

Forskningsbokslut 2021

Region Uppsala forskar för bättre hälsa



Inledning

Klinisk forskning skapar kunskap som används för att utveckla och förbättra vården, vilket ger patientnytta. Tre förvaltningar inom Region Uppsala bidrar till detta genom sina forskningsprojekt. I detta forskningsboks slut synliggörs flera av de projekt som varit aktiva under 2021.

Under 2021 fastställdes *Forskningsstrategi för hälso- och sjukvården i Region Uppsala 2021–2024* av Regionfullmäktige. I framtida forskningsboks slut rapporteras progressionen vad gäller uppfyllelsen av forskningsstrategins 22 mål.

Region Uppsalas största vårdförvaltning, Akademiska sjukhuset, är också den största forskningsaktören. Där bedrivs världsledande forskning för att skapa nya behandlingar och lösa allvarliga sjukdomars gåtor. Sjukvårdens kvalitet, det nära samarbetet med Uppsala universitet och Uppsalas starka Life Science-kluster är basen för den internationellt konkurrenskraftiga kliniska forskningen.

2021 präglades av covid-19-pandemin. De restriktioner som infördes för kliniska studier 2020 togs dock bort efter sommaren 2021, vilket gjorde att flera studier kunde återupptas. Forskningsboks slutet för 2021 visar att Akademiska sjukhuset vidhåller sin forskningsproduktion av vetenskapligt arbete i jämförelse med de senaste åren trots utmaningarna under pandemin. Många verksamheter har ändå behövt omprioritera resurser under pandemin, vilket drabbat den kliniska forskningen gällande exempelvis insamling av prover samt tillgång till radiologiska undersökningar. Pandemin har därför inte bara lett till att sjukhuset nu har ett stort uppskjutet vårdbehov men också en forskningsskuld att ta igen.

Under 2021 disputerade mer än 70 medarbetare och totalt publicerades mer än 1700 vetenskapligt granskade artiklar författade av medarbetare vid Akademiska sjukhuset. Totalt delades 209 miljoner kronor ut i forskningsmedel inom ALF under 2021. Via beslut av regeringen får medel som, på grund av pandemin, inte förbrukats föras över till 2022. Drygt hälften av dessa medel nycklades ut till forskargrupper vid sjukhuset och resterande medel avsattes till bland annat infrastruktur, apparatur

och strategiska satsningar. Sjukhusets forskare erhöLL drygt 350 miljoner kronor i externa anslag under 2021. De forskningsmedel som avsattes via Akademiskas RUFU-medel, exempelvis finansiering av adjungerade tjänster och forskningssköterskor, uppgick till 85 miljoner kronor 2021. Akademiska sjukhuset har för närvarande närmare 30 anställda som innehar en Gullstrandtjänst och närmare 20 som innehar en post-doc-tjänst som finansieras via centrala ALF-medel. I december erhöLL ytterligare fyra läkare forskar-ST block, där tre av fyra månader per år finansieras via centrala ALF-medel.

Satsar på att sprida forskningsresultat

Inom Nära vård och hälsa har arbetet med att skapa förutsättningar för verksamhetsnära forskning inom förvaltningen fortgått. FoUU-enheten satsar på att utveckla den nära vården. Exempel på detta är antagning av nya samverkansdoktorander och ST med forskningsinriktning. En viktig satsning inom Nära vård och hälsa är kombinationstjänster inom olika professioner likväl som forskningsstödjande strukturer, till exempel satsning på forskningssjuksköterska.

Pågående forskningsstudier har i möjligaste mån kunnat fortgå trots påverkan av pandemin, men nya studier behövde pausas under 2020 för att återstartas under 2021. Detta innebar framskjutning av studier och även påverkan på forskningsanslag. Pandemin har dock även inneburit positiva möjligheter till verksamhetsnära forskning med fokus på covid-19. Exempelvis har CRUSH Covid-projektet utvecklats vid provtagningsenheten och det har även initierats forskning med fokus på sårbara grupper inom funktionshinderområdet.

För att sprida forskningsresultat och öka kunskapsspridningen genomfördes digitala seminarier, FoUU-talks med förvaltningens alla medarbetare som målgrupp.

