



Sveriges äldsta reumatologklinik finner vi i Lund. Där startade verksamheten redan 1928 och det finns fortfarande delar av kliniken som inryms i lokaler som härstammar från den tiden. Man kan gå tillbaka ända till ungefär år 1070 då det fanns ett Benediktinerkloster vars verksamhet till viss del bestod av att vårda sjuka. Säkert var några reumatiker! Murrester finns kvar, och ankdammen var en gång munkarnas karpodling.

Sedan kan man följa historien via Esaias Tegner som vistades på Helgonagården fram till dagens ganska stora reumatologiska klinik. Där har man delat in de ca. 20 läkarna, med tillhörande doktorander i tre forskargrupper: Artriter, Sklerodermi och SLE. Med stolthet i rösten berättar klinikchefen Ola Nived om den stora barnreumatologiska verksamheten som varit den enda högspecialiserade barnreumatologen ända sedan 1938. Nu byggs ett nytt Barnsjukhus och det beräknas bli inflyttningsklart i mitten av år 2001.

Reumatologisk forskning vid Lunds Universitetssjukhus

Multidisciplinära forskningsinsatser

– En förutsättning för förbättrad behandling vid reumatiska sjukdommar

Text: Tore Saxne, Professor i reumatologi, Prefekt vid Institutionen för rörelseorganens sjukdomar, Lunds Universitet

Begreppet reumatiska sjukdommar låter sig inte definieras på ett enkelt sätt. Här ryms ett mångfacetterat spektrum av tillstånd, som kan ta sig mycket olika uttryck hos den enskilde patienten. Bland de reumatiska sjukdomarna finner vi således tillstånd med mycket olika symptom och förlopp, t.ex. reumatoid artrit (ledgångsreumatism), artros ("förlitningsvärk"), olika former av mjukdelsreumatism och bindvävs-sjukdomar som SLE och Sklerodermi.

Även om sjukdomsyttringarna är mycket varierande finns många beröringspunkter vad gäller bakgrundsfaktorer och sjukdomsmekanismer. Därför är det naturligt att forskningsinsatser som syftar till att förbättra situationen för de som drabbas, samordnas för att ansträngningarna skall ge bästa möjliga resultat.

Samarbete viktigt

I Lund finns en lång tradition vad gäller samarbete kring patienter med reumatiska sjukdommar, både i den

kliniska vardagen och forskningsmässigt. Denna tradition fördjupades under Frank Wollheims tid som professor då unika samarbeten mellan klinisk forskning och grundforskning t.ex.inom bindvävsbiokemi inleddes. Detta samarbete har lett till utveckling av tekniker som möjliggör utvärdering av behandling med möjlighet att skydda leden mot inverkan av sjukliga processer, t.ex. vid reumatoid artrit. På liknande sätt har gränsöverskridande samarbeten burit frukt när det gäller systemiska bindvävs-sjukdomar och artros.

Patientdata

En viktig del av verksamheten i Lund är en långsiktig strategi, som bland annat inneburit att såväl patientdata som material i form av ledvätske- och serumprover kontinuerligt samlats sedan många år. Detta har givit möjligheter till studier, som på ett unikt sätt speglar sjukdomsutveckling och sociala konsekvenser av reumatiska

sjukdomar och som identifierat tidiga tecken, som signalerar sjukdomsaktivering eller allvarliga konsekvenser för framtiden, en förutsättning för nya behandlingsmetoder.

Skapa kontaktytor

För att ytterligare stärka och samordna forskningsinsatserna för de reumatiska sjukdomarna bildades i Lund 1996 Institutionen för rörelseorganens sjukdomar i vilken ingår avdelningarna för reumatologi, ortopedi och sjukgymnastutbildning. I denna organisation skapas kontaktytor mellan forskare med gemensamma mål, men med olika kompetenser och utgångspunkter.

