

Reumatologisk forskning vid Karolinska sjukhuset i Stockholm



Karolinska i Stockholm är nog det mest bekanta sjukhuset i landet. Från de delvis tämligen slitna patientrummen kan man blicka ut över den underbara lilla parken som fylld av sina enorma Rhodedendron-buskage kan ge en sjukdomstrött patient lite hugsvalelse för själen. Och till glädje för sjukgymnasterna ger den stilla, stärkande promenaden ett välbehövligt tillskott till de gymnastiska övningarna.

Dock bör en viss försiktighet påkallas, för här byggs det både nytt och om. Ett slående bevis är den funktionsdugliga byggnad där det välutrustade nya laboratoriet är inrymt.

Karolinska bygger upp forskningskedjor

Text: Professor Lars Klareskog

Karolinska Institutet och Karolinska Sjukhuset beslöt för några år sedan att göra en särskild satsning på reumatologisk forskning vid Reumatologiska kliniken KS, och denna satsning har därefter fått ytterligare stöd i och med att det blev möjligt att etablera "Reumatikerförbundets forskningslaboratorium" vid det nyuppförda Centrum för Molekylär Medicin som sedan två år är verksamt alldeles invid Reumatologiska kliniken.

I denna miljö arbetar vi nu för att bygga upp den kedja av olika forskningsinsatser som är nödvändiga för att den molekylära grundforskningens stora framsteg skall kunna komma till nytta i den kliniska verkligheten, för den vanlige reumatiska patienten. Att bygga upp sådana kedjor är svårt och kräver långvarigt arbete och långvariga

satsningar; vi är ännu inte riktigt nöjda, vi tycker det går för långsamt och att vi i Sverige skulle kunna ge ännu större bidrag till utvecklingen av nya terapier. Ändå är vi på god väg och med hjälp av forskningsbidrag har vi goda förhoppningar om att kunna utveckla en forskningsmiljö som knyter samman molekylär- och patientinriktad forskning.

Flera forskningsgrupper

Praktiskt bedrivs forskningen dels inom den reumatologiska kliniken av läkare, sjuksköterskor, sjukgymnaster, arbetsterapeuter och kuratorer som arbetar både med forskning och med praktiskt patientarbete, och dels inom forskningslaboratoriet. Forskningen bedrivs inom olika mindre forskningsgrupper – som naturligtvis samverkar nära med varandra – och som var och en leds av en eller flera disputerade forskare. Inom varje grupp finns doktorander och flera andra medarbe-

tare. Dessa enskilda forskningsgrupper söker pengar till sin verksamhet från olika fonder för de löpande kostnaderna och kan fortsätta sin forskning enbart om de under de gångna åren kunnat producera resultat som är nya och nyttiga i ett internationellt sammanhang.

Modern utrustning

Gemensamma anslag till Reumatologiska kliniken används för att bygga upp allt som krävs runt omkring för att forskningen kan fungera t.ex. i form av modern utrustning på laboratoriet, dataprogram för att kunna följa upp resultat från undersökningar av patienter, och framför allt utbildning av alla de medarbetare som måste bidra med sina kunskaper för att kunna genomföra forskningen. Enbart en mindre del av de resurser som behövs kommer från staten och Karolinska Institutet.

Den helt dominerande delen av resurserna kommer från anslag som varje forskare söker – för något eller några år i taget – från olika forskningsråd, från EU, från privata stiftelser, ibland från läkemedelsföretag och, särskilt viktigt, från Reumatikerförbundets forskningsfonder. Nedan beskrivs kortfattat de forskningsgrupper som just nu är verksamma vid kliniken och forskningslaboratoriet.

SLE – uppkomstmekanismer och terapi

För att bättre förstå varför SLE debuterar studerar vi samspelet mellan gener och miljö vid uppkomst av denna sjukdom. De genetiska studierna bedrivs genom att vi undersöker hur SLE-sjukdomen ärvs inom familjer i Sverige, på Island och i flera andra länder. Genom att studera vilka genetiska faktorer som bidrar till uppkomst av sjukdom respektive skydd mot sjukdom hoppas vi så småningom finna sätt att påverka just de molekyler som skiljer sig åt mellan individer som är mottagliga för sjukdomen, så att skydd åstadkoms också hos dessa. Detta projekt är grundvetenskapligt och har stöd bland annat från ett EU-program.

