

3/2-2008

Hanne Schmidt  
Sundhedsudvalget  
Christiansborg  
1240 København K

Hermed genfremsender jeg de breve og  
papirer der desværre bortfaldt på grund  
af valget i november.

Med venlig hilsen  
Eigil Madsen

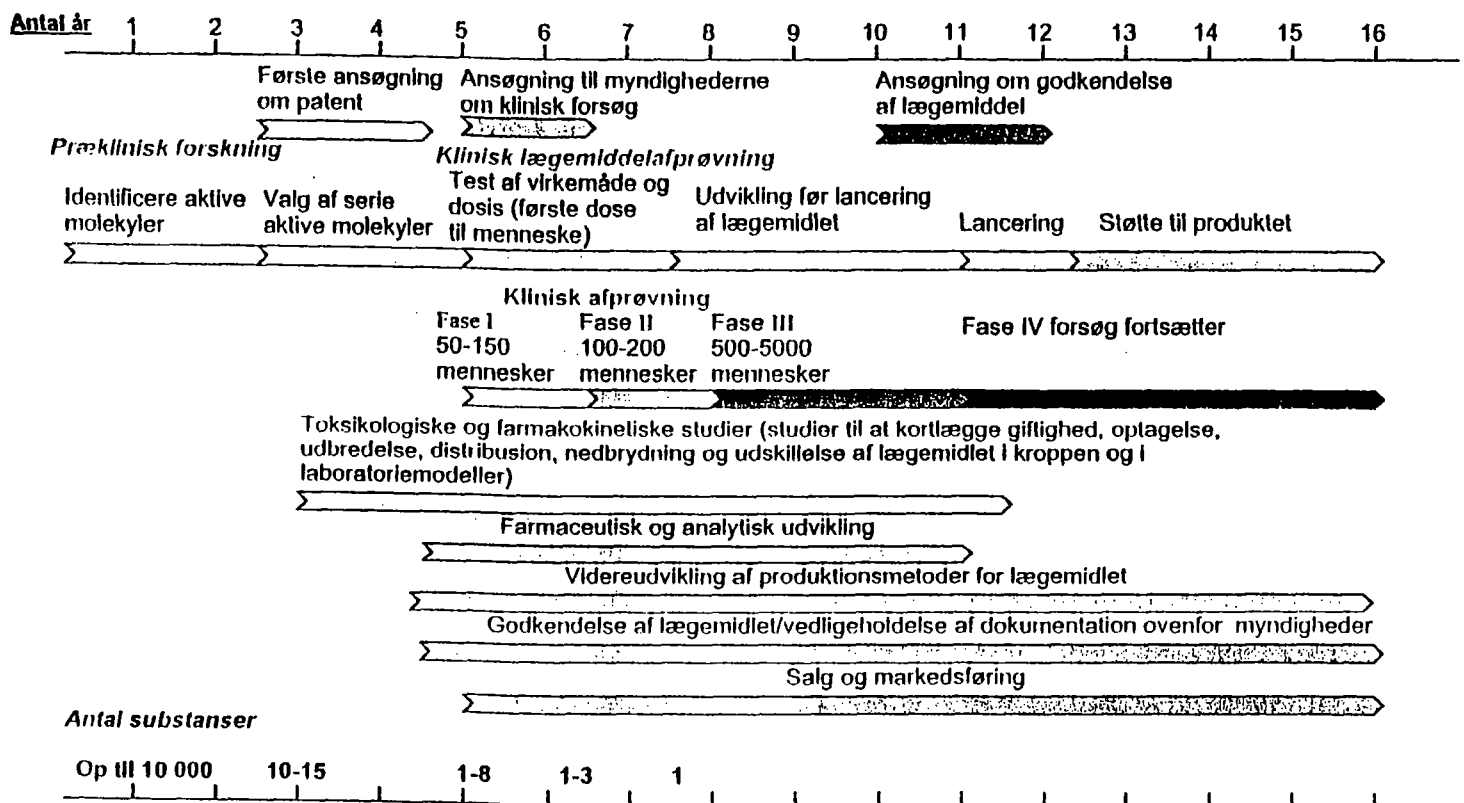
## Lægemidler og kræftsyge

Udviklingen af nye lægemidler tager i mange tilfælde op til 10 – 15 år inden de er til fri benyttelse på hospitaler og apoteker.