Samarbeten inom odontologisk forskning

För att samordna den odontologiska forskningen i Uppsala län har Folk tandvården, Akademiska sjukhuset och Uppsala universitet skapat en odontologisk forskningsgrupp, *Forskningsgruppen*

för odontologi och maxillofacial kirurgi. En del i forskningsgruppens arbete är att skapa nya forskningssamarbeten tillsammans med Uppsala universitet och även samarbete med andra lärosäten och regioner. Arbete har fördröjts något under pågående pandemi.

En forskningsdag anordnades under hösten, dagen var välbesökt och det fanns deltagare från andra regioner på plats. Utanför de fyra odontologiska fakulteterna – Umeå, Stockholm, Göteborg och Malmö – finns det inte många odontologiska forskningsgrupper av denna storlek. För Folk tandvården kommer denna forskningsverksamhet att ha mycket stor betydelse för framtida möjligheter att rekrytera specialister och även möjligheten att bedriva ST-utbildning. Uppsala gemensamt med Örebro bildar nu en av sex nationella odontologiska utbildningsnoder för specialistutbildning av tandläkare. Att kunna rekrytera och behålla disputerade specialister är därför givetvis mycket viktigt och här utgör den forskningsverksamhet som håller på att byggas upp ett viktigt nav.

Andreas Scheutz

Fol-direktör, Region Uppsala

Peter Stålborg

t.f. FoU-direktör, Akademiska sjukhuset

Lena Ring

FoUU-chef, Nära vård och hälsa

Erik Lindfors

Forskningsansvarig, Folk tandvården

Innehållsförteckning

Dynamisk samlingsplats för aortaexperter	sid. 4
Forskning om implantat kan påverka antibiotikaanvändning	sid. 8
CAR T-celler banbrytande behandling mot cancer	sid. 11
Nya biomarkörer kan bromsa flera neurologiska sjukdomar	sid. 14
Kartläggning av tidiga signaler ska bromsa framtida pandemier	sid. 17
Genvarianter påverkar vem som blir svårt sjuk av covid-19	sid. 20
Proteinläkemedels tålighet undersöks i studie om hantering	sid. 23
Tidig hörseldiagnos hos barn är avgörande för språkutvecklingen	sid. 26
App hjälper smärtpatienter och sparar tid åt vården	sid. 29
Studie om orsaken till tandgnissling kan leda till ny behandling	sid. 32
Indikatorer	sid. 35

Dynamisk samlingsplats för aortaexperter

Uppsala har ett världsledande centrum för multidisciplinär kunskap och kompetens. Här finns toppmoderna operationssalar och avancerad utrustning som ger unika möjligheter att bedriva nationellt och internationellt ledande metodutveckling och forskning inom aortaområdet.

Professor Anders Wanhainen är huvudansvarig för Centre of Excellence Aorta som bildades i augusti 2021 av Akademiska sjukhuset och Uppsala universitet.

– Det känns oerhört stimulerande att vi med dagens moderna och avancerade metoder kan hjälpa svårt sjuka människor som tidigare riskerade att avlida. Vi har ett världsledande centrum med nationellt och internationellt framstående forskare och en bredd av aortaexperter inom flera kliniska områden, säger han.

Snabb kunskapsutveckling

Anders Wanhainen är överläkare och chef för den kärllirurgiska verksamheten. Kärllirurgi är sedan 2006 en egen gren inom kirurgin och handlar framför allt om att behandla kirurgiska sjukdomar i blodkärl. Den främsta uppgiften för en kärllirurg är att säkra cirkulationen i det blod-

kärl som är skadat för att kunna bevara det organ som blodkärlet försörjer; ett slags avancerad ingenjörskonst i kombination med finkirurgi och avancerad medicinsk utbildning.

– Kärllkirurger tillkallas i regel när det inom kirurgin uppstår större blödningar eller vid problem med en stor pulsåder, vilket är en av de värsta tänkbara kom-

plikationerna. Men tack vare en snabb kunskapsutveckling och ny avancerad teknik kan vi göra så oändligt mycket mer än vad vi kunde för bara drygt tio år sedan, säger Anders.