Hjärtforskning

Våra studier av njurinflammationen vid SLE belyses av särskild artikel nedan. För att förstå varför hjärt-kärlsjukdom är vanligare och allvarligare hos patienter med SLE undersöker vi bl a. immunologiska faktorer som kan vara av betydelse för utveckling av hjärt-kärlsjukdom hos både SLE-patienter och andra individer. Syftet är att bl.a. finna bättre sätt att förutsäga och förebygga hjärt-kärlsjukdom. Slutligen studeras orsakerna till den påverkan på nervsystemet och på psyket som kan förekomma vid svårare fall av SLE.

Vi undersöker vilka molekyler som bidrar till dessa nervskador – naturligtvis med förhoppning att därefter kunna blockera just dessa molekyler och minska problemen

Reumatoid artrit – uppkomstmekanismer och terapi

Vi försöker förstå de grundläggande mekanismerna i den attack som immunsystemet genomför mot brosk och ben och som leder till uppkomst av reumatoid artrit. Bl.a. undersöker vi i detalj vävnadsbiopsier som tas från de inflammerade lederna med hjälp av s.k. artroskopi (en ledkikare med vars hjälp man kan se in i leden och ta små bitar från den inflammerade ledhinnan). Dessa vävnadsprover, samt ledvätska och blod från de patienter som samarbetar med oss, analyseras noga för att förstå exakt vilka molekyler som medverkar i attacken mot leden. Förhoppningen är naturligtvis att kunna identifiera dessa molekyler så noga att allt bättre metoder kan utvecklas att blockera bara de skadliga molekylerna och ”spara” de nyttiga som behövs för det normala immunförsvaret mot bakterier och virus.

Molekylära effekter

Liknande metoder används också för att undersöka de molekylära effekterna av olika terapier. Bl.a. studerar vi de molekylära effekterna av de nya läkemedel som blockerar TNF för att söka förstå varför dessa läkemedel fungerar så bra hos vissa individer, och

mindre bra hos andra.

Ett av syftena är att efterhand både kunna komplettera TNF-blockaden där de nya läkemedlen ej är tillräckliga och att finna alternativ också till dessa behandlingar. Det långsiktiga syftet är att finna en rad kompletterande sätt att minska inflammationen vid RA, så att vi så småningom skall kunna behandla en patient med RA som vi behandlar infektioner idag; att ställa diagnos på vilken typ av RA-sjukdom det handlar om och därefter helt ta bort inflammationen redan från början.

Forskning kring omhändertagande, behandlingsresultat och kvalitetsutveckling vid reumatiska ledsjukdomar

För att kunna tillämpa gamla och nya sätt att behandla RA på ett effektivt sätt i vardagssjukvården måste vi följa upp långtidseffekterna av behandlingarna mycket bättre än idag. Särskilt gäller det de nya läkemedlen där vi ännu inte vet tillräckligt om hur de fungerar på lång sikt. I och med fler



Professor Lars Klareskog på Karolinska sjukhuset i Stockholm är en av frontfigurerna inom den svenska reumatologiska forskningen

möjliga behandlingsmetoder behövs en utökad dialog mellan och utbildning av både patienter och personal. Därför bedriver vi bl.a. en särskild studie inriktad på att se hur tidigt insatt behandling påverkar. Vårt lokala uppföljningssystem för dessa patienter och det nationella uppföljningssystem som bedrivs i regi av Svensk Reumatologisk Förening gör att vi bl.a. kan följa behandlingsutveckling och resultat av nya läkemedel på ett internationellt sett mycket bra och effektivt sätt.

Vi räknar med att dessa detaljerade studier av vad som egentligen åstadkoms med olika läkemedel och andra behandlingar (medicinskt, livs kvalitets- och arbetsförmågemässigt) också skall göra det lättare att argumentera för mer och rättvisare resurser till reumatikerna.

Insamling av prover

Till detta "kliniska" uppföljningssystem har vi också kopplat en provinsamlingsverksamhet, där vi samlar blodprover från många patienter för att efter hand bl.a. kunna se om man via analyser av dessa blodprover bättre kan förutse hur det kommer att gå för enskilda patienter och vilka patienter som behöver olika typer av nya läkemedel.

Klinisk prövning av nya läkemedel

Prövning av nya läkemedel i s.k. kontrollerade läkemedelsstudier är en mycket viktig del i arbetet att göra nya läkemedel praktiskt tillgängliga i den dagliga sjukvården.

Vi har byggt upp en ny enhet vid vår klinik kring klinisk prövning, där forskningssjuksköterskorna har en central och självständig plats.

