

Reumatolog Ann Bengtsson ägnar muskelsmärta, speciellt vid fibromyalgi, sitt forskningsintresse.

## 25-års jubileum med muskelstudier

Ann Bengtsson är verksamhetschef på reumatologkliniken sedan 1999. Hennes forskningsområde är kronisk muskelsmärta, framförallt vid fibromyalgi.

– Vi har precis gjort en epidemiologisk undersökning på 10 000 östgötar och deras smärtproblematik, säger Ann Bengtsson.

Tidigare har små, små muskelprov, biopsier studerats, främst från underarmsmuskeln och kappmuskeln i axeln, för mätning av syrgasspänning och energiinnehåll i muskeln. Med hjälp av magnetkameraundersökning kan man få fram ett s.k. muskelspektrogram och bestämma hur fördelningen av olika fosforföreningar ser ut i muskeln. Dessa fosforföreningar avspeglar energiinnehållet i muskeln.

Surhetsgraden i muskeln efter arbete har varit densamma för friska som för personer med fibromyalgi. Skillnaden är att



fibromyalgipatienterna inte hunnit utföra samma mängd arbete som de friska när värdet togs. De klarar ungefär hälften så mycket, men får samma förändringar i muskeln.

### RA liknar fibromyalgi

För fibromyalgismärta är central sensitisering av betydelse. Denna mekanism finns sannolikt även vid RA. För dem som haft sin sjukdom under lång tid blir inte smärtan mindre utan snarare större än vad den var tidigt i sjukdomen om man jämför patienter innan de nyare biologiska läkemedlen kom. Kanske kan den nyare och bättre behandlingen av RA ändra på detta.

– Smärta är lite ignorerat. Vi har varit inriktade på att lösa inflammationsgåtan, men smärtan är också betydelsefull för patienterna och deras vardag.

## Linköpings universitetssjukhus

Landets minsta universitetssjukhus skäms inte för sin verksamhet.

– Vi är en liten men naggande god klinik, en slimmad organisation med duktiga medarbetare som gör rätt saker och trivs med varandra, säger verksamhetschef Ann Bengtsson.

Som länsklinik har de ansvaret för hela Östergötlands reumatikervård. 2004 drevs en stor omorganisation igenom och alla reumatologenheter blev en länsklinik. Slutenvårdsavdelningen ersattes med 4-5 inhyrda sängplatser på njurmedicin. Reumatologen i Norrköping omvandlades till rehabiliteringsklinik.

– Sparkraven för att vi skulle ha råd med kostnaderna för de nya biologiska läkemedlen kostade oss vår avdelning och i samband med omorganisationen fick vi ytterligare besparingar. Samtidigt vill jag framhålla att nu får vi de pengar vi behöver för att kunna sätta in läkemedlen i samtliga fall där det är lämpligt.

Hela upptagningsområdet består av 440 000 innevånare. Väntetiderna för nybesök är beroende på diagnos, men ingen behöver vänta mer än 90 dagar och för återbesök försöker vi hålla den planerade tiden. Det arbetar 12 läkare, heltid eller deltid, i Linköping varav de flesta också forskar under en del av sin tjänstgöring. Läkarna turas om att besöka Östergötlands vårdcentraler. En gång i veckan åker en läkare till Norrköping och en till Motala där det finns en reumatologimottagning och rehabiliteringsverksamhet.

### Utlökaliserade

– Sjukgymnaster, arbetsterapeuter och kurator ingår sedan maj månad i Sjukhusmedicins rehabgrupp, vilket betyder att kontakterna oss emellan blivit svårare att upprätthålla. Kanske är det inledningssvårigheter, men vi är oroad för en utspädning

av kompetensen inom det reumatiska specialistområdet.

Att inte kuratorn som endast har en 50 procentstjänst täcker hela behovet i Östergötlands län är självklart.

### Heta linjen

För att säkerställa den konventionella verksamheten med träningsverksamhet på dagvårdsavdelningen utvärderas den med "Värdekompassen".