Gästas av spetskompetens

Vid Centre of Excellence Aorta samverkar specialister inom kärllirurgi, thoraxkirurgi, angiologi

Kort om forskaren

Namn: Anders Wanhainen

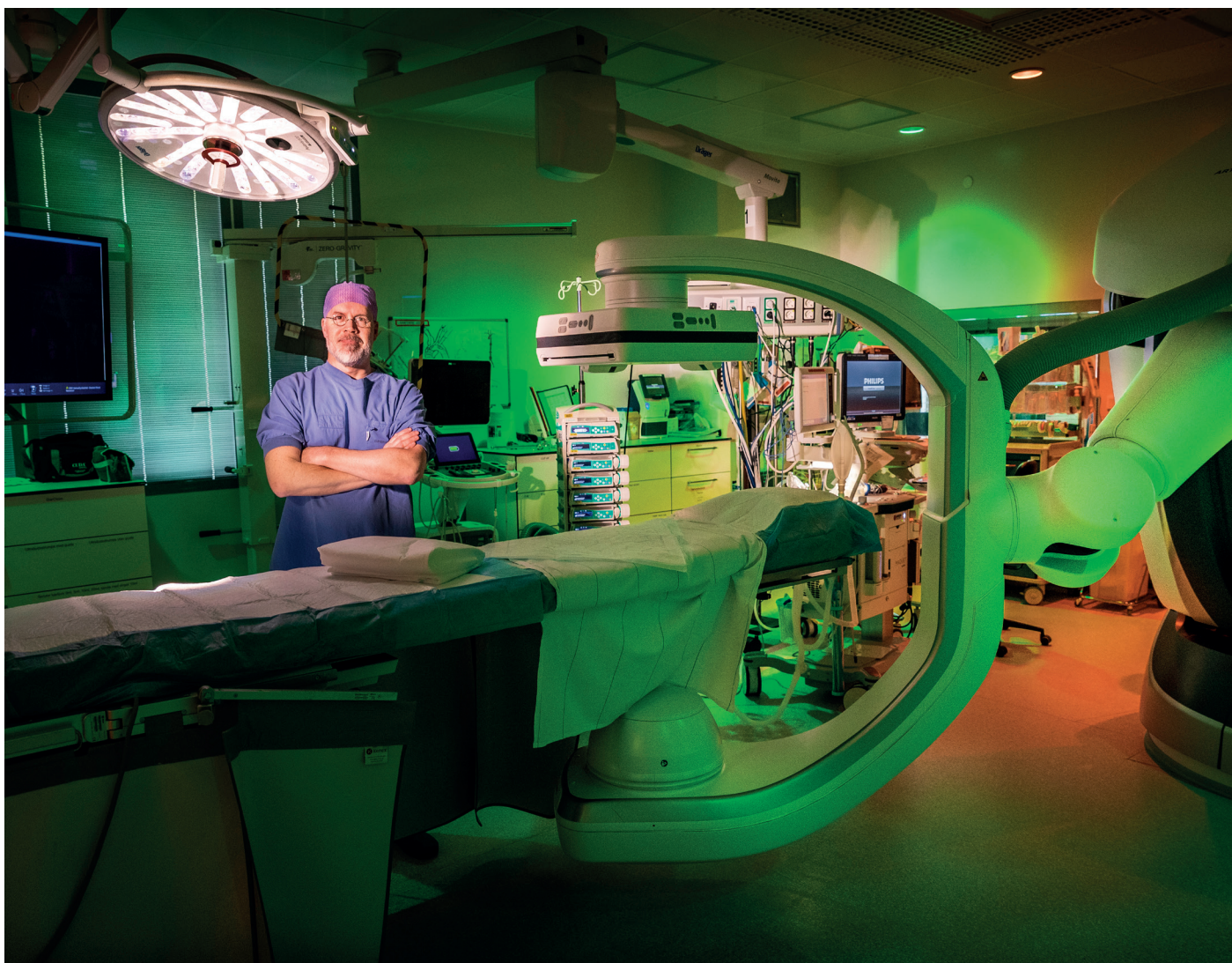
Profession: Kärllirurg, forskare

Titel och placering: Professor i kärllirurgi vid Uppsala universitet och överläkare/sektionschef på Kärllirurgiska sektionen, verksamhetsområde kirurgi vid Akademiska sjukhuset, samt gästprofessor i kirurgi vid Umeå Universitet.

och internmedicin, kardiologi, klin-

Drivs av: Jag är nog lite av en tävlingsmänniska som drivs av att vilja vinna, eller göra något först eller mest; en helt galen mentalitet egentligen!