Barnreumatologisk forskning

Den barnreumatologiska laboratorieforskningen bedrivs sedan ett år tillbaka i samma laboratorium som den vuxenreumatologiska forskningen vid KS, och en nära samverkan etableras inom den kliniska forskningen eftersom barnreumatologin i Stock-

holm flyttat till Astrid Lindgrens Barncentrum vid Karolinska sjukhuset.

I den kliniskt inriktade forskningen studerar man bl.a. effekterna av de nya TNF-blockerarna på barn med vissa typer av juvenil kronisk artrit. Ännu vet vi inte vilka barn som kan ha glädje av denna behandling, och det är viktigt att dessa studier görs i samarbete med vuxenreumatologisk reumatologiforskning.

Grundläggande forskning

Inom den barnreumatologiska forskningsgruppen görs dessutom mycket grundläggande forskning kring uppkomstmekanismer vid reumatisk ledsjukdom, och dessutom studeras några helt nya terapiprinciper, ännu så länge på ett väldigt tidigt stadium.

Detta sker i ett nära samarbete med Pickover-institutet i New York.

Uppkomstmekanismer vid inflammation i lederna – grundläggande studier

För att förstå de mest grundläggande orsakerna till att immunsystemet kan reagera fel och angripa lederna i stället för virus och bakterier behövs djurexperimentella studier av möss och råttor, där man i detalj kan undersöka hur en autoimmun attack mot leden kan uppkomma och hur den kan förhindras.

Även om det är svårare att beskriva resultaten från denna forskning i praktiska termer, så är det ändå här som själva grunden för den mer tillämpade forskningen bl.a. kring nya läkemedel finns. Det är också inom denna grundläggande forskning som man har bäst möjlighet att upptäcka helt nya terapiprinciper bl.a. kring eventuell "vaccination" mot artrit, vilket bör vara möjligt men som fortfarande ligger ganska långt fram i tiden.

Flera olika tänkbara läkemedel mot artrit prövas också kontinuerligt i de djurexperimentella modellerna och bl.a. undersöks vilka läkemedel

som är särskilt bra på att hämma destruktions av brosk och ben.

Sjögrens syndrom och autoimmunitet

En ny forskningsgrupp som flyttat in i vårt laboratorium under det gångna året, ägnar sig åt, i samverkan med grupper i Norge och i London, att förstå den autoimmuna reaktionen vid Sjögrens Syndrom för att bl.a. undersöka hur virusinfektioner eventuellt kan utlösa den autoimmuna reaktion som leder fram till sjukdomen.

Myositer och andra inflammationssjukdomar som drabbar muskler

Muskelinflammation (myosit) är en relativt ovanlig sjukdom där alltför lite forskning hittills bedrivits i världen. Under 5 års tid har vi byggt upp en ny forskningsgrupp som koncentrerar sig på myositsjukdomen.

I den studerar man grundläggande molekylära uppkomstmekanismer, utvärderar och prövar nya typer av terapier som är avsedda att stärka muskelfunktionen samt förbereder nya läkemedelsprövningar i samarbete med flera andra europeiska grupper.

Forskning kring fysisk träning och sjukgymnastik vid reumatiska sjukdomar

Christina Stenström utvidgar vid KS/KI den forskning och forskningshandledning som hon redan tidigare bedrivit inom flera projekt knutna både till reumatoid artrit, myosit och smärtbehandling. Hon har också nyligen startat ett nationellt projekt kring betydelsen av och möjligheten till träning för de patienter som drabbats av RA, och detta program bedrivs tillsammans med sjukgymnaster vid många reumaenheter i landet.

Smärta vid reumatiska inflammationssjukdomar

En särskild mottagning för patienter med smärtproblem i samband med reumatisk inflammationssjukdom har

utvecklats. Vi har också tidigare genomfört program syftande till att utvärdera effekterna av akupunktur mot reumatisk smärta.

Mycket ny forskning

Mycket av den forskning som beskrivs under de olika avsnitten ovan är ganska nystartad, och i flera fall har likartad forskning inte bedrivits tidigare i Sverige.

Många av projekten bedrivs i nära samarbete med en rad andra forskningsgrupper utom och inom landet, och denna öppenhet är helt nödvändig för att inte dubbelarbete skall göras och att vårt arbete skall få genomslag internationellt.