Som det fremgår af nedenstående skema fra medicinalfirmaet Astra Zeneca, kan der sagtens gå f. eks. 5 år inden den kliniske afprøvning på mennesker kan påbegyndes.

Inden den kliniske afprøvning er lægemidlet afprøvet på f. eks. bakterier – mus og rotter, og man har konstateret at midlet har den ønskede virkning, men man ved ikke præcis hvilke bivirkninger, det har.

# Udvikling af et nyt lægemiddel



AstraZeneca

Den kliniske afprøvning er ifølge lægemiddel loven opdelt i 3 faser I, II og III. I fase I (ca. 50 – 150 raske mennesker) afprøves giftighed – nedbrydning – udskillelse osv. Varighed ca. 1 ½ år.

I fase II (ca. 100 – 200 syge mennesker) afprøves den terapeutiske virkning og fastlæggelse af dosis m.m.m. Varighed ca 1 ½ - 2 år.

Først i fase III (ca. 500 – 5000 syge mennesker) sker den egentlige afprøvning til godkendelse eller forkastelse. Varighed ca. 3 år.

Eigil Madsen  
Sportsvej 3 4040 Jyllinge  
46 78 97 78  
E-mail: eigil.m@webspeed.dk

Jyllinge d. 20/7-2007

Det konservative Folkeparti  
Venstre  
Dansk Folkeparti  
Socialdemokratiet  
Det radikale Venstre

Christiansborg  
1240 København K

Hermed sender jeg en skrivelse om "Lægemidler og Kræftsyge".

Den handler om behovet for dispensationer fra Lægemiddeloven, for kræftramte, som er opgivet af lægerne.

Det drejer sig om hundrede tusindvis af mennesker, som jeg gerne vil give en sidste retningsplanke, som de kan klamre sig til.

Jeg vedlægger også en kopi af en artikel fra 2003, som hedder "De kloge fedtpartikler".

Det kunne godt være den artikel, som den kræftsyge i min artikel læser, og inspirerer ham til at ringe til sygehuset.

For de mennesker som kun har få måneder igen, er det jo underordnet, om lægemidlet har en lidt ubehagelig bivirkning. Det gælder om at overleve, indtil et bedre middel bliver tilgængeligt. De vil uden tvivl være villige til selv at tage ansvaret.

Kære folketingsmedlemmer – vi stoler på jer.