Mycket viktigt är att samarbetsprojekt mellan ortopedier och reumatologer initierats och fördjupats, men också att samarbetet mellan läkare och funktionsterapeutisk expertis underlättats. Med Institutionen för rörelseorganens sjukdomar som klinisk bas har samarbetet med prekliniska discipliner sjukgymnastik, arbetsterapi och kurativ verksamhet kunnat utvidgats och ett nätverk för reumatologisk forskning har etablerats i Lund.

Världsledande expertis

Här ingår också världsledande expertis inom bindvävsbiologisk grundforskning och inom inflammationsforskning. Vidare finns i Lund ledande kompetens inom området experimentell patologi och klinisk immunologi, två discipliner med stor betydelse för modern reumatologi. Det har således etablerats samarbeten där förbindelser finns mellan forskare, som studerar grundläggande processer i sjukdomsutvecklingen och kliniska forskare, som arbetar med patientnära frågeställningar.

Nära kontakt

Denna nära kontakt på en dag till dag basis mellan forskare med olika utgångspunkter, men med i grunden gemensamma mål, har redan visat sig mycket stimulerande och framgångsrik. Observationer i kliniken har givit upphov till experiment vid laboratoriebänken och de experimentella resultaten har kunnat prövas i klinisk verklighet. Omfattande samarbets-

projekt har inletts, som lovar att på sikt ge resultat, som kan omsättas i konkreta åtgärder för patienterna.

Ett samarbete vad gäller handledning av doktorander har även vuxit fram, vilket på sikt kommer att underlätta rekrytering av kliniska doktorander, som kan kombinera en patientnära forskning med delprojekt på laboratoriet under kompetent handledning.

Många nätverk

Nätverket för reumatologisk forskning i Lund utgör i sin tur bas för ett större nätverk där i första hand kliniker i södra Sverige ingår. Ett exempel är det omfattande samarbete, som sker med Spenshults reumatikersjukhus. Flera långsiktiga projekt pågår respektive initieras inom ramen för detta samarbete.

Ett annat exempel är de samarbetsprojekt som pågår och utvidgas tillsammans med Reumatologenheten i Malmö, bl.a. avseende svåra komplikationer till reumatoid artrit.

Lång tradition

De forskargrupper, som ingår i nätverket för reumatologisk forskning i Lund, har alla en lång tradition när det gäller nationella och internationella samarbeten. Dessa kontakter kan genom forskningsstrukturen i Lund fördjupas och utvidgas. Så har redan kontakter, som primärt etablerats mellan grundforskare, givit upphov till samarbeten med kliniker på andra centra. Ett konkret exempel är studier av läkemedelseffekter på vävnadsomsättningen i experimentella modeller, som genom sådana kontakter kunnat utvidgas till patientbaserade studier.

Ett nära samarbete mellan kliniska forskare med inriktning såväl på medicinska som funktionsterapeutiska och omvårdnadsmissiga aspekter, och som även inkluderar framstående grundforskare, är en förutsättning för att vi framgångsrikt skall kunna bearbeta och lösa de många olösta gåtor som finns vad gäller de reumatiska sjukdomarna. Unika förutsättningar för detta har skapats genom nätverket av internationellt ledande representanter för reumatologisk forskning som finns i Lund.



Klinikchefen Ola Nived är stolt över Lunds barnreumatologiska verksamhet



Med ultraljud kan man på ett tidigt stadium diagnostisera synovit

Barnreumatologisk forskning

Text: Professor Marjatta Leirisalo-Repo, Renate Elborgh och Eva Edlund

Det finns ca 1 300–1 500 barn med juvenil kronisk artrit (JCA) i Sverige. Antalet nya fall är ca 130–200/år.

Den barnreumatologiska avdelningen i Lund är en riksenhet, vilket ger goda möjligheter att forska kring nya metoder för diagnostik och behandling. Hit kommer flertalet av de svårast sjuka barnen med JCA i landet. Vår forskning fokuseras på utvärdering av ultraljudsdiagnostik, kostfaktorer, ortopedkirurgiska, epidemiologiska studier, samt Methotrexatebehandling. Samarbetet, både på det nationella och internationella planet, är viktigt.