Vetenskapligt genombrott jag drömmer om: Att hitta en brosmedicin för aortaaneurysm.



nisk genetik, infektion, radiologi samt anesthesi- och intensivvård. Centret gästas även av flera spjutspetsforskare från hela världen.

– Vi har verkligen strävat och haft en medveten strategi att inta en internationellt framträdande roll. I flera år i rad har vi nu toppat ansedda rankinglistor när det gäller såväl vetenskaplig som klinisk produktion. Det känns förstås fantastiskt kul, säger Anders.

Centre of Excellence kan kort beskrivas som en dynamisk samlingsplats för multidisciplinär kunskap och kompetens. Här finns toppmoderna operations-salar och avancerad utrusning som ger unika möjligheter att bedriva nationellt och internationellt ledande metodutveckling och forskning.

– Det har skett en hisnande kunskapsutveckling inom området aortasjukdomar det senaste decenniet. I dag kan vi på ett helt nytt sätt behandla mycket komplexa tillstånd från hjärtat till buken. Det multidisciplinära arbetssättet har också varit centralt för att kunna ge våra patienter skräddarsydd behandling.

Att följa den ständiga metod- och teknikutvecklingen är en spännande resa, enligt Anders. Traditionella kirurgiska behandlingsmetoder har kompletterats, och i viss mån ersatts av nya endovaskulära kirurgiska metoder; det vill säga att man under röntgengenomlysning kan ta sig fram med tunna ledare och katestrar i kroppens kärlträd för olika åtgärder.

”

Det har skett en hisnande kunskapsutveckling inom området aortasjukdomar det senaste decenniet.



Skulle vi kunna behandla och bromsa tillväxten av bråck med metformin, vore det smått revolutionerande.

– Alla de begränsningar som fanns tidigare med den endovaskulära tekniken är i stort sett borta. Nu kan vi behandla i princip samtliga tillstånd i aortan och hantera alla de stora kärlgrenarna till exempelvis hjärnan, tarmarna, njurarna och lever. Olika individer har olika stora kärlgrenar som är olika placerade, därför behöver vi också kunna skraddarsy den kirurgiska behandlingen, vilket vi kan göra idag.

Patienter från hela världen

Till Centre of Excellence Aorta i Uppsala remitteras patienter med aortasjukdomar från regionala, nationella och internationella vaskulära centra som konsulterar centrets multidisciplinära team av experter.

Sjukdomarna kan delas upp i två huvudgrupper: dels aortaneurysm (pulsåderbråck) som innebär att en sjuklig vidgning uppstår i stora kroppspulsåderns kärlvägg, dels aortadissektioner när kärlväggen brister och orsakar en uppsplittring av aortaväggens skikt och en falsk blodkanal bildas.

– Det är i regel livshotande tillstånd som kräver akut eller subakut kärlkirurgi. Till dessa huvudgrupper har vi även kompilerade undergrupper av aortasjukdomar som infektioner och ovanliga ärftliga bindvävsjukdomar. Dessa patienter har en högre benägenhet att drabbas av aneurysm eller dissektion och det drabbar såväl unga som vuxna och äldre.

Centret är även ett europeiskt referenscentrum för svåra bindvävssjukdomar som Marfans syn-

drom eller Loey-Dietz syndrom. Den mest allvarliga heter vaskulärt Ehlers-Danlos syndrom; en grupp av ärftliga sjukdomar som orsakas av bindvävsförändringar som påverkar leder, hud, blodkärl och inre organ.

Först med aortascreening

Den vetenskapliga produktionen vid centrat är bred. Flera forskningsprojekt handlar om metod- och teknikutveckling.

