



Stefan Lohmander

Det stora målet för Stefan Lohmander är att brygga en bro mellan den övergripande grundforskningen och den patientnära forskningen, och därmed den verklighet där fokus ligger på patientens problem. Patientens perspektiv ska påverka och visa vad som är väsentligt.

Stefan har en fot kvar i laboratorievärlden där han en gång startade sin bana i slutet av 1970-talet då kemin i brosket var temat i hans avhandling. Forskningen bar honom till USA och så åter hem till Sverige och nu byttes Karolinska Institutet mot Lund.

Medicinstudierna byggdes på med ortopedutbildning och så startade han uppbyggandet av ett forskningslaboratorium och en forskargrupp. Den forskning som gruppen bedriver är omfattande,

delmomenten berör och går in i varandra, och sker i samarbete med stora delar av övriga forskningssverige.

Han pekar också på de två världsunika register som finns i Sverige och som byggts upp av andra forskargrupper, Knäregistret i Lund och Höftregistret i Göteborg. Här finns ett otroligt rikt material att hämta uppgifter om artros ifrån. Knäregistret till exempel har funnits i över 20 år och mer än 50 000 patienter opererade med knäartroplastik, de flesta av dem på grund av artros, har registrerats dit.

– Såväl samhällsekonomiskt som ur lidandesynpunkt för patienten finns det mycket att vinna på forskning kring artros. Sanningen är att vi i nuläget kan erbjuda främst smärtlindring för de tidigare stadierna, och ersättning med konstgjord

led för de framskridna stadierna av artros. Mjukdelskirurgin i samband med ledskador har inte visats förhindra uppkomst av artros, utan snarare tvärtom. En bromsmedicin och förbättrade kirurgiska metoder vore guld värt.

Idag vet vi att ärftliga faktorer och ledskador svarar för en stor del av uppkomsten av artros. Den stora utmaningen ligger i att finna uppkomstmekanismerna, kanske en eller flera gener som kan förklara en del av uppkomsten, att bestämma vika människor som utgör en riskgrupp och att finna behandlingar som bättre än dagens kan bromsa sjukdomen och hjälpa patienter med artros, säger Stefan Lohmander.

Sjukdomsmekanismer, riskfaktorer, och behandling vid artros

Ledsjukdomar har stor ekonomisk och social betydelse. Dessa sjukdomar ökar med åldern och med ökande antal äldre kommer antalet individer med dessa sjukdomar att ytterligare öka. Artros är den överlägset vanligaste ledsjukdomen, och är en tungt vägande orsak till "levnadsår med funktionsnedsättning".

Ledskada är en vanlig riskfaktor för artros i knäleden. Dessa patienter i 30-50-års åldern med artros utgör ett behandlingsproblem. Vi saknar adekvat artrosbehandling för denna relativt sett unga patientgrupp med höga aktivitetskrav. Denna humana "modell" av artros ger oss samtidigt unika möjligheter till studier av

sjukdomsutveckling och riskfaktorer.

I klar motsats till andra former av artros, kan dessa patienter följas framåt i tiden (prospektivt) från det tillfälle då sjukdomen börjar. Med denna sjukdomsmodell har vi identifierat och följt artrosmarkörer i ledvätska, serum och urin, och relaterat dessa till röntgen, symptom, funktion, m m.

Bättre mätmetoder krävs

Det saknas belägg för att nu använd behandling vid lefskada (meniskektomi, meniskrekonstruktion, korsbandsrekonstruktion) förhindrar uppkomst av artros. De metoder som idag finns tillgängliga för att följa sjukdomsutveckling och behandling av artros har dålig känslighet och precision.

Framsteg i förståelsen av sjukdomsmekanismerna vid artros kan svårligen ske utan förbättrade mätmetoder. Stora vinster för patient och sjukvård kan göras med förbättrade metoder för utvärdering, effekt av behandling kan säkerställas och rätt behandling ges till rätt patient vid rätt tillfälle.