Ultraljudsdiagnostik av ledinflammation

I många år har det gjorts ultraljudsundersökningar av höftleden, men i takt med den tekniska utvecklingen av ultraljudsapparaturen har möjligheterna till findiagnostik inom ett flertal ledsystem utvecklats starkt. Visserligen kan information erhållas med magnetresonanstomografi, men sådan

undersökning kräver ofta att man söver mindre barn för att de ska att ligga stilla och dessutom är det relativt kostsamt. Ultraljudsundersökning kan göras enkelt och bekvämt för både undersökare och patient på poliklinisk bas. Därför har vi nyligen initierat ett omfattande forskningsprojekt med deltagare från röntgen- och ortopedklinikerna samt från barnreumatologiska avdelningen, för att utvärdera ultraljudsdiagnostikens möjligheter och begränsningar såväl i samband med diagnostik som vid terapikontroll.

Tidig upptäckt

Med ultraljud kan man på ett tidigt stadium diagnostisera synovit (ledhinneinflammation) med ökad mängd ledvätska, visa inflammatoriska bursiter (slemsäcksinflammationer) och tenosynoviter (senskidor) och även påvisa benerosioner (benangrepp) på ledhuvudet innan de syns med röntgen. Vi vill därför undersöka värdet av den nya ultraljudstekniken vid bedömning av inflammerade axel- och höftleder hos barn och ungdomar med JCA; dels för att utvärdera olika

former av behandling och dels för att göra en jämförelse med etablerade metoder som konventionell röntgen, MR (magnetkamera) och artroskopi (att titta in i leden med ett fint instrument). Vår förhoppning är att ultraljud med Doppler ska visa sig vara ett användbart instrument vid diagnostik av ledinflammation av olika grad och för utvärdering av olika terapeutiska åtgärder som syftar till att minska synoviten.

Näringsfysiologisk studie

Hos en icke obetydlig del av våra barn är viktutvecklingen dålig och därmed även tillväxten. För att undersöka energibehovet och energiintaget hos JCA-barn har det tillsammans med gastroenterologsektionen på barnklinikerna i Lund genomförts en öppen näringsfysiologisk studie där 26 patienter ingick. Med hjälp av kostregistrering, indirekt kalorimetri (mätning av energiomsättning), densitometri (bentäthet) och blodprov skall man kunna bilda sig en uppfattning om förhållandet mellan energi-

behovet och energiintaget hos våra patienter. Utvärdering pågår.

Barnreumakirurgi

Reumakirurgiska ingrepp på barn med kronisk artrit sjukdom har en snart 30-årig tradition i Lund.

Barnreumatologiska avdelningen har, i samarbete med ortopedkirurgiska kliniken, haft riksansvar för denna verksamhet under flera decennier. Verksamheten präglades på 70-talet huvudsakligen av synovectomier och andra mjukdelsingrepp, men mot slutet av 70-talet kom de första höftproteserna och den rekonstruktiva ledkirurgin satte ordentlig fart på 80-talet.

Stort material

Under senare år har allt mer intresse riktats mot sjukdomsmekanismer, framförallt avseende effekterna av ökat tryck i höftleden. Vi har publicerat arbeten om relationen mellan ledens tryck, ultraljudsfynd och artroskopifynd.

Den höftartroskopiska verksamheten är unik, med erfarenhet av mer än 100 höftartroskopier på barn. Trycktegringens betydelse för utveckling av caputnekros (nedsatt cirkulation i lårbenshuvudet) har resulterat i en ny

operationsmetod, s.k. intramedullär uppborrning, i syfte att minska patientens värk och att tryckavlasta leden. Betydande erfarenheter finns av detta och materialet finns samlat för en eventuell publikation.

Centralisering viktig

Antalet barn som årligen blir föremål för ortopedkirurgiska åtgärder i landet understiger sannolikt 50 stycken varför det är oerhört väsentligt att verksamheten är centraliserad. En decentraliserad barnreumakirurgisk verksamhet skulle definitivt omöjliggöra allt forsknings- och utvecklingsarbete inom området.