– Vi granskar och följer våra nya behandlingsmetoder på kort och längre sikt. Vi har också flera grundvetenskapliga projekt där vi frågar oss varför man får en viss aortasjukdom och om den medicinskt går att förebygga eller bromsa.

Forskningsverksamheten inkluderar även screeningprojekt och epidemiologiska studier om prevalens och riskfaktorer samt utvärderingar av behandlingar av aortaneurysm och aortadissektioner.

År 2006 tog Akademiska sjukhuset initiativet till screening av stora kroppspulsådern i buken. Syftet var att försöka minska dödligheten i brustet pulsåderbråck.

– Av alla 65-åriga män som screenas är det ungefär två procent som har ett regelrätt pulsåderbråck. Sedan har vi ytterligare ett par procent som har ett förstadium till aneurysm. Enkelt uttryckt kan man säga att det i Sverige går omkring cirka 15 000 personer, mest män, som har små bråck på pulsådern och som går på årliga kontroller för att tillförsäkra att de inte växer sig alltför stora, eftersom det då kräver förebyggande kirurgisk

behandling, säger Anders Wanhainen.

Uppsala län var först ut i Sverige att erbjuda 65-åriga män en ultraljudsundersökning av bukaortan. I dag erbjuder samtliga regioner i Sverige aortascreening.

Skälet är att ett bråck på kroppspulsådern sällan ger symtom, utan upptäcks ofta av en slump i samband med andra undersökningar. Brister bråcket uppstår ett livshotande tillstånd. Av de som drabbas avlider ungefär tre av fyra. I dag finns ingen annan behandling än kirurgi.

– Vi har lång erfarenhet av att operera patienter som upptäckts via screening, vilket innebär att vi har tillgång till stora databaser med patientdata som kan användas vid forskning.

Patienter kan slippa kirurgi

Vid Centre of Excellence Aorta pågår nu världens första randomiserade studie i syfte att försöka bromsa tillväxten av ett aortaaneurysm med hjälp av läkemedlet metformin. Det används i regel vid behandling av diabetes typ-2. Många försök att bromsa tillväxten har gjorts genom åren, men ingen har riktigt lyckats.

– Vår forskning bygger på tidigare observationsstudier där man sett att personer med diabetesbehandling med metformin mer sällan drabbas av aneurysmer och att deras aneurysmer

tycks växa mycket mer långsamt, säger Anders.

För att ta reda på om det verkligen är metforminbehandling som bromsar bråcktillväxten har centret startat en multicenterstudie med deltagande kliniker i såväl Sverige som

Europa. Totalt ska 500

patienter inkluderas i studien, varav hälften får läkemedelsbehandling, hälften placebo. Efter två år ska den första utvärderingen göras.

– Om vi ser att behandlingen ger effekt fortsätter vi studien i tre år till. Om det då skulle visa sig att metformin verkligen kan förebygga pulsåderbråck skulle vi i samband med screening kunna ge läkemedelsbehandlingen till de patienter som har ett begynnande aneurysm för att bromsa tillväxten. Då slipper

4–5

**gångar fler
män än kvinnor
drabbas av
pulsåderbråck.**

”

Vi har lång erfarenhet av att operera patienter som upptäckts via screening.

de genomgå kirurgi. Metformin är dessutom ett billigt läkemedel som inte ger några allvarliga biverkningar.

Paus på grund av pandemin

Studien, som kallas MAAAGI studien (Metformin for Abdominal Aortic Aneurysm Growth Inhibition), startade 2020, strax innan pandemin drabbade Sverige. Endast ett fåtal patienter hann inkluderas innan studien tillfälligt fick ta en paus på grund av omprioriteringar i sjukvården och för att inte utsätta deltagare för onödiga risker.

– På grund av smittorisk kunde vi inte ta emot äldre människor med ett aortaaneurysm. Men i höstas kunde vi starta igen, även om vi drabbats hårt ekonomiskt eftersom kostnaderna för forskningssjuksköterskor och forskande läkare funnits kvar.