Med venlig hilsen

Eigil Madsen

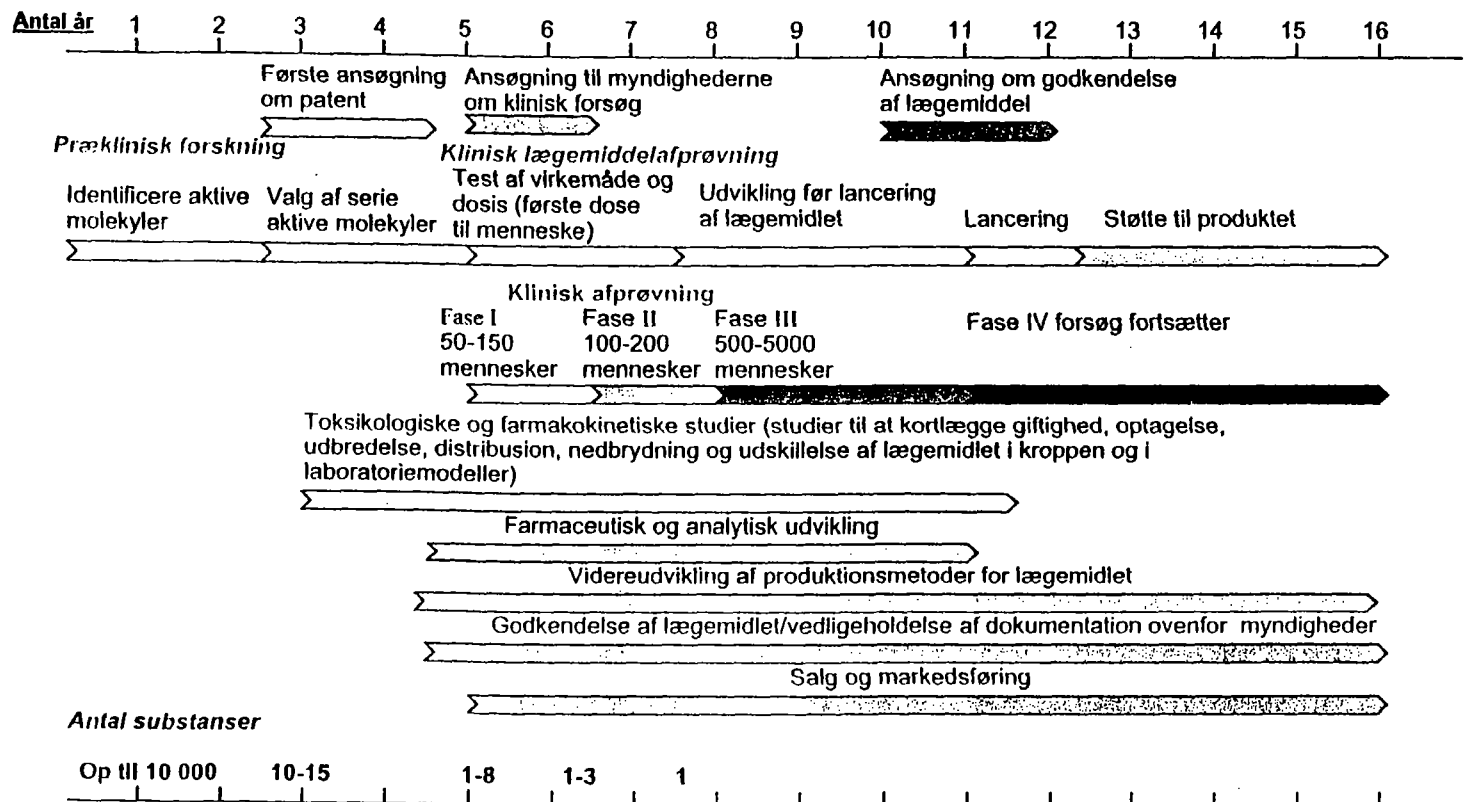
## Lægemidler og kræftsyge

Udviklingen af nye lægemidler tager i mange tilfælde op til 10 – 15 år inden de er til fri benyttelse på hospitaler og apoteker.

Som det fremgår af nedenstående skema fra medicinalfirmaet Astra Zeneca, kan der sagtens gå f. eks. 5 år inden den kliniske afprøvning på mennesker kan påbegyndes.

Inden den kliniske afprøvning er lægemidlet afprøvet på f. eks. bakterier – mus og rotter, og man har konstateret at midlet har den ønskede virkning, men man ved ikke præcis hvilke bivirkninger, det har.

## Udvikling af et nyt lægemiddel



AstraZeneca

Den kliniske afprøvning er ifølge lægemiddel loven opdelt i 3 faser I, II og III. I fase I (ca. 50 – 150 raske mennesker) afprøves giftighed – nedbrydning – udskillelse osv. Varighed ca. 1 ½ år.

I fase II (ca. 100 – 200 syge mennesker) afprøves den terapeutiske virkning og fastlæggelse af dosis m.m.m. Varighed ca 1 ½ - 2 år.

Først i fase III (ca. 500 – 5000 syge mennesker) sker den egentlige afprøvning til godkendelse eller forkastelse. Varighed ca. 3 år.

Der er nu gået ca. 11 – 12 år incl. produktionsmetoder, markedsføring inden produktet er klar. I det viste skema er der en fase IV til yderligere indsamling af data vedr. sikkerhed og effekt m. v.