Mer forskning behövs

Samtidigt anser undertecknad och många med mig att det behövs mycket mer forskning och utvecklingsarbete inom den svenska reumatologin så att vi både kan använda de metoder som redan finns på ett mer effektivt sätt (och få veta mer om hur olika behandlingar egentligen fungerar för olika kategorier av reumatiskt sjuka) samt få bättre möjligheter att snabbt föra in nya behandlingsmetoder. I många fall är det lättare att starta en ny forskning i en miljö där det redan bedrivs annan forskning och vi tror att det är viktigt att stödja olika typer av forskning bl.a. i den miljö som nu börjat byggas upp hos oss på KS och KI.

Samtidigt hoppas vi att det goda samarbete som redan finns mellan olika reumatologenheter i landet ytterligare ska förbättras och att forskare skall kunna dela kunskaper och också själva flytta mellan olika kliniker och forskningsenheter.

På det sättet hoppas vi att den reumatologiska forskningen skall kunna växa sig starkare både på KS och på många andra håll i landet.



Njurinflammation vid SLE

Text: Dr Iva Gunnarsson

Vid SLE förekommer njurinflammation (nefrit) i cirka 30-50 % av fallen. Tidigare, dvs. på 50-talet hade dessa patienter en dålig prognos och flertalet avled inom loppet av några år. Nu har dock prognosen både för bibehållen njurfunktion och patientöverlevnad påtagligt förbättrats. Tillståndet är dock relativt allvarligt och kräver noggrann kontroll och ofta intensiv behandling.

Symtomen är få

Symtomen är vanligtvis få eller inga och oftast upptäcks nefrit i samband med provtagning, där man påvisar förekomst av äggvita och blod i urinen. Nefrit förekommer i olika former och de olika typerna särskiljs genom en mikroskopisk undersökning av njurvävnaden efter s.k. njurbiopsi.

Vid SLE graderas de olika typerna, I-VI, enligt en klassifikation som upprättats av World Health Organisation (WHO).

Nefritgrad, behandling och prognos

De olika formerna av nefrit har betydande skillnader i svårighetsgrad och prognos. Typ I och II är allmänt lindriga och behöver vanligtvis inte behandlas. Typ III och IV, eller s.k. proliferativa former, är däremot allvarligare och kräver vanligen behandling med kortison i högdos tillsammans med cellgifter. Vid typ V, även kallad membranös nefrit, är riktlinjerna för behandling inte lika klara och kan variera från fall till fall. Typ VI innebär att man har avancerade kroniska ärrförändringar i njuren och vid dessa typer får man främst inrikta sig på att behandla den njursvikt som brukar föreligga.

Kroniska njurskador

Trots intensiv behandling med kortison och cellgifter utvecklar en del människor med SLE-nefrit kroniska njurskador. I vissa fall kan dialys eller njurtransplantation krävas. Andra individer med samma typer av njurinflammation, som erhållit samma

form av behandling kan i stället ha en god prognos där nefriten läker utan att njurfunktionen påverkas. I dessa fall är det viktigt att inte överbehandla patienten med kortison och cellgifter då dessa terapier kan medföra onödiga biverkningar.

Faktorer som hittills förutspått dålig överlevnad för patienter med njurproblem har i det enskilda fallet varit svåra att definiera, men man vet att manligt kön, låg ålder och påverkad njurfunktion när man fastställer diagnosen nefrit, kan medföra en sämre prognos. Däremot saknar man idag markörer i form av t.ex. antikroppar eller komplementfaktorer i blodet som kan vara till hjälp att belysa svårighetsgraden av inflammationen i njuren.

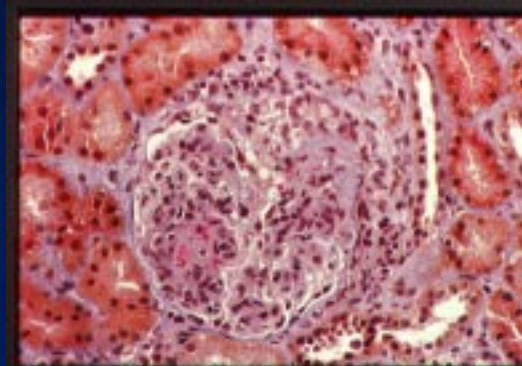
Pågående studier

För att kunna särskilja de patienter som löper risk att utveckla kroniska njurskador vid s.k. proliferativa former av nefrit, från dem med en god prognos, upprepas njurbiopsin efter 6 månaders behandling.