Pulsåderbråck är fyra till fem gånger vanligare hos män än hos kvinnor. Varför det är så kan ha med hormoner att göra, menar Anders Wanhainen.

– Men vi vet att rökning väsentligt ökar risken för att som kvinna drabbas av aneurysm. Vi har ett forskningsprojekt där vi bjuder in rökande kvinnor till screening för att se hur stor risken är. Men den stora vinsten vad gäller screening är att tidigt upptäcka pulsåderbråck hos män. Om vi skulle kunna behandla och bromsa tillväxten av bråck med metformin, skulle det vara smått revolutionerande.

Text: Eva Nordin
Foto: Staffan Claesson

Forskning om implantat kan påverka antibiotikaanvändning

Kan antibiotika användas i samband med operation av tandimplantat för att förstärka resultatet och minska resistensutveckling? Forskningen i ämnet leder förhoppningsvis till tydligare och bättre riktlinjer för behandling av periimplantit.

Tandhälsa är starkt förknippat med livskvalitet. För många är förlust av tänder inte bara en estetisk fråga som påverkar utseendet. Det kan också försämra tuggförmågan och leda till ytterligare tandproblem. Även om det är kostsamt kan tandimplantat vara ett bra alternativ för att ersätta förlorade tänder.

– Det är sedan viktigt att ta

väl hand om implantatet efter operationen för att inte riskera att sjukdomar utvecklas i mjukvävnaden och i benet. Där har både patienten och tandvården ett ansvar, säger Caroline Riben Grundström, forskare och över tandläkare i parodontologi samt ämnesföreträdare vid Folktandvårdens specialistenhet Kaniken i Uppsala.

Ett av de mer allvarliga tillstånden heter periimplantit. Det uppstår på grund av bakterieansamlingar kring implantatet och kan leda till inflammation och i värsta fall förlust av både benvävnad och implantat.

– Glipor mellan implantat och implantatkrona, trånga mellanrum och ogynnsam belastning ökar risken för periimplantit.

Kort om forskaren

Namn: Caroline Riben Grundström

Profession: Specialisttandläkare, forskare.

Titel och placering: Övertandläkare, specialisttandläkare i parodontologi, Specialisttandvården Kaniken, Uppsala

Drivs av: En inre vilja att allting går om man vill, orkar och har tur

Vetenskapligt genombrott jag

drömmer om: Hitta en markör för att tidigt kunna förhindra utveckling av tandlossning. Hitta en kirurgisk teknik/biomaterial eller substans som kan främja benläkning vid periimplantit, alternativt ett implantatmaterial som bidrar till god beninväxt, och samtidigt har någon anti-inflammatorisk begränsad lokal

effekt med en yta där biofilm ej kan fästa till. Hitta ett systemiskt anti-inflammatoriskt medel som enbart verkar lokalt kring implantatet, det vill säga dras till titanytor.



Därför är det så viktigt att tidigt minska olika riskfaktorer redan före implantatbehandling med välavvägda terapiplaner och efter implantatbehandling genom regelbunden uppföljning med röntgen och besök hos tandhygienist för stödbehandling.

Kan kräva kirurgiskt ingrepp

Vissa patienter har implantat i hela överkäken och underkäken, och en förlust av samtliga implantat kan drabba patienten hårt och få förödande konsekvenser.

Periimplantit är svårbehandlat och kirurgisk behandling lyckas endast i hälften av fallen.

– Ju längre man har ett implantat och med stigande ålder, ju mer ökar risken för komplikationer. Om infektionen har orsakat en omfattande benförlust så krävs kirurgisk behandling, en

etablerad behandlingsmetod som förbättrar och bromsar sjukdomsförloppet. Men det gäller att hitta infektionen tidigt för att få ett optimalt resultat och förebygga implantatförlust.

Det finns flera riskfaktorer för att utveckla periimplantit, som exempelvis tidigare tandlossning, långvarig tobakskonsumtion, sjukdomar och läkemedelsbehandlingar som har en negativ påverkan på immunförsvaret och sårhäkning. Även kvaliteten och mängden ben- och mjukvävnadstillgång vid operationstillfället kan vara en riskfaktor att ta hänsyn till i samband med planeringen av ett implantat.