Hvis vi forestiller os, at der er tale om et middel eller et system til bekæmpelse af kræft, er det de færreste kræftsyge, der har tid til at vente 12 år på, at midlet er tilgængeligt.

Hvis vi tager en sygdom som prostatakræft, er det sådan, at der gennemsnitligt dør ca. 1100 mænd om året alene i Danmark. Dvs. ca. 3 mennesker om dagen.

På et eller andet tidspunkt får disse mennesker besked af lægerne om, at der ikke er mere at gøre end smertelindring. "Gå hjem og drik noget god rødvin". På dette stadium har kræften sædvanligvis bredt sig til knoglerne.

Hvis vi nu ser det hele lidt fra oven, så ser vi nogle mennesker, som er opgivet af lægerne, og som kun har nogle måneder tilbage, (måske drikker de rødvin). De har det sikkert ad helvede til.

En af dem læser en artikel om, at et medicinalfirma er i gang med fase I afprøvning af et middel mod kræft. Dagen efter ringer han til sygehuset og spørger overlægen, om han ikke kan få lov at prøve det nye middel, selvom det ikke er godkendt af myndighederne.

Lægen svarer, at det desværre ikke kan lade sig gøre – der er meget strenge regler for sådan noget. Ja, det ved jeg godt, men hvis jeg nu selv tager ansvaret?

Ja, det er ligegyldigt. Lov er lov, og lov skal holdes! Men der er da noget, der hedder dispensationer? Det gives praktisk taget ikke. Du husker måske Thalidomid katastrofen? Men det er da noget andet, hvis det ikke hjælper mig, dør jeg alligevel!

Du kan jo prøve at kontakte sundhedsministeren, men det hjælper nok ikke noget!

Det vil jeg prøve, siger patienten og takker farvel.

Vi kan nu opgøre situationen til at medicinfirmaet arbejder uforstyrret videre år efter år med sit produkt, som måske kan redde kræftramte mennesker, medens i tusindvis af de syge lider en smertefuld død.

Hvad siger de politiske partier? Er det bare, som det skal være?

Eigil Madsen  
Sportsvej 3  
4040 Jyllinge

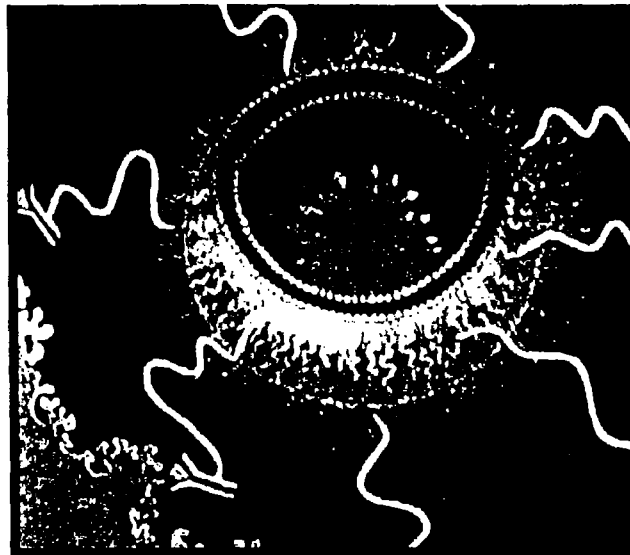
Kræftforskning. Artikel i Weekendavisen 9. maj 2003

*Et lille dansk firma har fundet en metode til at konstruere en helt særlig slags liposomer – fedtpartikler – der kan udsøge og dræbe kræftvæv, mens de går pænt uden om raske celler.*

## De kloge fedtpartikler

Af LONE FRANK

SET ovenfra og gennem mikroskop ligner det Jerusalems ødelæggelse. Eller måske Bagdads. Hist og her står nogle få standhaftige strukturer, og ind imellem dem breder sig store øde og ligesom udbombede flader. Man skruer på optikken og minder sig om, at de små strukturer ikke er højhuse, men en kultur af menneskelige celler. Celler med navn endda. KATO III, hedder den kendte cellelinje, som engang for længe siden er isoleret fra en japaner med mavekræft, og som siden har været dyrket over det meste af verden for at gøre tjeneste i cancerforskningen. Man bemærker, at de få overlevende eksemplarer under linsen ikke ser ud til at have langt igen.



