

gemensam syn på hur vi skall använda journalen.

## Analysera kostnad–nytta

Alla som är ansvariga för större förändringar i vården har, anser jag, en självklar skyldighet att analysera nyttan av de införda förändringarna samt givetvis att väga denna nytta mot kostnaderna, dvs i de flesta fall vilken ökad arbetstid det medför för införande och »drift» av förändringen. När förändringen väl genomförs bör det vara en ännu större skyldighet att utvärdera det verkliga utfallet av nyttan jämfört med kostnaden. Detta bör inte göras i form av långrandiga utredningar, utan bör istället vara en integrerad del av reformen, så att man tidigt kan inhibera eller omvandla en reform eller ett projekt om t ex kostnaderna skenar i väg eller nyttan uteblir. Jämförelse kan göras med den översynskommitté som finns vid alla kliniska läkemedelsprövningar och som avbryter om man får oerhört stora förändringar.

## Ställ kvalitetskrav även på administrativa förändringar

När det gäller reformer inom sjukvården såsom t ex den dubbla journalföringen så har den naturligtvis ett vällovligt kvalitetshöjande syfte. Men så är ju fallet med alla nya terapier och läkemedel. När det gäller läkemedelsprövningar kräver vi att det testade läkemedlet är effektivt och ofarligt. Varför skall vi inte göra detsamma när det gäller administrativa rutiner som medför stora kostnader för vårdgivarna?

Det kan naturligtvis vara svårt att mäta de nyttiga effekterna av administrativa förändringar. Men vad som utan alltför stora problem borde kunna mätas är den extra tid som åtgår när man inför en reform, dvs kostnaden i en kostnad–nyttaanalys. Om denna kostnad verkligen synliggörs är det mycket lättare att värdera nyttan, t ex om kvalitetsförbättringen var värd sitt pris.

## Mer tid för direkt patientarbete

Kvalitetsarbete måste få kosta, brukar det hävdas. Ja, men inte hur mycket som helst, vill jag replikera. Vi har begränsade resurser och vi måste ta ansvar för hur vi använder personalens tid inom vården. Vi behöver använda mer tid till att fatta riktiga medicinska beslut och vi behöver mer tid för direkt patientarbete. Detta är enligt min åsikt faktorer som skulle innebära en verklig höjning av kvaliteten inom vården. ●

## Ger vi cytostatika på fel sätt?

När vi ger cytostatika till patienter med cancer avser vi att döda så många cancerceller som möjligt. Emellertid är det endast en liten del av givna cytostatikados som når tumörcellerna [1]. Tumörer är hypoxiska och har ett högt interstitiellt tryck. Dessutom är tumörcellernas genom instabilt, vilket leder till selektion av cytostatikaresistenta kloner.

Cytostatika är ofta effektiva under första behandlingscykeln, men botar ändå sällan cancer eftersom resistensutveckling uppstår och biverkningarna blir oacceptabla.

## Benmärgen en ledtråd?

Kanske en ledtråd till effektivare cytostatikabehandling kan ligga i observationen att benmärgen aldrig blir cytostatikaresistent. Blodkärlscellerna, dvs endotelcellerna, utvecklas från stamceller från benmärgen [2] och borde därmed inte heller utveckla cytostatikaresistens. Kan vi inducera celledöd, apoptos, hos endotelceller (Figur

1), borde cancern inte kunna värva nya blodkärl, och därmed inte kunna tillväxa.

Precis som andra vävnader måste nämligen en cancer stimulera till nybildning av blodkärl, angiogenes, för att tillväxa [3]. Förvånansvärt nog verkar även leukemier vara angiogenesberoende, dvs det sker en omfattande nybildning av blodkärl i benmärgen där leukemicellerna växer, och när leukemicellerna dyker upp i perifert blod är det sent i sjukdomsförloppet.

