

### Linköping: Forskningsdag lockade många

**Drygt 170 personer, varav 50 från Kalmardistriktet, kunde distriktets ordförande Birgitta Stenström hälsa välkomna till en forskningsdag som var späckad med intressanta föreläsningar. Birgitta Stenström berörde de höga ohälsotalen men även läkemedel och behandlingar som blivit allt effektivare, och som underlättar återgång till arbete. Forskning kring de reumatiska sjukdomarna har blivit allt mer intressant, och synen på dessa sjukdomar har förändrats och livslängden har ökat.**

#### Nya prover av värde vid reumatiska sjukdomar

Professor Thomas Skogh gav en kort redogörelse för reumatologins innehåll gällande inflammatoriska och icke inflammatoriska tillstånd (inflammation betyder "tända eld på"). Reumatisk sjukdom drabbar inte enbart rörelseorganen (brosk, ben, bindväv, muskler) utan även kärl, hud, slemhinnor och inre organ. Ledgångsreumatism ger även konsekvenser i form av urkalkning av skelettet, brosk- och benskador samt felställningar. Han informerade om inflammationsmarkörerna sänkan (SR) kontra C-reaktivt protein (CRP), där CRP reagerar snabbt och visar graden av pågående inflammation, medan SR reagerar långsamt och mera visar sjukdomens svårighetsgrad över tid. Vid SLE är dock CRP ingen pålitlig inflammationsmarkör. Sedan lång tid tillbaka kan förekomst av "reumatoid faktor" (RF) bestämmas i serum och utifrån detta delas ledgångsreumatism in i seropositiva (med RF) och seronegativa fall (avsaknad av RF).

På senare år har ett nytt och mycket specifikt test för ledgångsreumatism introducerats, nämligen antikroppar mot "cyklisk citrullinerad peptid" (CCP). Förekomst av anti-CCP vid tidig artrit ger träffsäkrare diagnostik och kan med fördel användas inom primärvården vid misstanke om ledgångsreumatism istället för RF. För reumatologer, kommer RF även fortsättningsvis att vara ett viktigt test för klassifikation av ledgångsreumatism. COMP (cartilage oligomeric matrix protein) är en annan ny markör (blodprov), som avspeglar broskomsättning i leden och som studerats ingående av forskare från Lund (Dick Heinegård och Tore Saxne).

Thomas Skogh informerade även om TIRA-projektet (Tidiga Insatser vid Reumatoid Artrit). TIRA är ett forsknings- och utvecklingsprojekt som startade för 10 år sedan i samverkan mellan reumatologenheter i Östergötland, Kalmar län, Jönköping, Eskilstuna och Örebro län. 320 personer som insjuknade i ledgångsreumatism inkluderades i studien under 1996-1998 och har fortlöpande följts sedan dess. I TIRA samverkar reumatologer, arbetsterapeuter, sjukgymnaster, epidemiologer, hälsoekonomer och andra professioner. Denna tvärprofessionella forskning har resulterat i många vetenskapliga publikationer och avhandlingar. I början av 2006 påbörjas en uppföljare till det ursprungliga TIRA-projektet under beteckningen TIRA-2. I TIRA-2 deltar även



Professor Thomas Skogh gav en kort redogörelse för reumatologins innehåll

reumatologenheter i Falun. Minst 500 patienter som nyligen insjuknat i artrit kommer att inkluderas i TIRA-2 projektet och följas lika noggrant som i TIRA-1. Sedan TIRA-1 startade för 10 år sedan har mycket stora förändringar skett beträffande handläggningen av patienter med ledgångsreumatism. Genom att jämföra utfallen i TIRA-1 och TIRA-2 kommer man att få goda möjligheter att vetenskapligt utvärdera konsekvenser av den utveckling som skett inom reumatologin i ett 10-årsperspektiv.

#### Autoantikroppar mot TNF-alfa

Doktorand, leg. läkare Christopher Sjöwall vid Universitetssjukhuset i Linköping, har speciellt intresserat sig för autoantikroppar mot TNF-alfa och andra cytokiner vid reumatisk sjukdom.

TNF-alfa är ett protein som bildas av vita blodkroppar. Det fungerar som en signalsubstans (cytokin) och bidrar till att olika celler i kroppen kan kommunicera med varandra. Det finns många olika cytokiner; vissa ökar, och andra dämpar, inflammation. Vita blodkroppar bildar olika mängd av cytokiner vilket avgör om inflammation uppstår eller hämmas. TNF-alfa har många olika effekter, bland annat kan det öka inflammation, och det kan inducera att celler dör. Detta innebär dock inte att TNF-alfa enbart är "av ondo". Vid vissa infektioner, t.ex. TBC, behöver kroppen TNF-alfa för att kunna bekämpa infektionen.

