uden også at undersøge, hvad det betyder for udfaldet af en behandling, om patienten fx foretrækker psykoterapi eller antidepressiva, siger Silja Henderson.

- Vi ved fra forskningen, at netop den personlige præference har stor betydning for, hvor godt en behandling virker på en patient, så den faktor burde jo være helt afgørende i forskningen, siger hun. ●

Referencer

¹Curr Pharm Des. 2012;18(36):5853-78. Genetics and personalized medicine in antidepressant treatment. Gvozdic K1, Brandl EJ, Taylor DL, Müller DJ.

²JAMA. 2016 Oct 4;316(13):1355-1356. doi: 10.1001/jama.2016.11076. What Happens When Underperforming Big Ideas in Research Become Entrenched?

³Nature. 2014 Jul 24;511(7510):421-7. doi: 10.1038/nature.13595. Epub 2014 Jul 22. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Collaborators (300) Ripke S et al.

⁴The Personalized Advantage Index: Translating Research on Prediction into Individualized Treatment Recommendations. A Demonstration. Robert J. DeRubeis, Zachary D. Cohen, Nicholas R. Forand, Jay C. Fournier, Lois A. Gelfand, Lorenzo Lorenzoni, Luaces Published January 8, 2014