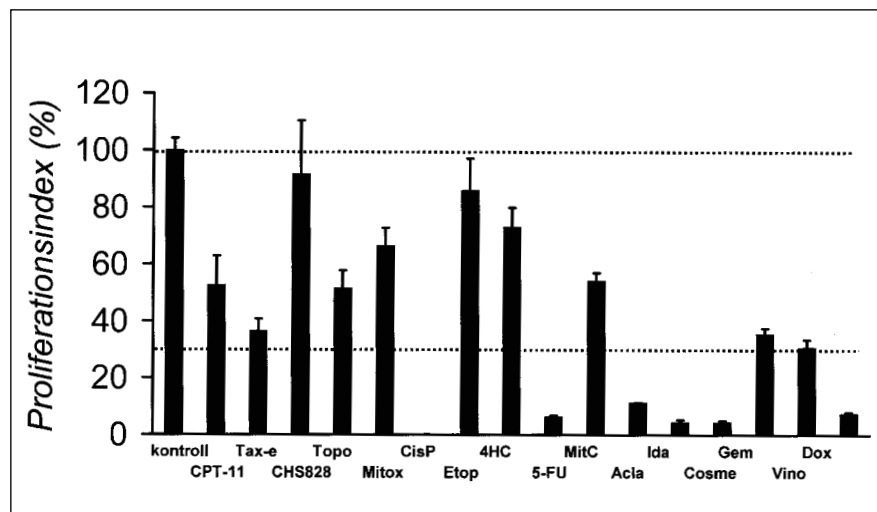
Sammanfattningsvis kanske vi siktar mot fel vävnad med våra cytostatika. Istället för att söka döda tumörceller snabbt borde vi kanske ge lägre doser cytostatika mer kontinuerligt och utnyttja den angiogeneshämmande effekten.

## Försök med cyklofosfamid

En som funderat över cytostatika som angiogeneshämmare är Judah Folkman vid Harvard Medical School i Boston. I ett nyutkommet djurexperimentellt arbete [4], med barnhematologen Tim Browder som försteförfattare, har Folkmans grupp studerat olika doseringar av den beprövade alkylteraren cyklofosfamid.

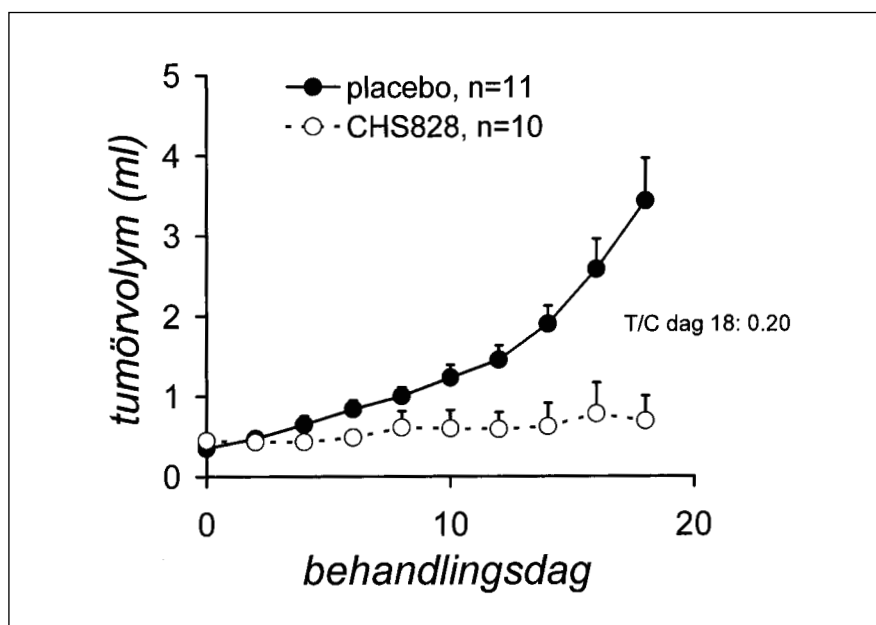
Cyklofosfamid givet i låg, icke-toxisk dos dagligen kunde bota både lungcancer och leukemi hos möss, medan intraperitoneala bolusdoser hade god effekt initialt men gav sedan upphov till resistensutveckling. Lågdos cyklofosfamid var även tre gånger effektivare än bolusdoser vid lungcancer och bröst-

**Figur 1.** De flesta testade cytostatika hämmar tillväxten av endotelceller. Bovina kapillära endotelceller i 72-timmars proliferationstest in vitro. Övre linjen = 100 procents tillväxt, nedre linjen = antalet utsädda celler.  
Förkortningar: CPT-11 = irinotecan, Tax-e = docetaxel, CHS828 = cyanoguanidin, Topo = topotekan, Mitox = mitoxantron, CisP = cisplatin, Etop = etoposid, 4HC = 4-hydroxycyklofosfamid, 5-FU = fluorouracil, MitC = mitomycin C, Acla = aclarubicin, Ida = idarubicin, Cosme = dactinomycin, Gem = gemcitabin, Vino = vinorelbintartat, Dox = doxorubicin.