En studie som publicerades för snart två år sedan visade att hos patienter med SLE sjunker Anti-TNF-alfa när sjukdomen är aktiv, och är hög när den inte är aktiv. Resultaten indikerar att immunsystemet kan bilda antikroppar mot cytokiner; dessa skulle kunna vara en komponent som reglerar inflammatoriska processer i kroppen. Den aktuella studien visade att nivåerna av antikroppar mot TNF-alfa sjönk i samband med skov, och steg till samma nivå som hos friska när sjukdomsaktiviteten sjönk. Orsaken till detta är okänt, men det skulle kunna bero på att anti-TNF-alfa "konsumeras" av inflammerad vävnad vid skov i SLE-sjukdomen. Antikroppar mot cytokiner är inte unikt för SLE utan finns beskrivet vid såväl RA som hos friska blodgivare.

CRP (C-reaktivt protein), är en inflammationsmarkör, men personer med SLE visar det omvända, d.v.s. trots hög sjukdomsaktivitet, så visar SLE-patienter ofta en blygsam CRP. Trots detta får SLE-patienter ofta högt CRP i samband med infektioner (t.ex. lung- eller njurbäckinflammation). Teorierna om varför är många. Det har visat sig att SLE-patienter till skillnad från patienter med primärt Sjögrens syndrom, RA och inflammatorisk tarmsjukdom bildar autoantikroppar mot en speciell form av CRP-molekylen. Nivåerna av denna antikropp samvarierar med sjukdomsaktivitet och tycks vara förknippad med njurinflammation. Antikroppen verkar dock inte förklara varför CRP-stegring uteblir vid skov i SLE-sjukdomen.

Studier om anti-cytokin antikroppars betydelse vid RA pågår i Linköping av Christopher Sjöwall, Alf Kastbom samt Thomas Skogh.

### **Ny antikropsbehandling vid reumatiska sjukdomar**

Överläkare Per Eriksson föreläste om ny och lovande antikropsbehandling. Ett nytt läkemedel, rituximab, som säljs under namnet Mabthera, har introducerats för att behandla vissa former av lymfkörtelcancer. Nu har samma läkemedel börjat testas också mot reumatiska sjukdomar, bl.a. mot RA, vaskuliter, myositer och SLE. Mabthera är en specialsydd antikropp jämförbar med Remicade men riktad mot ett annat mål. Totalt har cirka 45 patienter med olika diagnoser behandlats med Mabthera på reumatologkliniken i Linköping.

Biverkningarna har varit få för reumatologiska patienter. Mer biverkningar har setts hos lymfom-patienter, speciellt om tumörerna varit stora. Infektionsrisken för reumatiker har ej ökat trots att viss typ av vita blodkroppar tas bort vid behandlingen.

Vid Linköpings Universitetssjukhus har nio patienter med s.k. ANCA-associerade vaskuliter behandlats med Mabthera, 4 kvinnor och 5 män. De hade haft sjukdomen mellan 1-21 år, medelvärde 4 år. De var i åldrarna 35-77 år, medelvärde 56 år. 7 patienter hade Wegeners granulomatos och 2 mikroskopisk polyangiit. De hade olika sjukdomsbilder, men de mest framträdande symtomen kom från hud, nerver, lungor, leder, samt njurar. Utvärdering skedde under två års tid. Efter bara några dagars medicinering sjönk andelen B-lymfocyter. Även CRP sjönk och ANCA-antikroppar minskade på lång sikt.

– Dessa former av vaskuliter är allvarliga. Mabthera blir ett bra tillskott i behandlingen gällande vaskulitpatienter som har återkommande återfall, säger Per Eriksson. Remission (förbättring i ett sjukdomstillstånd) bedömdes med s.k. BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score).

8 av dessa 9 patienter visade en komplett remission vid 6 månader, en svarade delvis, två fick mindre återfall i näsan (månad 12 resp 13), men återfallen var lättbehandlade med lågdos kortison. CRP hos dessa 9 vaskulitpatienter var vid studiens start mellan 10-171. Efter en månads behandling hade medianvärdet för CRP sjunkit till 10.

En samverkande effekt med andra mediciner kan ha varit möjlig hos 3 patienter som startade med Cellceptbehandling samtidigt med Mabthera. 6 patienter ändrade inte medicinering varför Mabthera sannolikt hade en stor egen effekt på sjukdomen.