Epidemiologiska studier

Trots att de mera kroniska inflammatoriska ledsjukdomarna och även de reumatiska systemsjukdomarna hos barn och ungdomar har varit kända i många år, vet vi fortfarande inte hur många patienter som insjuknar varje år eller hur många barn och ungdomar det finns med dessa sjukdomar i Sverige respektive i hela Norden.

Barnreumatologiska avdelningen i Lund deltar i en nordisk studie beträffande förekomsten av juvenila artrit-sjukdomar och i en nationell studie

beträffande förekomsten av inflammatoriska reumatiska systemsjukdomar. Den medicinska behandlingen av inflammatoriska ledsjukdomar har blivit mer aggressiv och sker numera i ett tidigt skede och därför är det viktigt att utvärdera olika behandlingsmetoder.

I regel är ett enda land för litet för att kunna få ihop tillräckligt många patienter för ett speciellt preparat varför det krävs internationella studier. Avdelningen deltar därför i en internationell studie om behandling av barnreumatiker med Methotrexate.

Gränsöverskridande ögonforskning

Tillsammans med ögonkliniken genomförs en studie av barn och ungdomar med reumatiska inflammatoriska ögonsjukdomar och deras förlopp med hänsyn till synen. Några av patienterna riskerar att bli blinda och därför är det nödvändigt att om möjligt urskilja olika typer av aggressiva ögoninflammationer från början och snabbt gå in med en kraftig behandling.

Reumatoid Artritstudie

Text: Docent Kerstin Eberhardt

Vi har sedan mitten av 1980-talet en prospektiv studie av patienter med kronisk ledgångsreumatism som är följda från tidigt sjukdomsskede. Målsättningen med denna studie är att beskriva sjukdomsförloppet och konsekvenserna. Samtidigt vill vi försöka utveckla metoder för bedömning av sjukdomens progress och utveckla bättre prognostiska instrument.

180 patienter

Studien består av drygt 180 patienter, som inkluderades åren 1985–1989. Det är 1/3 män och 2/3 kvinnor, som vid insjuknandet i genomsnitt var 51 år gamla och hade haft ledbesvär under cirka 1 år. Patienterna har följts fort-

löpande, mestadels en gång i halvåret på en öppenvårds-team-mottagning. Vi har använt standardiserade och av oss själva delvis utvecklade bedömningsmetoder.

Hela reumateamet har medverkat vid bedömningen, vilket har gjort att vi kunnat ha en mycket bred uppföljning av patienterna. Vid varje uppföljningstillfälle har vi förutom medicinsk bedömning även noggrant bedömt funktionsförmågan och sociala, psykologiska samt ekonomiska faktorer. Sjukdomsförlopp och prognos har publicerats efter 2 och 5 år och nu sammanställer vi 10-årsuppföljningen.

Funktion eller ej

Att upptäcka funktionshindren så tidigt som möjligt är av stor betydelse för behandling och förebyggande åtgärder. Vi har utvecklat ett test med enkla funktionella rörelser som har visat sig fungera väl och korrelera till daglig funktionsförmåga, graden av inflammation i lederna och röntgenologiska förändringar.

Frågeformulär som patienten själv fyller i används oftast vid bedömning av funktionsförmåga i dagligt liv. Ett av dessa är Stanford Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ) som har översatts av oss och anpassats till svenska förhållanden. I vår studie bibehöll patienterna sin funktion i det

dagliga livet relativt väl de första 2 åren, och glädjande nog kunde nästan alla patienter fortfarande klara sig utan hjälp av andra efter 5 år. "HAQ-värdet" vid studiestarten var ett bra instrument för att förutsäga funktionsförmågan i dagligt liv och även den framtida arbetsförmågan.

Röntgenförändringar

Röntgenbilden ger ett objektivt och bestående mått på de strukturella förändringarna i brosk och ben som kan uppstå vid ledgångsreumatism.