**ANNONS**

**ANNONS**



**Figur 2.** Daglig peroral administrering av lågdos cytotostatikum (CHS828, 20 mg/kg) var effektivt vid xenotransplanterat neuroblastom. Efter 18 dagar var de behandlade tumörerna en femtedel så stora som tumörerna hos möss som erhållit placebo. Ingen viktminskning sågs i behandlingsgruppen. Subkutana tumörer, mätta med skjutmått i två dimensioner, medelvärde + medelfel.

cancer som först gjorts cykofosfamidresistenta. Om en angiogeneshämmare (TNP-470) lades till behandlingen kunde båda tumörerna botas. Ett liknande arbete är på väg från Robert Kerbels grupp i Toronto (accepterat för publicering i *J Clin Invest*). Denna grupp har använt sig av vinblastin och studerat barncancer neuroblastom hos möss.

Vi har själva undersökt ett nytt cytotostatikum, en cyanoguanidin [5], och givit det peroralt dagligen i icke-toxisk dos till möss med neuroblastom, och funnit en dramatisk effekt på tumörtillväxten (Figur 2). Fem av tio möss blev tumörfria om TNP-470 lades till behandlingen. Ger vi cytotostatika på fel sätt?

Åsa Svensson

fil mag, doktorand

Kristin Olausson

fil mag, numera Dakopatts AB, Älv-sjö

Rolf Christofferson

docent, avdelningsläkare, institutionen för medicinsk cellbiologi, Uppsala universitet, samt sektionen för barnkirurgi, Akademiska barnsjukhuset, Uppsala

Rolf.Christofferson@kirurgi.uu.se

### Referenser

1. Jain RK. Delivery of molecular and cellular medicine to solid tumors. *Microcirculation* 1997; 4: 1-23.
2. Asahara T, Masuda H, Takahashi T, Kalka C, Pastore C, Silver M et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res* 1999; 85: 221-8.
3. Folkman J. Antiangiogenic therapy. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and practice of oncology*, 5th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, PA, 1997: 3075-85.
4. Browder T, Butterfield CE, Kräling BM, Shi B, Marshall B, O'Reilly MS et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res* 2000; 60: 1878-86.
5. Hjarnaa PJ, Jonsson E, Latini S, Dhar S, Larsson R, Bramm E et al. CHS 828, a novel pyridyl cyanoguanidine with potent antitumor activity in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1999; 59: 5751-7.

*Förtydligande.* Två icke-existerande kommatecken och ett ord (»av») för mycket gjorde innebörden svårtolkad i en mening i Susanne Ringskogs och Danuta Wassermans artikel i *Läkartidningen* 14/00 (sidan 1731, mittspalten, raderna 6-7). Den rätta lydelsen skall vara »... i förtid hjälpte till att avsluta livet på en leukemipatient [6] steg, månaden efter offentliggörandet, dödsfallen med denna diagnos i USA med 11,3 procent ...».

## Bristande akribi i dödshjälpsdebatten

I en replik till Gunnar Hagberg i *Läkartidningen* 14/00 kommer Susanne Ringskog och Danuta Wassermann med ett i sanning sensationellt påstående om situationen i Holland. För att styrka sin uppgift att det holländska systemet med frivillig eutanasi skulle ha lett landet in på ett »sluttande plan» hävdar de att »222 mentalt handikappade avlivats med eutanasi, där endast två av dessa begärt något sådant». Men de kan inte ha läst den artikel de hänvisar till [1].

Artikeln handlar om »end of life decisions», och av den framgår att 89 läkare som givit terminal vård till förståndshandikappade i 44 procent av fallen tillgripit åtgärder som de bedömt kan ha påskyndat döden. Det rörde sig i de flesta fallen om att avbryta meningslös behandling och i återstoden av fallen om sådan smärtlindring som kan ha påskyndat döden. Inte i något av de 222 fallen handlade det alltså om eutanasi, som begreppet uppfattas i Holland.

Av artikeln framgår också att det finns en tendens i vården av förståndshandikappade att vara mera restriktiv med att sätta ut kurativ behandling eller välja symtomlindring som kan påskynda döden, än i vården av andra döende patienter. Framför allt tycks sådana åtgärder för denna patientkategori sättas in senare i processen av döende.

Författarna oroar sig för att förståndshandikappade på det sättet kan få en sämre palliativ behandling än mentalt kompetenta patienter, och de förordar en mer öppen diskussion kring den här frågan. Det vore intressant med en liknande studie i vårt eget land.

Torbjörn Tännsjö

professor i praktisk filosofi

### Referenser

1. van Thiel GJM, van Delden JJM, de Haan K, Huibers A. Retrospective studies of doctors' »end of life decisions» in caring for mentally handicapped people in institutions in the Netherlands. *BMJ* 1997; 315: 88-91.