Förklaringen till effekterna både på lymfkörtelcancer och vid reumatiska sjukdomar är att medlet tar död på en av huvudaktörerna i immunförsvaret, de så kallade B-lymfocyterna. Plasmaceller, som bildas från B-cellerna, producerar de viktiga antikropparna som bekämpar främmande och farliga ämnen. Vid vissa typer av lymfkörtelcancer bildas för många B-celler. Vid reumatiska sjukdomar är immunförsvaret i obalans och kan bl.a. angripa lederna som successivt förstörs. Även B-cellerna medverkar i denna skadliga process, bland annat genom att producera farliga ämnen och antikroppar som angriper lederna. Rituximab består av konstgjorda antikroppar mot ett ämne på B-cellernas yta kallat CD20. När antikropparna sätter sig fast på CD20 dör de angripna B-cellerna. En farhåga med denna medicin har varit att bris-

ten på B-celler skulle kunna öka risken för infektioner, men dessbättre har någon ökad infektionsrisk hittills inte noterats i praktiken.

### **Ärftliga faktorer av intresse vid RA**

Alf Kastbom, med.stud. och doktorand berättade om ärftliga faktorer av intresse vid ledgångsreumatism. Arvsanlagen sitter i generna – DNA, som är spiralformade molekyler. Människokroppen består av cirka 30 000 gener. Eftersom människans DNA liknar till 85% musens och till 99% chimpansens kan man dra slutsatsen att vissa delar av DNA-molekylen är intressantare än andra.

Av befolkningen har knappt en procent RA. Om ett syskon har RA, är risken 2-4% att även andra syskonet drabbas av RA. Hos enäggstvillingar, som föds med helt lika gener, ökar risken till 12-15%. Det säger oss att det finns en tydlig ärftlighet, men också att generna inte förklarar allt.

Ett mycket stort antal gener har undersökts i RA-sammanhang. De mest studerade tillhör gruppen transplantationsantigener (Major Histocompatibility Complex = MHC), dvs molekyler som sitter på cellernas yta och presenterar ämnen för immunförsvaret. De har betydelse för både risken att insjukna i RA och sjukdomens svårighetsgrad.

Alf Kastbom har studerat ett antal faktorer, bl.a. genen FCGR3A, som har betydelse för hur kroppen handskas med antikroppar. Resultaten från den stora TIRA-studien (TIRA= Tidiga Insatser vid Reumatoid Artrit) visar att FCGR3A verkar ha betydelse för risken att insjukna i RA för män, men inte för kvinnor. Försök att förklara denna skillnad pågår nu i laboratoriet.

### **Greppstyrka, dagliga aktiviteter och hjälpmedel vid nydebuterad RA**

Med. dr., leg. arbetsterapeut Ingrid Thyberg föredrag var en sammanfattning av hennes doktorsavhandling som baseras på multicenterstudien "Tidiga Insatser vid Reumatoid Artrit" (TIRA). Ingrid är projektledare för TIRA-projektet, huvudsyftet med projektet är att personer med nydebuterad RA ska erbjudas specialistbehandling så tidigt som möjligt, etablera rutiner för tidig multiprofessionell behandling på specialistenhet, skapa nätverk för kunskapsutveckling och skapa en databas för forskning.

Ingrid har följt 276 TIRA-patienter och studerat handfunktion, greppstyrka och svårigheter i dagliga aktiviteter samt skillnader mellan kvinnor och män. Två olika handfunktionstester användes, SOFI (Signal Of Functional Impairment) samt GAT (Grip Ability Test). Jämfört med referenspersoner så hade TIRA-patienterna nedsatt handfunktion mätt med SOFI och med GAT. Både SOFI och GAT visade att handfunktionen var sämst vid debut, förbättrades vid tremånaders besöket och var sedan nedsatt och oförändrat fram t.o.m. 3-årskontrollen. Männerna något sämre rörlighet än kvinnor mätt med SOFI, i likhet med skillnaden hos referenser.

Greppstyrkan testades i Newton. Mäns normala greppstyrka ligger mellan 400-500 Newton och kvinnors på dryga 200. Vid debut av RA hade patienterna 70% reduktion av greppstyrka och f.o.m. 3 månaderskontrollen t.o.m. 3-årskontrollen hade greppstyrkan i snitt reducerats med 50%. I TIRA patientgruppen hade kvinnor 50% av den greppstyrka som män hade, detta är i linje med skillnaden mellan

kvinnor och män i referensgruppen.

I ett frågeformulär (Evaluation of Daily Activity Questionnaire) EDAQ rapporterade patienterna svårigheter att utföra dagliga aktiviteter. Kvinnor hade överlag större svårigheter än män, och använde hjälpmedel oftare än män. De största bekymren var att äta och dricka. Men kvinnor hade också mer svårigheter vid toalettbesök, av- och påklädning, bad/dusch osv. Både kvinnor och män rapporterade att hjälpmedel minskade svårigheterna att utföra dagliga aktiviteter.