»Det er dem, der har fået liposomer,« lyder det veltilfreds fra Simon Skjøde Jensen, som viser sit arbejde frem. Som biolog i biotekfirmaet LiPlasome Pharma, står han for at bombe diverse cellekulturer med den lille virksomheds særlige biologiske krydsermissil. Intelligente liposomer. Smarte fedtpartikler kunne man også kalde dem.

Liposomer er som skabt til transport af medikamenter. Hos LiPlasome lader forskerne dem med anti-cancer midler, som de frigiver i mødet med kræftceller. Det sker, fordi de ondartede celler producerer enzymet PLA2, som spalter fedtmolekyler og dermed laver hul i liposomerne.

I hvert fald noget der i første omgang får én til at tænke på kosmetikkens drømmeverden og dyre produkter. Ordet liposom har det med at poppe op i reklamer og på etiketter, der lover at fjerne de ufikse rynker om øjnene, genoplive den slappe hud under hagen og udføre andre lignende mirakler.

»Papir er jo taknemmeligt,« siger direktør Kent Jørgensen, der er fulgt med ind i cellerummet. »Der er ingen virkning, men ord som liposom og nanosom får det til at lyde af noget.« Jørgensen bryder sig ikke om reklamernes misbrug og mumler bekymret noget om forfladigelse af et vigtigt forskningsfelt.

Liposomer er nemlig seriøs nanoteknologi. Nano forbindes ganske vist ofte med en tåget forestilling om noget med uendeligt små robotter, der holder blodbanen fri for kalkaflejringer eller supercomputere på størrelse med et knappenålshoved. Men den slags er fjern fremtid. Det, som er længst fremme mod en reel anvendelse, er forskellige typer nanopartikler, der kan udføre en medicinsk opgave.

*fast net? anker Engeland svej 1  
mobil nr. 51 34 6201*

Den indforståede forkortelse dækker over et enzym, hvis fulde navn er phospholipase A2, og hvis opgave er at spalte og nedbryde lipider. Alle organismens celler kan i princippet danne PLA2, men det forholder sig så heldigt, at kræftceller producerer det i store mængder, og udskiller det omkring sig.

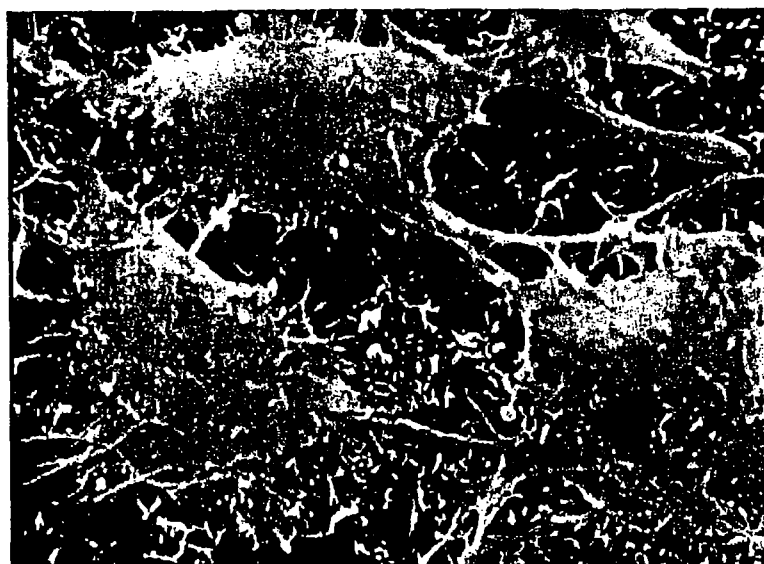
»Det udnytter vi ved at gøre vores liposomer følsomme for enzymet. Når de så møder PLA2 i en svulst, æder det huller i partiklerne, hvorefter de indesluttede lægemidler flyder ud og gør gavn, dér hvor de skal,« siger Kent Jørgensen.