– Vi vill veta att patienterna är tillfreds med sin behandling, att vår medicinska verksamhet är funktionell, att vårt bemötande gentemot patienterna är bra och att vi ekonomiskt kan försvara det vi gör.

Utöver dagvården finns en infusionsmottagning som sköts av sjuksköterskor med en ansvarig läkare att tillgå. Där ges dropp med Remicade, Gammaglobulin, Sendoxan och Mabthera.

– Vi är också lite stolta över vår vaskulitmottagning. Vi har en specialutbildad sköterska som har tid att vara hos patienten under behandlingstiden. Hon har en sökare och alla patienter kan få direktkontakt med henne mellan behandlingarna om något skulle uppstå som de oroar sig för. Vi har också ett speciellt dataregister för vaskulitpatienterna, och en läkare kopplad till vaskulitmottagningen.

### Forskning

Under paraplyverksamheten Tidig Insats vid Reumatoid Artrit, TIRA, ryms stora delar av Linköpings forskningsinsatser. Där finns experimentell, klinisk patientnära och tvärprofessionell forskning inom RA, SLE, Sjögrens syndrom, vaskulit och smärta –fibromyalgi.

# 2006 års

# Nanna Svartz-pristagare

Som läkarson, båda föräldrarna var läkare, var det inte helt självklart att Thomas Skogh själv skulle bli läkare. Längre stod valet mellan musiken och den medicinska världen.

– Men ändå föll sig valet naturligt och det har jag inte ångrat. Musiken har jag alltid haft vid sidan om ändå.

Han spelar kontrabas, tidigare regelbundet i domkyrkans kammarorkester men nu enligt egen utsago allt för sällan. Han har genom åren spelat i många olika konstellationer, men det har alltid varit den klassiska musiken som hållit honom fången.

Just nu är hans fritid väldigt upptagen av Elsa, 1½ år gammal och Thomas dotterdotter. Han lämnar på dagis en gång i veckan och är barnvakt åtminstone varje torsdag.

## Provrörsfälla

Under studierna var immunologiundervisningen på mikrobiologin det mest intressanta och han engagerades där som amanuens.

– Det gavs också tillfälle till immunologisk diagnostik och jag blev fångad av provrören och autoantikroppar. Ett intresse som hållit i sig. Det handlar mycket om reumatologi och de flesta proverna kom från reumatiska patienter som stod under utredning. I min avhandling 1982 studerade jag immun-komplexhantering i experimentella modeller, något som är av intresse för SLE och andra reumatiska sjukdomar.

Dessförinnan hade Thomas hunnit med ett uppehåll efter läkarexamen då han var hemmapappa ett år innan han började jobba på labb. Efter disputationen, under AT-tjänstgöringen, bad han att få bli placerad på reumatologen, där han sedan utbildades till reumatolog och var verksamhetschef mellan 1992 och 1999.

– Kontakterna med laboratoriet och klinisk immunologi har jag inte släppt som min forskning tydligt visar.




Thomas Skogh professor vid Linköpings hälsouniversitet fick Reumatikerförbundets och Pfizers pris för framstående reumatologisk forskning till Nanna Svartz minne år 2006. Prissumman är 50 000 kr.

## Motivering:

Thomas Skogh tilldelas priset för många års framstående forskning om artritssjukdomarnas uppkomst och förlopp. Under senare tid har han gjort stora insatser för att förstå dessa sjukdomars konsekvenser dels för patientens dagliga liv, dels för samhällskostnaderna. Genom TIRA-studien har han bidragit till att bygga upp en intressant framåtblickande studie kring livsvillkoren för patienter med artrit i sydöstra Sverige. Studierna har således utförts i nära samverkan med patienten och resultaten har fått betydelse för patientomhändertagandet. Vidare spänner forskningen över ett brett område från rena medicinska frågeställningar till vårdforskning och flera olika yrkeskategorier har handletts till disputation.

**TIRA står för Tidig Reumatoid Artrit (ledgångsreumatism).**

A portrait of Professor Thomas Skogh, a middle-aged man with short dark hair, wearing a white shirt. He is looking slightly to the right of the camera with a neutral expression. The background is a bookshelf filled with books.