Vill förbättra vården

Caroline Riben Grundström har en kombinationstjänst som forskare och är sedan 2018 dokto-

rand på halvtid vid Karolinska institutet. Tjänsten finansieras av Folk tandvården i Uppsala län.

– Jag strävar efter att hela tiden utvecklas och att försöka förbättra vården och behandlingen för våra patienter. Att kombinera forskning med kliniskt arbete är stimulerande. Frågor som uppstår på kliniken kan jag ta vidare i forskning för att förhoppningsvis nå bättre resultat.

Doktorandutbildningen är både lärorik och utvecklande, menar hon. Kurser som exempelvis statistik och vetenskapsteori är spännande och till stor användning för att kritiskt kunna följa kunskapsutvecklingen.

– Jag gör den kliniska forskningen inom Folk tandvården, och har min handledare och mina bihandledare på Karolinska institutet och Akademiska sjukhuset

som ger mig stöd i det vetenskapliga arbetet. För mig är kombinationen forskning och klinik det mest optimala. Jag försöker också föra ut kunskap genom kurser som ges i allmäntandvården, men även förbättra kunskap och information till allmänheten.

Carolines avhandlingsarbete har arbetsnamnet ”Periimplantit-antibiotika, kirurgisk behandling och riskfaktorer” och består av tre delarbeten; del ett och två handlar om att undersöka effekten av kirurgisk behandling av periimplantit, med eller utan tillägg av antibiotika.

Ett tredje delarbete ska undersöka förekomsten av periimplantit kring implantat som opereras in i benupbyggda käkar.

– Det finns inte så många studier som har tittat på effekten av tilläggsbehandling med antibiotika vid periimplantit. I mitt avhandlingsarbete undersöker jag om och vilka typer av antibiotika som kan användas i samband med operation för att förstärka resultatet och minska resistensutveckling, säger Caroline.

Följs ett år efter operation

Avhandlingen omfattar cirka 74 patienter med en medelålder på 70 år som följs under drygt ett år efter operation.

– När Försäkringskassan ändrade sina regler i början av 2000-talet blev det billigare med implantat och många passade då på att ersätta förlorade tänder. Men efter cirka 5–10 år var det många som började få besvär i sina implantat och sökte för sina besvär i allmäntandvården. Det är mycket individuellt när besvären börjar komma och det är inte alltid det upptäcks direkt, säger Caroline.

Många av dessa patienter, som

ingår i Carolines studie, träffar hon som kliniker inom specialisttandvården. Då har det i många fall gått mellan 10 och 15 år innan de fick sina implantat.

– I min studie undersöker jag även hur antibiotika påverkar bakteriefloras sammansättning och resistensutveckling över tid. Jag samlar därför in saliv och avföringsprov för att titta närmare på om och hur mikrofloran förändras och om den på sikt återställs eller inte efter en antibiotikakur.

Resistens en del i studien

Internationellt används antibiotikabehandling i samband med kirurgi för behandling av periimplantit i mycket större utsträckning än i Sverige. I Socialstyrelsens nationella riktlinjer från 2012 finns en rekommendation att använda antibiotika som tillägg i samband med kirurgi.

– Den kirurgiska behandlingen har hög evidens medan tilläggsbehandling med antibiotika har låg evidens. Min förhoppning är att min studie ska ge besked om hur och om vi överhuvudtaget ska använda antibiotika, samt vilka förändringar man kan förvänta sig i den egna mikrofloran vid användning av de antibiotikakombinationer som är rekommenderade inom tandvården. Jag hoppas också att min studie leder fram till en mer rationell antibiotikaanvändning för att minska resistensutveckling.

Caroline Riben Grundström har kommit halvvägs med sitt avhandlingsarbete.

Hoppas på tydligare riktlinjer

Covid-19-pandemin har i viss mån påverkat hennes forskning; i samband med nya riktlinjer under våren 2020 rekommende-



Att kombinera forskning med kliniskt arbete är stimulerande.

rades äldre och olika riskgrupper att inte besöka tandvården.