Så indskyder han hurtigt, at det skam kun er den ene del af projektet. I en parallel bane arbejder forskerne på at konstruere de små fedtbobler, så de i sig selv udgør et aktivt lægemiddel. Det gøres ved at opbygge dem med særlige etherlipider, fedtstoffer, der virker som den rene gift på kræftceller, så snart de spaltes af PLA2. I fagjargonen udgør ether-liposomerne et prodrug. Det sendes ind som helt uskadeligt og aktiveres af enzymet til et aggressivt drug.

»Med etherlipiderne kommer man uden om et ubehageligt paradoks i kræftbehandlingen. Flertallet af de traditionelle anti-cancermidler virker ved at angribe cellers arvemateriale. Og mens de på den ene side kan dræbe kræftceller, kan de på den anden lave genetiske mutationer i normale celler og dermed risikere at virke kræftfremkaldende. Lipiderne går ikke efter DNA. Man mener, at de virker ved at mase sig ind i cellernes membran og punktere den, og at de rammer kræftceller specifikt, fordi de har mindre modstandskraft end raske celler,« forklarer Kent Jørgensen.

»Det er et Columbusæg! Når man først sidder med det, spørger man sig selv, hvorfor der ikke for længst er andre, der har fundet på det samme.«

HVOROM alting er, indskyder Simon Skjøde Jensen, virker begge virksomhedens koncepter fortrinligt i cellekulturer. Den unge biolog har nu udryddet celler i snart to år og således kureret kræft i petriskålen. Næste skridt er at gentage succesen med forsøgsdyr. Her har man allerede resultater, der ifølge Kent Jørgensen slet ikke ser så dårlige ud. Når han presses lidt, vil han endda kalde dem lovende. I hvert fald er det inaktive prodrug helt ugiftigt for normale celler, mens det ser ud til at virke positivt på kræftsye mus.

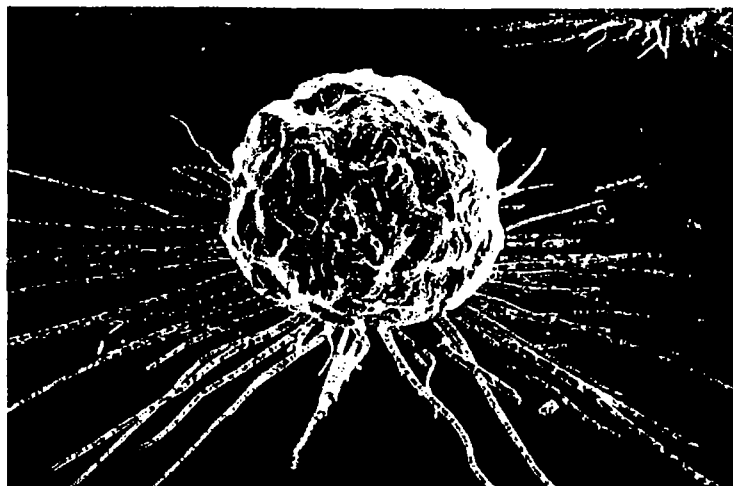


Cellelinje af kræftceller udtaget fra en patient og dyrket i laboratoriet.

»Selvom de jo ser ganske skrækkelige ud,« siger Kent Jørgensen og skutter sig ved tanken om de oncomus, man eksperimenterer med. »Men man er jo nødt til at gøre det sådan.«

»Der forskes virkelig meget i partikler, som kan transportere lægemidler. Og som samtidig kan styres, så de frigiver deres last i et bestemt væv eller et sygt område,« forklarer Kent Jørgensen.

EN beskeden søgning på Internettet bekræfter, at der er trængsel om truget. Flere af medicinalbranchens store drenge er med på vognen, og en pæn flok større og mindre biotekforetagender satser kraftigt på liposom teknologi. Alligevel mener de otte mand i LiPlasome, at de kan være med. Firmaet har fundet og patenteret en metode til at konstruere liposomer, der kan udsøge og dræbe kræftvæv, mens de går pænt uden om de raske celler.