Vi har följt sjukdomsprogressen med årliga röntgenundersökningar och sett att röntgenförändringarna startar mycket tidigt i förloppet, samt att den hastighet som den utvecklar sig med under det första året har största prognostiska värdet. Det vanligaste är att röntgenförändringarna startar i händer och fötter. Vi har emellertid också kunnat visa att även förändringar i de stora lederna förekommer tidigt och kan uppstå ganska snabbt. Drygt 10% av patienterna utvecklade snabbt förlöpande destruktion av stora leder redan de 4-5 första åren och det gällde då framför allt höftleden där patienten fick symptom i form av smärta,

igångsättningssvårigheter i allmänhet bara några månader innan leden var helt fördärvad.

Tack vare modern protesteknik har dessa patienter kunnat bibehålla sin gångförmåga.

Remission undersökt

Det kliniska förloppet under 5 år har analyserats och av största vikt är att ta reda på om patienterna har haft perioder utan ledsymptom, d.v.s. gått i remission. Det visade sig att 20% av våra patienter hade haft långvariga remissionsperioder under de 5 första åren. I medeltal hade dessa remissioner varat nästan 2 år. Ytterligare nästan 40% hade haft kortvariga episoder utan ledsymtom. Alla dessa 60% hade betydligt mindre funktionshinder och mindre röntgenförändringar efter 5 år, än de 40% av patienterna som hela tiden uppvisade ledinflammationer.

Ingen ökad dödlighet

Vi har också kunnat visa att efter cirka 10 års sjukdom fanns det i vår kohort (undersökningsgrupp) ingen ökad dödlighet jämfört med en ålders- och könsmatchad normalpopulation i Malmöhus län.

Tidigt slut på arbetslivet

Kartläggning av social bakgrund, arbetssituation och ekonomiska konsekvenser av RA är av stor betydelse. Vid uppföljning efter 2 år fann vi en hög frekvens, 40% av arbetsförmåga. 5 år senare var frekvensen oförändrad men av de patienter som var kvar i arbetslivet hade nästan 80% fått ändra sin arbetssituation.

Det viktigaste fyndet var att majoriteten av patienter som slutat arbeta, faktiskt gjorde det redan under första sjukdomsåret och innan de fått kontakt med reumatologen.

Vad kostar RA samhället?

I samarbete med Handelshögskolan i Stockholm har vi visat att hos patienter med tidig reumatoid artrit var förlust av arbetsförmågan den allt överskuggande kostnaden. Denna ekonomiska modell använder vi nu för fortsatta studier av den ekonomiska nyttan av proteskirurgi i samarbete med olika ortopedkliniker i södra regionen. Ett nytt och mycket viktigt användningsområde för den ekonomiska modellen är att studera eventuella ekonomiska vinster av de nya dyra biologiska medicinerna.

Markörer för vävnadspåverkan vid ledsjukdomar

Text: Professor Tore Saxne
Medförfattare: Doktor Bengt Månsson

Vid ett sjukdomsangrepp kan alla strukturer i leden skadas. Således drabbas både ledbrosk och underliggande ben, men även ledhinna och mjukdelar i leden förändras. I Lund studeras i nära samarbete mellan klinik och grundforskning hur dessa skador uppkommer och hur skadorna skall kunna upptäckas och förebyggas tidigt.

Ledbrosket, som utgör den tunna ytan mellan benändarna i leden är normalt glatt, glänsande och medger rörelser med mycket låg friktion. Det saknar blodkärl och är därför beroende av

ledvätskan för tillförsel av näring och för borttransport av slaggprodukter. I motsats till vad man kanske skulle förmoda av ledbroskets utseende, är denna vävnad mycket dynamisk och det sker en ständig omsättning där vävnadskomponenter bryts ned och ersätts med nytillverkade komponenter.