Professor Thomas Skogh är en drivande forskningskraft i Linköping.

## Patientnära forskning

Min forskning tar framför allt utgångspunkt från frågeställningar kring reumatoid artrit (RA), men i viss mån också från systemisk lupus erythematosus (SLE) och andra reumatiska systemsjukdomar. Jag är särskilt intresserad av autoantikroppar, deras "måltavlor" (antigener) och de vita blodkropparnas förmåga att avlägsna antigen-antikroppskomplex i relation till inflammation vid reumatisk sjukdom. Detta kan tyckas ligga långt från den patientnära verkligheten, men i själva verket är merparten av min forskning påtagligt nära den kliniska vardagen tack vare kopplingen till vårt "TIRA-projekt".

### Tidiga insatser vid RA, TIRA

TIRA drivs sedan drygt 10 år i samverkan mellan reumatologerna i Östergötland, Jönköpings- och Kalmar län, Örebro, Eskilstuna och Falun. Det är ett tvärvetenskapligt och framåtblickande (prospektivt) projekt kring patienter med nydebuterad RA. Projektet engagerar reumatologer, arbetsterapeuter, sjukgymnaster, sjuksköterskor, hälsoekonomer, epidemiologer, biomedicinare, civilingenjörer och fysiker i ett multiprofessionellt nätverk. Med start 1996 rekryterades under två år 320 patienter med nydebuterad ledgångsreumatism till TIRA-studien. Patienterna följdes regelbundet under 8 år med registrering av en lång rad bakgrundsdata, sjukdomsmått, funktions- och aktivitetsförmåga, livskvalitet, läkemedels- och hjälpmedelsanvändning, kostnader för sjukvård och produktionsbortfall med mera.

### Resultat ger avhandlingar

Ingvar Rydén (medicinsk kemist, Kalmar), Åsa Reckner-Olsson (reumatolog, Linköping), Ingrid Thyberg (arbetsterapeut, Linköping) och nu senast Eva Hallert (sjukgymnast, Norrköping) har försvarat avhandlingar baserade helt eller delvis på TIRA-materialet. Våren 2007 är det dags för Alf Kastbom

(AT-läkare, Linköping). Ytterligare doktorandprojekt pågår och den rikhaltiga TIRA-databasen genererar alltså fortfarande ny kunskap och vetenskapliga publikationer.

Utöver det vetenskapliga värdet, har TIRA-projektet lärt oss mycket om hur vi på ett rationellt sätt kan sköta en "tidig artrit-mottagning". Det har också resulterat i ett värdefullt multiprofessionellt nätverk mellan många kliniska reumatologer, som träffas regelbundet på arbetsmöten och seminarier.

Andra doktorandprojekt, utanför TIRA, där jag har haft en handledarroll gäller t.ex. den avhandling som Christopher Sjöwall lade fram i början av 2006 (CRP och anti-CRP-antikroppar vid SLE) och den som Jan Cedergren kommer att försvara under våren 2007 som handlar om granulocyter och kväveoxid vid artrit.

### TIRA 1 blir TIRA 2

TIRA påbörjades under en dynamisk utvecklingsfas inom reumatologin och under de 10 år som gått, har diagnostik i och handläggning av patienter med ledgångsreumatism genomgått stora förändringar. Dagens tidiga och offensiva behandling med traditionella bromsmediciner och moderna biologiska preparat skiljer sig mycket påtagligt från de strategier som tillämpades för 10 år sedan. TIRA-databasen ger en representativ bild av hur vi gjorde i Sverige och vad som skett under den gångna 10-årsperioden. Den utgör nu också en viktig historisk referens för nya prospektiva studier.

I mars 2006 gick TIRA in i en ny fas när vi startade TIRA-2. Planen är att vi ska rekrytera 500 patienter med tidig artrit. Upplägget påminner mycket om TIRA 1, men denna gång har vi alltså ett kontrollmaterial att jämföra med.

Text: Professor Thomas Skogh

Eva Hallert är legitimerad sjukgymnast nu med titeln medicine doktor.