Brystkræftcelle set i mikroskop.

forunderlige proces skyldes lipidernes særlige forhold til vand. De store fedtmolekyler består hver for sig af et hoved og en hale, og mens hovedet er hydrofilt og altså gerne vil opholde sig i vand, er de lange haler hydrofobe. De skyr vand. Så når man hælder lipider i en vandholdig opløsning, vil de følge fysikkens love og tilgodese begge ender ved at finde sammen i dobbelte membraner. En sandwich, hvor de hydrofobe haler vender indad mod hinanden, mens de hydrofile hoveder stritter ud i verden. Kugleformen opstår, fordi den er stabil. Diameteren kan man så regulere efter behag ved at presse liposomerne gennem et filter, og på den måde sørge for at de enkelte partikler eksempelvis kan komme helt ud i kredsløbets mindste kapillærer.

»Der findes allerede godkendte og markedsførte medicinske liposomer, som kan lastes med diverse lægemidler og sendes ind i blodbanen. Men de er ikke effektive. Der mangler en god trigger, som kan få partiklerne til at slippe deres last.«

Kent Jørgensen, som nu har forlagt samtalen til sit kontor, forklarer, at der er forskellige ideer i spil. Nogle handler om at trigge liposomerne udefra, og få dem til at åbne sig ved at sende ultralyd eller varme ind i det syge område. En anden retning arbejder med at finde naturlige enzymer, som kan løse den samme opgave indefra.

»Det er hér, vi tror på, PLA2 kan bruges i flere sammenhænge.«

»Man må forstå, at et kræftmiddel aldrig er bedre end sit leveringssystem,« forklarer Jørgensen. »Det er essentielt at få stoffet derhen, hvor det skal virke og få det læsset af uden for store bivirkninger for resten af kroppen. Og den opgave er der endnu ingen, der har løst.«

Ved at bruge liposomer forsøger man at bygge på en af naturens egne opfindelser. Liposomer er blot hule skaller dannet af fedtmolekyler – lipider – som helt af sig selv finder sammen og folder sig til perfekt rundede mikroskopiske sfærer. Den



De lyserøde, nøgne, rynkede og patenterede mus er stort set uundværlige i moderne kræftforskning. Årsagen er deres defekte immunsystem, som gør, at de udvikler kræft, når de får indsprøjtet cancerceller fra mennesker. Brystkræft, leverkræft, endetarmskræft – oncomusen leverer det hele. Hurtigt og som store svulster, der er lette at observere. Og hvis musen viser bedring, er der basis for at begynde den lange og seje kliniske afprøvning på mennesker, den fase hvor det hele må vise om det holder. Kent Jørgensen indrømmer beredvilligt, at mange lovende lægemidler virker i mus for så at fejle eklatant i mennesker. Noget der kan gøre en ende på små firmaer.

»Ja, det er sandelig en anden kultur,« siger forskeren Jørgensen om det erhvervsliv, han er gået ind i. Og tilføjer: »Det kræver tilvænning.«

Jørgensen er dog så heldig, at hans virksomhed i det mindste i det ydre er meget vanskelig at skelne fra det akademiske miljø. LiPlasome holder til på Danmarks Tekniske Universitet, hvor man lejer sig ind hos Kemisk Institut og plejer ivrig omgang med offentlige forskere. Der findes ingen af de karakteristiske firmaskilte med navnetræk og smart logo. Vægudsmykningen er heller ikke Per Kirkeby litografier i lyse birkerammer, men de ansattes videnskabelige konferencepræsentationer sat op med tegnestifter. Og i laboratorierne går der ganske almindelige studenter, mens der ikke er et eneste jakkesæt eller slips i syne.