I samarbetsprojekt mellan kliniska och prekliniska forskningsgrupper identifierar vi sjukdomsmekanismerna och riskfaktorer för artros, studerar naturalförloppet, samt utvecklar metoder för att identifiera och följa de processer som leder till vävnadsdestruktion vid artros. Identifiering av genetiska faktorer i utveckling av artros kan bidra till en ökad förståelse av sjukdomsmekanismerna, och ge uppslag till ny terapi med syfte att bromsa artrosutveckling.

En ömsesidig kunskapsöverföring mellan preklinisk och klinisk forskning, och mellan olika vårdnivåer, specialiteter och professioner är en viktig förutsättning för att nå dessa mål. Vårt projekt utgör ett tvärvetenskapligt studium av artros på flera vårdnivåer i samarbete mellan ortopedi (Lund, Helsingborg, Halmstad, Akureyri, Reykjavik), reumatologi (Lund, Spenshult), radiologi (Lund, Helsingborg), sjukgymnastik (Lund, Helsingborg, Spenshult), cell- och molekylärbiologi (Lund) och molekylärbiologi (Reykjavik). Vi samarbetar också med ytterligare forskargrupper i utlandet. I arbetet inom vår forskargrupp i Lund deltar bland andra Martin Englund, Thorvaldur Ingvarsson, Anna Nilsson, Ewa Roos och Harald Roos.

Vår forskning innehåller olika delprojekt med en stark inbördes koppling:

- Identifiera riskfaktorer och

sjukdomsmekanismerna vid artros

- Utveckla metoder för att följa artros och mäta effekt av behandling av artros
- molekylära markörer
- metoder för bedömning av ledstruktur
- patientrelevanta frågeinstrument
- Utveckla och utvärdera behandling av artros

Identifiera riskfaktorer och sjukdomsmekanismerna vid artros

Prevalensen av höftartros på Island överstiger vida (>x5) den i södra Skandinavien, incidensen av höftartroplastik är också högre än i resten av Skandinavien. Vi har identifierat en stor släkt på Island (flera hundra medlemmar) med hög förekomst av höftartros. Vår hypotes är att vi genom genetisk kopplingsanalys skall kunna identifiera ett eller flera genlocus förenade med den förhöjda risken för artros.

Genom samkörning av datoriserade isländska artroplastikregister och släktregister har vi identifierat ytterligare familjer med förekomst av artros. Prover av DNA och serum har samlats in och genetisk kopplingsanalys pågår. Vi har hittills påvisat ett område på en kromosom ("genlocus") som samvarierar med familjärt förekommande höftartros ledande till artroplastik. Arbetet pågår för att ytterligare definiera detta område och identifiera den gen. Vi söker samtidigt ytterligare kromosomområden som är associerade med förekomsten av artros i höft, knä och hand.

Validering av den i dessa undersökningar använda mätmetoden för att med röntgenbilder definiera höftartros har utförts genom jämförelse med andra publicerade mätmetoder. Vår metod har visat sig överlägsen tidigare metoder vad avser noggrannhet och reproducerbarhet.

Om vi inom den isländska befolkningen identifierar ett eller flera locus (eller gener) förenade med hög artros-

risk, är en viktig fråga om denna specifika genetiska variation förekommer även i andra populationer, till exempel i Sverige, och där utgör en relevant artrosrisk. En annan viktig fråga är på vilket sätt denna ärftliga risk för artros samverkar med riskfaktorer i omgivningen, som till exempel lefskada.

Molekylnivå

Vi fortsätter också våra studier av molekylära sjukdomsmekanismerna vid artros. Vårt tidigare arbete har bidragit till identifiering av ett unikt proteas, aggrecanas, i ledbrosk från patienter med artros eller reumatoid artrit. Vår hypotes är att detta proteas spelar en viktig roll i nedbrytningen av proteoglykan i ledbrosk. I detta delprojektet avser vi öka vår kunskap om mekanismerna för nedbrytning av broskmatrix, vilket är av betydelse för utveckling av ny behandling vid artros.