En ny princip

I normala fall upprätthålls en finstämd balans mellan produktion och nedbrytning av broskets beståndsdelar, vilket gör att vävnadens struktur och egenskaper bibehålls. Vid ledsjukdomar påverkar sjukdomsprocessen denna balans och i flertalet fall kommer

nedbrytningen att dominera. Vävnadens molekyler förloras och broskets egenskaper förändras, vilket leder till sämre funktion och förmåga att stå emot de påfrestningar, som leden utsätts för i det dagliga livet. Molekyler eller fragment av dessa frisätts till ledvätskan och når så småningom ut i blodbanan.

Vi följer enkelt processen

Detta händelseförlopp har kartlagts bland annat genom studier i Lund och bildar grunden för ett nytt sätt att studera sjukliga processer i vävnaden.

Vi kan nu med immunokemisk teknik mäta och karakterisera vävnads-

fragment i ledvätska och blod. Därmed öppnar sig möjligheter att undersöka och följa processer i vävnaden, med för patienten mycket enkla ingrepp. När tekniken är fullt utvecklad krävs enbart ett blodprov för att kartlägga förhållandena i vävnaden och sjukdomsprocessen kan således följas med upprepade analyser. Genom att analysera en rad vävnadskomponenter i samma prov kan man få ett "fingeravtryck", som speglar sjukdomsprocessen i ett givet ögonblick och få en uppfattning om vävnadsskadans karaktär på molekylär nivå.

En fördel med denna känsliga metodik är att den upptäcker förändringar långt tidigare än konventionella metoder, vilket gör att på sikt effektiv, förebyggande behandling kan sättas in i ett tidigt skede av sjukdomen.

Metoden redan etablerad

Principen att analysera molekylära markörer vid ledsjukdomar för att skapa en bild av sjukdomsprocessen i vävnaden kan jämföras med redan etablerade metoder inom medicinen, t.ex. inom hjärtmedicinen, där det länge varit till nytta inom diagnostiken att i serum mäta enzymer som frisätts från hjärtmuskeln i samband med en infarkt, d.v.s. en vävnadsskada i hjärtat.

Det som har försvårat utvecklingen av vävnadsmarkörer för ledsjukdomar, är att vid en infarkt sker ett tämligen snabbt utsläpp av produkter från den skadade hjärtmuskeln, medan förändringarna kommer succesivt vid en kronisk ledsjukdom, och det blir mycket svårare att definiera gränsen mellan normal och sjuklig frisättning.

Vävnadsmarkörer i kliniken

Tekniken lämpar sig även för att bedöma hur broskskadan kommer att utveckla sig i framtiden, d.v.s. hur prognosen är. Skillnader i frisättningsmönstret av vissa molekyler i broskets grundsubstans, aggregan och COMP, har påvisats mellan patienter med debuterande RA och patienter med akut, övergående ledsjukdom, där kliniska- och laboratoriefynd i övrigt är lika.

Vid etablerad RA i tidigt skede finner man ett annorlunda fri-

sättningsmönster av dessa markörer hos patienter som snabbt utvecklar vävnadsskada, än hos patienter med en lindrigare sjukdom. Vid knäledsartros stiger serumnivåerna av COMP hos de patienter, som under en 5-årsperiod utvecklar ökande grad av ledskada, vilket kan utnyttjas för att identifiera patienter med dålig prognos.

Serumanalys

Ett annat användningsområde, som lovar att bli mycket viktigt framöver, är att effekter av olika typer av behandling på vävnaden kan följas med hjälp av serumanalys av broskproteiner. Så har vi till exempel funnit att de nya medel, som nu introduceras för behandling av RA, där man funnit mycket goda effekter på smärta, ledsvullnad etc, skiljer sig åt beträffande effekter på broskvävnaden. Man kan inte ta för givet att god symtomlindring i det korta perspektivet är liktydigt med en broskskyddande effekt på sikt. Genom att utnyttja denna nya metodik är det möjligt att påvisa broskskyddande effekt av en behandling betydligt snabbare än vad som är fallet med konventionell teknik, d.v.s. röntgen, och metoderna används redan nu vid läkemedelsprövningar.