LiPlasome er typisk for spirene i bioteksektorens vækstlag. De bryder frem, fordi nogle forskere tramper rundt i et område og får den idé, at reagensglasforsøgene kan bruges til noget uden for laboratoriet. Ideen overbeviser nogle investorer om det betimelige i at putte penge i forhåbningerne, og pludselig befinder en flok forhenværende akademikere sig i en virkelighed, hvor de søger patenter, før de publicerer, og hvor de skal tænke i anvendelse, patientgrupper og markedsanalyser.

»Egentlig havde vi slet ingen tanker om, at der skulle komme noget praktisk anvendeligt eller kommercielt ud af vores arbejde. Vi gik jo i Oles gruppe og lavede grundvidenskab.«

»Ole« er fysikeren Ole Mouritsen, som i dag er professor på Syddansk Universitet. Det var ham, der startede det hele tilbage i slutfirserne, da han fik et forskningsprofessorat på DTU og skabte en forskning i membraner. En forskning, der stadig befinder sig i verdenseliten på sit område.

»Forståelsen af biologiske membraner er ret ringe,« siger Kent Jørgensen. »Du husker sikkert selv fra biokemiundervisningen, hvordan man normalt forestiller sig cellemembranen som en simpel sæk. En passiv kapsel, der bare ligesom er der. Førhen har man stort set ikke tænkt over den, men i de senere år er der kommet en erkendelse af, at membraner er komplicerede strukturer, som spiller en vigtig funktionel rolle for celler. Der er en grund til, at naturen har skabt mange hundrede forskellige membranlipider.«

I forhold til DNA og genetik og den slags varme emner, mangler membraner måske nok sex appeal, men de er en grundlæggende forudsætning for komplicerede livsformer. De udgør selve den adskillelse, som giver et indre og et ydre. Det er en membran, som afgrænser cellen fra dens omverden, og en membran, der indhegner de mange specialiserede strukturer, som udfører funktioner inde i cellen.

Ved nærmere eftersyn er en biologisk membran et flydende vidunder. Et lipidhav som er i evig bevægelse, og hvor utallige proteiner bevæger sig rundt som sejlskibe. Al kommunikation i levende organismer sker gennem membraner og de proteiner, der sidder indlejret i dem. Der er receptorer,

der aktiveres af signalmolekyler udefra og sender signaler ind til cellens kerne, og der er enzymer, som udfører specialiserede opgaver.

»Vores udgangspunkt var at undersøge, hvordan naturen styrer sine egne membransystemer. Med den viden vi fik, kunne vi så lave modeller for, hvordan man eksperimentelt kan tackle kunstige membraner og konstruere dem med bestemte egenskaber,« siger Kent Jørgensen.

Han og kollegerne studerede op gennem 90'erne, hvordan lipiderne opfører sig socialt, når de spiller sammen i et system og danner et miljø på mikroskala. De fandt, at man kan forandre membraners overordnede materialeegenskaber ved at ændre på forholdet mellem de forskellige lipider, der indgår.

»Det har typisk funktionelle konsekvenser i forhold til de proteiner, som sidder i membranen. Vi kan styre materialet og derved skabe forhold, som er vigtige for virkningen af bestemte enzymer. Det afgørende for enzymet er nemlig, hvordan det oplever sine lokale omgivelser. Det er ligeglads med de meget store længdeskalaer.«

Helt konkret havde Kent Jørgensen fået fat i PLA2 fra en samarbejdspartner, og hjemme på DTU opdagede Mouritsen gruppen, hvordan de kunne ændre dramatisk på enzymets aktivitet. Så begyndte biofysikerne at læse den medicinske litteratur og blev klar over, at kræftforskere allerede interesserede sig for PLA2. Vejen fra grundforskning i membraner til kræftbehandling var et spørgsmål om noget, man taler meget om i forskningen. Tværfaglighed.

»Det handler om at tænke uden for de vanlige kasser. Og det er i praksis meget svært. Men det, vi sidder med, er et eksempel på, at det er dér, hvor der virkelig sker noget,« siger Kent Jørgensen.

»Det er i det tværfaglige, at to og to somme tider ikke bare er fire, men måske fem eller seks.«