Patientnivå

Hypotesen i detta delprojekt är att vi genom retro- och prospektiv undersökning av patientgrupper med meniskskada i knäleden kan värdera kliniska och molekylära riskfaktorer för artrosutveckling. Vi studerar naturalförloppet av utveckling av knäartros, samt värderar ålder, kön, arv, aktivitet, med flera riskfaktorer för utveckling av artros efter lefskada, och relaterar utfall till artrosmarkörer.

Utveckla metoder för att följa artros och mäta effekt av behandling av artros

Vi har i en rad tidigare studier av molekylära markörer för artros visat på kraftiga förändringar i såväl nedbrytning som syntes av flera matrixkomponenter i ledbrosk i samband med artrosutveckling efter skada i knäleden. Vi vill identifiera sjukdomsmarkörer som kan användas för prognos och utvärdering av ny sjukdomsmodifierande behandling av artros.

Bedömning av ledstruktur

Artroskopi utförs vid tidiga stadier av artros, samt för utvärdering av resultat vid kliniska prövningar av korsbandsrekonstruktion och menisksutur.

Utvecklingen av MR-tekniken ger möjlighet att diagnostisera patologiska förändringar i ledbrusk. Teknikens känslighet för att påvisa broskförändringar vid skador eller artros i tidigt skede undersöks genom jämförelse med fynd vid rutinröntgen och artroskopi av samma knä. Vår hypotes är att vi genom utnyttjande av framför allt MR-teknik skall kunna kvantifiera broskförändringar i tidiga skeden av artros.

Patientrelevanta frågeinstrument

Patientrelevanta frågeformulär tillvaratar resultat som inte mäts av traditionella, så kallade objektiva mått (röntgen, markörer, styrka, etc). Idag förespråkas att patientrelevanta instrument ska vara det primära utvärderingsinstrumentet i kliniska studier. Vi har utvecklat ett patient-administrerat utvärderingsformulär på svenska, danska och engelska specifikt för patienter med korsbands- eller meniskskada och artros. Giltighet och relevans (validitet), reproducerbarhet, homogenitet samt hög känslighet för förändring har visats. Instrumentet används nu i flera studier där jämförelse sker med andra skalor samt med röntgen, MR, och molekylära markörer. Det engelskspråkiga frågeinstrumentet WOMAC, för äldre patienter med artros i knä eller höft, har översatts till svenska och validerats.

Utveckla och utvärdera behandling av artros

Inte heller ur patientens perspektiv är effekterna av meniskektomi utredda. Vi har funnit att patienter som genomgått meniskektomi inte förbättras i förväntad omfattning eller under förväntad tid. Det är dock oklart när eller i vilken omfattning patienterna återhämtar sig, mätt med patient-

relevanta mått som funktion, livskvalitet och aktivitetsnivå. En prospektiv studie startades därför i januari 2000 för att studera naturalförloppet efter meniskkirurgi, och för att finna faktorer som bidrar till ett sämre resultat ur patientens perspektiv.

En nyligen funnen riskfaktor för knäartros, såväl symptomatisk som röntgenologisk, är nedsatt lårmuskelstyrka. Vidare har träning av såväl styrka som kondition visats minska symptomen och öka funktionen vid redan uppkommen artros. Det är inte känt om uppkomsten av artros kan bromsas med styrkeökning eller om resultaten går att generalisera till en skadad led. Om vi kan visa att träning kan bromsa uppkomsten av artros medför detta stora vinster, både för individen och samhället eftersom effektiv, biverkningsfri behandling saknas för denna stora patientgrupp.

I ett annat projekt söker vi uppnå bättre kunskap om hur vi bäst skall utnyttja artroplastik för behandling av höftartros. När skall patienten opereras för att uppnå bäst resultat, tidigt eller sent i sjukdomsförloppet? Är det någon skillnad i resultat mellan män och kvinnor? Påverkar stadiet av artros, mätt med röntgenbilder, resultatet av operationen?

Professor Stefan Lohmander