Framtidsperspektiv

Bestämning av vävnadsmarkörer vid ledsjukdomar i ledvätska och blod öppnar nya möjligheter för att studera processer i leden och kommer att ge väsentlig information om mekanismerna för vävnadsskada. Detta kommer att öka möjligheterna att finna effektiv behandling, som motverkar vävnadsskada, vilket kommer att leda till mindre inskränkning av funktionen och mindre lidande för patienten samt på sikt minska behovet av proteskirurgi. I studier av nya behandlingsprinciper, t.ex. cytokin- och enzymhämmning, kommer markörbestämning att vara ett viktigt instrument för att påvisa och följa effekterna av behandlingen på vävnaden, vilket kommer att underlätta ansträngningarna att identifiera långsiktigt verksam behandling vid ledsjukdomar.

SLE-forskning

Text: Doc. Gunnar Sturfelt

Systemisk lupus erythematosus (SLE) är en inflammatorisk bindvävssjukdom med multipla men ofta karaktäristiska organsymtom och immunologiska störningar. Indicier finns för att multipla gener i samverkan disponerar för sjukdomen.

Hos en ärftligt disponerad individ kan omgivningsfaktorer som ultraviolett ljus, vissa kemiska ämnen, hormonella faktorer samt infektioner utlösa SLE-sjukdom. Flera immunologiska mekanismer opererar vid SLE: B-lymfocyter med immun-komplex, autoantikroppar, T-lymfocyter, koagulationsstörningar m.m. De terapeutiska insatserna blir därför ofta många.

Långsiktigt program

Sedan 1980 har långsiktiga program för SLE-forskning bedrivits. En grundpelare har varit ett epidemiologiskt definierat program inom vilket alla nyinsjuknade patienter med SLE identifierats inom Lund och kringliggande sjukvårdsdistrikt. Dessa patienter, som utgör en unik oselekterad grupp av individer med SLE, har sedan årsvis kunnat följas och vi har kunnat studera sjukdomsaktivitet, organskador, arbetsförmåga, överlevnad i relation till prognostiska, kliniska och laboratoriemässiga markörer.

Vi har bl.a. visat:

- att aktiveringsprodukter från det immunkomplex-reglerande komplementsystemet följer sjukdomsaktivitet och även ger information i förväg om skov av sjukdomen
- att antikroppar mot komplement, främst C1q, är markör för njurengagemang vid SLE
- att kardiolipinantikroppar är markörer för hjärtklaffssjukdom och riskfaktor för hjärninfarkt
- att antikroppar mot äggviteämnen i vita blodkroppars cytoplasma kan vara markörer för läkemedelsorsakad SLE

- att antalet nyinsjuknade fall är påfallande konstant 5/100 000/år samtidigt som prevalensen av SLE-sjukdomen successivt har ökat och uppgick i december 1996 till 65 fall/100 000 invånare i Sverige

- att mortaliteten inte är ökad jämfört med i normalbefolkningen efter 5 år, men efter 10 år ser vi en signifikant ökad dödlighet.

Frekvensanalys

Bland kliniska arbeten kan nämnas att vi analyserat frekvenser och konsekvenser av lungsjukdom och även av hjärt-kärlsjukdom, som är en dominerande orsak till organskada och ökad mortalitet vid SLE. Vi har också i internationellt samarbete utvecklat och bedömt index för sjukdomsaktivitet och organskada vid SLE.

Är SLE ärftligt?

Multipla fall av SLE i familjer och ökad förekomst av SLE hos enäggstvillingar stöder betydelsen av ärftliga faktorer vid SLE. Vi har i en rad studier karakteriserat kopplingen mellan SLE och gener på kromosom 6 inom transplantationsgenområdet och då särskilt gener för komplementproteiner och gener för en immunreglerande faktor (TNF).

Genkonstellationer med icke uttryckta gener för komplementprotein är starkt överrepresenterade vid SLE. Nyligen har vi kunnat påvisa en stark samverkan mellan gener associerade med autoimmunitet på kromosom 6 och gener associerade med inflammationskontroll på kromosom 2 för benägenheten att utveckla SLE.