Den 24 november 2006 försvarade Eva Hallert sin avhandling **Disease activity, function and costs in early rheumatoid arthritis**.



## Vad kostar sjukdomen

En av de grenar som ingår i TIRA, **Tidiga Insatser vid Reumatoid Artrit**, är det hälsoekonomiska perspektivet.

Eva Hallert har i sin forskning följt nyinsjuknade patienter i TIRA-studien och analyserat sjukdomsutveckling, funktion samt kostnader och skrivit sin avhandling om detta. Hon har tittat på hur sjukdomen utvecklas hos män och kvinnor, vilka faktorer som har betydelse för direkta och indirekta kostnader och konstruerat en modell för att förutsäga framtida behov av TNF-hämmare för patienter som inte svarar på traditionell behandling.

### Kvinnorna mår sämst

Sedan 1996 då projektet startade har hon själv undersökt 50 av totalt 320 patienter som ingår i studien.

– Vi har gjort olika funktionstester av händer och både övre och nedre extremiteter, gångtester samt olika smärt- och livskvalitetsundersökningar, berättar Eva Hallert som är legitimerad sjukgymnast i botten.

I en av studierna kunde hon säkerställa att funktion och sjukdomsaktivitet förbättrades i hög grad redan efter 3 månader, men att funktionsförmågan förbättrades i mycket högre grad hos män än hos kvinnor och att denna skillnad kvarstod över tid.

– En förklaring kan vara att funktionsförmågan påverkas mer för kvinnor, som har mindre muskelkraft än män. En annan kan vara att kvinnornas sjukdom är svårare redan från början.

Det visade sig att vid 2-års uppföljningen stod fler kvinnor (72 %) på sjukdomsmodifierande anti-reumatiska läkemedel (DMARDs) jämfört med bara 55 % av männen. Kvinnor besökte läkare, sjukgymnast, arbetsterapeut oftare, opererades i högre utsträckning och använde mer komplementär medicin. Män över 65 år hade lägre sjukvårdskostnader än yngre män och kvinnor i alla åldrar.

### Kostnadsanalys

Från år 1 till år 3 sjönk de direkta kostnaderna totalt sett. Patienterna besökte läkare, sjukgymnast och arbetsterapeut mer

sällan men kostnader för läkemedel och reumakirurgi ökade. De indirekta kostnaderna, för sjukskrivning och förtidspensionering förändrades inte och siffrorna var lika för män och kvinnor.

– Vi hade kanske förväntat oss att de skulle minska men den här gruppen har haft sin sjukdom länge, de var i många fall redan förtidspensionerade helt eller delvis eller hade varit sjukskrivna under flera år. Sjukskrivningarna minskade men förtidspensioneringarna ökade och åt upp vinsten.

Om man vid studiestart hade nedsatt funktionsförmåga och hög nivå av reumatoid faktor (RF) i blodet, ökade risken att få höga direkta kostnader under det första året. Hög självsattad smärta och nedsatt handfunktion ökade risken att bli sjukskriven eller förtidspensionerad.

### Modell sökes

Vid 3-års uppföljningen (2001-2003) hade 14 patienter (5 %) förskrivits nya biologiska läkemedel, s.k. TNF-hämmare och vid 5-årsuppföljningen hade 31 patienter (12 %) fått TNF-hämmare. Detta ökade naturligtvis läkemedelskostnaden, men påverkade inte de indirekta kostnaderna.

– Om vi kan finna en modell för vilka nyinsjuknade patienter som kommer att behöva dessa läkemedel redan från början, dvs. patienter med svår sjukdom som inte svarar på vanliga DMARD, och sätta in medicinen tidigare skulle antagligen resultatet bli annorlunda. Utmärkande för de patienter som kom att få TNF, var att de var yngre och oftare kvinnor. När Eva och hennes medarbetare undersökte laboratorievärdena kunde de se att "sänkan" (ESR), C-reaktivt protein (CRP), anti-CCP antikroppar och morgonstelhet var signifikant högre i denna grupp. Dessa patienter var också i högre utsträckning RF-positiva och bärare av den genetiska markören 'shared epitope' (SE). För män kunde en prediktionsmodell konstrueras med laboratorievärden redan vid första besöket. För kvinnor, visade sig ett mått på sjukdomsaktiviteten (DAS28) vid 3-månaders besöket, bättre kunna förutsäga framtida behov av TNF.