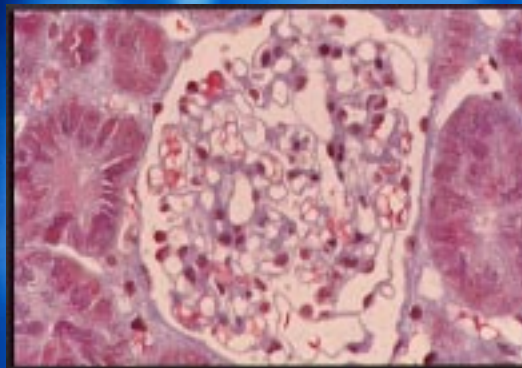
Effekten av den givna behandlingen studeras direkt i njurvävnaden och därmed kan den fortsatta terapin individualiseras allt efter behov. Samtidigt studerar vi olika faktorer i blodet för att kartlägga om den pågående inflammationen i njurvävnaden kan avspelas med hjälp av blodprover.

Studien visar att de flesta patienter övergår till andra WHO-klasser efter 6 månaders behandling och flertalet uppvisar en klar förbättring vad avser njurinflammationen. Dock har en mindre grupp patienter (ca 30%) kvarstående proliferativ nefrit, med aktiva förändringar i njuren trots en ibland skenbar förbättring av njurvården och äggviteutsöndring i urin. Genom utförandet av en upprepad biopsi har vi kunnat identifiera denna grupp och förhoppningsvis kunnat påverka inflammationen och därmed långtidsprognosen genom fortsatt aktiv behandling.

Hittills har försöken att identifiera faktorer i blodet som förutspår en sämre prognos givit lovande resultat.



Bilderna visar kärlsystem från frisk och SLE-sjuk njure



Iva Gunnarsson forskar på njurar och SLE



PARA- projektet

(Physical Activity in Reumatoid Arthritis)

Text: Eva Eurenus, leg. sjukgymnast, Rehabcentrum, Skellefteå lasarett samt Med dr Christina Stenström

Att röra på sig, det vill säga att utöva fysisk aktivitet, är centralt inom sjukgymnastiken och kan vara såväl ett medel som ett mål. Även om fysisk aktivitet visat sig vara av stor betydelse för folkhälsan, är det inte fullständigt klart om detta också gäller vid reumatism. Man vet inte heller vilken betydelse fysisk aktivitet och kapacitet har för bibehållande av förmågan att utföra aktiviteter i dagliga livet och för livskvaliteten, jämfört med betydelsen av andra faktorer.

Fysisk aktivitet viktig

Fysisk aktivitet är numera en etablerad behandlingsform vid RA och har visat sig bidra bl.a. till bättre muskelfunktion och kondition.

Hälsoeffekterna, d.v.s. aktivitetens betydelse för att undvika de s.k. välfärdssjukdomarna och förbättra allmäntillståndet, är dock ännu till stora delar oklara. Mer kunskap behövs också om hur man kan främja regelbunden fysisk aktivitet hos reumatiker, framför allt hos dem som saknar tidigare motionsvana.

Minst 300 patienter rekryteras nu via 20 reumatologiska enheter knutna

till det nationella RA-registret. Via registret fås uppgifter om bakgrundsfaktorer som kön, ålder, sjukdomsaktivitet, leddestruktion, smärta, förmåga i dagliga livet och allmän hälsoupplevelse. De sjukgymnaster som medverkar i PARA-projektet testar dessutom och registrerar uppgifter om kondition, ledrörlighet, muskelfunktion och balans. Patienterna svarar på enkäter om sina träningsvanor, sina attityder till motion och om sin känsla av kontroll över sjukdomen och dess symtom.

En kvalitativ intervjustudie med syfte att fördjupa kunskapen om de hinder och möjligheter till fysisk aktivitet som upplevs av personer med reumatism pågår också.

Uppgifter samlas in

Uppgifter kommer att samlas under flera år och ge underlag till studier om samband relaterade till fysisk aktivitet och kapacitet samt identifiering av riskfaktorer för försämring av förmåga i dagliga livet och allmän hälsoupplevelse.

Under nästa år kommer ytterligare en studie att starta inom ramen för PARA-projektet. Syftet med den är att

utvärdera vilka effekterna blir av individuellt sjukgymnaststöd för fysisk aktivitet under ett år.

Unik studie

Genom sitt stora patientmaterial, den omfattande datainsamlingen och möjligheten till långtidsuppföljning kan studien bli unik i världen och ge svar på frågor om betydelsen av fysisk (in-) aktivitet vid RA.