### Vad "kostar" ledgångsreumatism

Reumatoid artrit, dvs ledgångsreumatism, är en sjukdom som "kostar på", både för den drabbade och omgivningen. Sjukdomen påverkar funktionsförmåga, livskvalitet och allmäntillstånd och kan medföra nedsatt arbetsförmåga och därmed ökade kostnader såväl för den enskilde som för samhället.

Sjukgymnast och doktorand Eva Hallert har i sin forskning följt nyinsjuknade patienter i TIRA-studien (Tidiga Insatser vid Reumatoid Artrit) och analyserat sjukdomsutveckling, funktion samt direkta och indirekta kostnader under de 3 första åren. Direkta kostnader avser läkarbesök, sjukgymnastik, läkemedel etc. och indirekta kostnader är produktionsbortfall för samhället i form av sjukskrivning och förtidspension.

Sjukdomsaktivitet och funktion förbättrades i hög grad redan efter 3 månader och var därefter väsentligen oförändrade under uppföljningstiden. Funktionsförmågan förbättrades dock i mycket högre grad hos män än hos kvinnor.

Höga kostnader genererades redan under första året.

Den genomsnittliga sjukvårdskostnaden per patient var 36 000 kr. Indirekta kostnader var mer än dubbelt så höga, ca 80 000 kr per person och år.

Alla direkta kostnader minskade från år 1 till år 3, utom

kostnader för läkemedel och kirurgi, som ökade (mest markant hos kvinnor). Under första och andra året hade kvinnor högre direkta kostnader än män, men år 3 sågs ingen skillnad. Kvinnor hade fler besök hos läkare och sjukgymnast, opererades i högre utsträckning och använde mer kompletär medicin. Indirekta kostnader (sjukskrivning och förtidspension) var väsentligen oförändrade över tid och lika för män och kvinnor.

Vid studiens början var ca 50% i arbete, 6% redan förtidspensionerade och resten sjukskrivna. Sjukskrivningen minskade under åren men kompenseras av en ökad förtidspensionering. Patienter med enbart grundskoleutbildning var i högre grad sjukskrivna/förtidspensionerade jämfört med dem som hade gymnasie- och universitetsutbildning. 30% rapporterade annan sjukdom förutom ledbesvären och hjärt/kärlsjukdom var den vanligaste.

Biologiska läkemedel, sk TNF-hämmare blev tillgängliga under år 3 och fjorton patienter förskrevs dessa läkemedel. Jämfört med övriga patienter hade dessa patienter högre sjukdomsaktivitet vid studiestart och genererade högre kostnader redan före insättning av TNF-hämmare. Ca 15% av alla patienter hade hög sjukdomsaktivitet under alla 3 åren, trots behandling.

Mot bakgrund av höga kostnader och möjliga risker, är det angeläget att så tidigt som möjligt identifiera vilka patienter som kan ha störst nytta av tidig och aggressiv behandling och därmed möjligen förhindra höga kostnader för vårdkonsumtion och produktionsbortfall i form av sjukskrivning och förtidspension.

En mycket innehållsrik forskningsdag avslutades med fyra skönsjungande och spelande elever från Lunneveds Folkhögskola.

Fakta granskat av samtliga föreläsare

### Vänersborg:

### Behandlingsresa till Pärnu i Estland

17 glada reumatiker från Reumatikerföreningen i Vänersborg började sin resa till Pärnu i Estland en söndagmorgon i september.

De åkte med buss till Stockholm, där gick de ombord på m/s Viktoria För vidare färd till Tallin. Färjan var stor och fin, där åt vi mat senare på kvällen.

Väl framme i Tallin gick resan vidare med buss i 2 timmar till Pärnu. Vid ankomsten till SPA -anläggningen fick vi våra rum. Därefter var det rundvandring på området med guide, så vi skulle veta var läkare och behandlingsrummen fanns.

Det var långa korridorer att gå i. Senare på eftermiddagen fick vi träffa läkaren som gjorde en bedömning av var och en, detta skrevs in i en personlig liten bok som skulle tas med till behandlingarna.

Dagen började oftast med massage på förmiddagen. Sedan bubbelbad med örter och sist magnetbehandling. Det fanns andra behandlingar som man kunde köpa för en billig peng.



På torsdagseftermiddagen var vi ute med bussen och såg oss omkring.

Fredag middag startade hemresan från Pärnu till Tallin och vidare med m/s Viktoria till Stockholm och vidare till Vänersborg. Alla var mycket nöjda med resan.

Resan varade i 7 dagar och vi fick 12 behandlingar.

Text och foto Ulla Holm