Per Eriksson arbetar framför allt som klinisk doktor 30 % på njurmedicin och 70 % på reumatologen där hans huvudintresse är systemiska inflammationssjukdomar som SLE och vaskuliter.



Den här artikeln är ett exempel på hur ett behandlingsproblem i den dagliga vården leder till forskning vars resultat kommer att kunna återföras till patienterna.

## Interleukin I – en kusin till TNF

Det började med en väldigt sjuk man, fortsatte med en mirakelbehandling. Nyfikna forskarna fann en genmutation, sökte vidare och fann att mutationen finns hos 12 % av den friska befolkningen. Nu fortsätter sökandet efter fler mutationer som tillsammans kan förutsäga risk för sjukdom.

Sedan 20 år tillbaka hade den unge mannen vandrat runt med 38-39 gradig feber som envist vägrat ge med sig trots antibiotikabehandling. I släkten fanns ankyloserande spondylit, AS, (Bechterews sjukdom) och själv är han HLA-B27 positiv vilket ofta förekommer hos personer med AS och andra sjukdomar som hör till den gruppen av reumatiska sjukdomar. Förutom ledinflammationer har han haft muskelvärk, och ibland utslag på underarmarna speciellt i samband med hög feber och frossa.

Diagnosen blev så småningom spondylartropati med drag av den inflammatoriska febersjukdomen Stills sjukdom.

Han har genomgått otaliga undersökningar och provat så gott som hela arsenalen av läkemedel, inklusive de nya biologiska TNF-hämmarna. Somliga har givit biverkningar och andra har inte haft tillräcklig effekt.

### Mirakelbehandling

Feber ihop med hög produktion av vita blodkroppar kan bero på den inflammationsdrivande substansen interleukin 1-beta, som för enkelhetens skull kallas IL-1 i den här texten. Det vet man bl.a. efter att ha försöksbehandlat personer med cancer.

– Vi gav mannen injektioner med IL-1-hämmare och det gav en snabb och slående effekt. Från att ha varit ordentligt sjuk mår han nu jättebra, berättar Per Eriksson överläkare vid reumatologiska och njurmedicinska klinikerna.

Men läkare och forskare är inte forskare om de bara lämnar

en sådan trollspöeffekt utan att försöka ta reda varför behandlingen givit så gott resultat.

Det finns flera medfödda sjukdomar där IL-1 spelar roll, och där har man påvisat fel på proteinet cryopyrin. Så var det hos den här mannen också. Han hade en mutation, en variation, av den gen i DNA som utgör koden för cryopyrin. Hans kropp tillverkar IL-1 i stora mängder och dess effekter går att hejda med behandling mot IL-1.

### Letar efter olyckliga kombinationer

Caspase 1 är ett viktigt enzym som omvandlar ett inaktivt förstadium (proIL-1) till aktivt IL-1. Caspase 1 regleras bl.a. av cryopyrin. Om regleringen av IL-1-tillverkningen inte fungerar kommer kroppen att spotta ut IL-1 i en strid ström.

– Vi tror att den här genen kan påverka svårighetsgrad och sjukdomsförlopp även av vanliga reumatiska sjukdomar, som t.ex. RA. Detta återstår dock att bevisa.

Det började med ett patientfall, forskarna fann en genmutation, sökte vidare och fann att mutationen finns hos 12 % av den friska befolkningen. Detta visar att det inte räcker med bara den mutationen utan att defekter i andra gener sannolikt också behövs för att ge sjukdom.

– Nu fortsätter vi att leta efter olyckliga kombinationer av mutationer i genupsättningen som tillsammans med miljöfaktorer kan ge reumatisk sjukdom. Alltså arvsanlag som ger predisposition för sjukdom. Ännu är allt detta hypoteser eftersom vi undersökt för få patienter än så länge. Vi är i början på något väldigt spännande.