Orsaken till SLE

I vår hypotes för orsaken till SLE ingår att den multipelt genetiskt disponerade individen vid exposition för miljöfaktorer kan utveckla sjukdom:

Vi har i en serie arbeten studerat miljöfaktorers inverkan på SLE-sjukdomen och har som målsättning

att i fortsatta arbeten analysera samverkan mellan genetisk disposition och omgivningsfaktorer. Vi har bl.a. visat att UV-ljus kan öka risken för skov av SLE och att UV-ljus har immunologiska effekter hos SLE-patienter. Ett ökat men selektivt antikroppssvar mot vissa retrovirala peptider har påvisats både mot exogena (utifrån) och endogena (inifrån) retrovirus hos SLE patienter.

Vi analyserar nu vilka omgivningsfaktorer som är viktiga vid sjukdomsdebut och för induktion av skov samt hur omgivningsfaktorer kan agera tillsammans med immunsystemet och då särskilt komplementsystemet.

Ett bärande tema i våra studier av den immunpatologiska processen vid SLE är studier av den betydelse som förvärvad och nedärvd störning av komplementsystemets funktion har. Vi har påvisat att störning av den komplementberoende transporten av immunkomplex via komplementreceptorer på röda och vita blodkroppar, är karaktäristisk för denna sjukdom och att komplementbristen bidrar till ökad produktion av kärnantigen, autoantikroppar och immunkomplex.

I fortsatta studier analyserar vi mekanismer bakom den ökade produktionen av SLE-antigen, det störda omhändertagandet av och den defekta toleransen mot SLE-antigen samt orsaker till bristande transport och oskadliggörande av immunkomplex vid SLE-sjukdomen.

Sklerodermiverksamhet

Text: Doc. Anita Åkesson

Från 1983 har en klinisk verksamhet med anknutna forskningsprojekt byggts upp kring Sklerodermi (Systemisk skleros). Denna verksamhet som omfattar kliniskt utvecklingsarbete och förbättrade utrednings- och behandlingsrutiner har resulterat i en ökad remittering av patienter från hela landet, och från 1995 är Sklerodermiverksamheten i Lund registrerad i Socialstyrelsens vårdkatalog.

Vårt stora patientmaterial har medfört att särskild kompetens kunnat utvecklas, inte bara hos ansvariga läkare och paramedicinsk personal på reumatologiska kliniken, utan även hos berörda läkare inom andra specialiteter. Det har även resulterat i att kliniken i samarbete med Sklerodermicentra i Europa och USA haft möjlighet att utarbeta metoder för bedömning av sjukdomens svårighetsgrad, och att deltaga i behandlingsstudier.

Tidig diagnostik

För definitiv diagnos krävs att huden är förtjockad åtminstone på händerna och eftersom hud och kärl angrips tidigt i sjukdomsförloppet har nya metoder för bestämning av hud- och kärlengagemang underlättat tidig diagnostik.

Med högfrekvent ultraljudsteknik är det möjligt att bestämma inte bara form utan även fas i sjukdomsförloppet. Förbättrade tekniker för tidig diagnos är särskilt angelägna p.g.a. att tidigt insatt behandling kan vara avgörande för behandlingseffekt och prognos.

I utredningsschemat ingår dessutom bestämning av biokemiska markörer för värdering av kärlskadan och utredning av mag/tarmkanalens, lungornas, hjärtats och njurarnas funktioner. Det förekommer att patienter som trots att de endast haft sjukdomen en kort tid får angrepp på de inre organen. Dessa patienter

behandlas med cellhämmande läkemedel med i allmänhet god effekt på särskilt lungfunktionen.

Trots att Sklerodermi är en ovanlig sjukdomen, ca 35 nyinsjuknade/år, har ca 20 nya patienter varje år remitterats till kliniken och i december 1998 hade 336 patienter utretts och behandlats.

Fortlöpande utvärdering av använda tekniker för diagnos och behandling har varit möjlig att genomföra p.g.a. den successivt ökade remitteringen av patienter från hela Sverige.