– Men det blev inte något större bortfall på längre sikt eftersom vi kunde boka om patienterna till tider några månader senare. Men det är inte bara pandemin som kan påverka forskningen. Eftersom det handlar om i huvudsak äldre patienter kan andra sjukdomar tillstöta som gör att de inte kan komma på inbokade tider och delta i forskning, säger Caroline Riben Grundström.

Carolines förhoppning är nu att hennes forskning på sikt ska leda till tydligare och bättre riktlinjer, inom såväl allmäntandvården som specialisttandvården, för en tidigare och bättre diagnostik och behandling av periimplantit.

– Jag skulle också önska att behandling av tillstånd med bennedbrytning som rör både tänder och implantat ingår i den statliga sjukvårdsförsäkringen, eftersom de betraktas som sjukdomar. Alla bör ha råd med en god munhälsa, inte minst de från mindre starka socioekonomiska grupper, säger Caroline Riben Grundström.

Text: Eva Nordin
Foto: Staffan Claesson

CAR T-celler banbrytande behandling mot cancer

CAR T-behandling är en ny typ av immunterapi som förstärker immunförsvarets T-celler, som är en del av de vita blodkropparna. Patientens egna celler tas ur blodet, en genetisk konstruktion tillsätts med hjälp av ett ofarligt virus och cellerna ges sedan tillbaka.

Forskare i Uppsala ligger i framkant när det gäller att använda CAR T-celler inom cancerbehandling. Nu tar de ytterligare ett steg genom att ta fram egna, effektiva CAR T-celler.

– Vi är bara i början av en utveckling av nya cell- och genterapier. Det kommer en stor palett av olika behandlingar som vi inte trodde var möjliga för bara

några år sedan. Otroligt spännande, säger Gunilla Enblad, överläkare och professor.

Immunterapi ses alltmer som den fjärde hörnstenen i arsenalen av cancerbehandlingar vid sidan av strålning, kirurgi och cytostatika.

CAR T-behandling är en ny typ av immunterapi. Förenklat går behandlingen ut på att förstärka

immunförsvarets T-celler, som är en del av de vita blodkropparna, så att de effektivt kan döda tumörceller. Man tar ut patientens egna celler ur blodet (T-celler) och skickar dem till ett laboratorium där man tillsätter en genetisk konstruktion med hjälp av ett ofarligt virus (CAR, chimeric antigen receptor). Cellerna ges sedan tillbaka till patienten via ett dropp.

Arbetet började i USA

CAR T-cellbehandling har utvecklats parallellt vid flera stora universitet i USA. De första patienterna behandlades där runt 2010 med positiva resultat.

– Vi har vetat länge att immunförsvaret nog i vissa fall skulle kunna döda cancerceller, men inte verkat kunnat tygla det och vi har inte förstått varför. Så resultaten från USA var mycket intressanta. Jag och forsknings-

Kort om forskaren

Namn: Gunilla Enblad

Profession: Läkare, forskare

Titel och placering: Professor i onkologi vid Uppsala universitet och överläkare i onkologi vid verksamhetsområdet blod- och tumörsjukdomar på Akademiska sjukhuset.

Förebild: Volker Diehl, en tysk professor som kombinerat excellent preklinisk och klinisk forskning och

varit helt avgörande för utvecklingen av behandlingen av Hodgkins lymfom och därmed räddat många liv. Dessutom en stor humanist.

Framtidens forskning: Ett projekt tillsammans med Rudbeckslaboratoriet där vi utvecklar egna varianter av CAR T-celler – en för behandling av lymfom, en annan av hjärntumörer.

kollegorna Hans Hagberg och Angelica Loskog åkte till Houston 2011 för att lära oss mer och inleda ett samarbete.

Redan ett par år efter det, 2014, behandlades de första patienterna i Uppsala med CAR T-celler som tagits fram i USA.

– Vi fick använda deras produkt för studier i Sverige. Uppsala var först ut i Europa – med god marginal. Det är vi stolta över. Vi hann i stort sett i princip bli klara med våra studier innan pandemin bröt ut, så den har inte påverkat oss särskilt mycket, säger Gunilla Enblad.

Egen genetisk konstruktion

Fram till i dag har cirka 40 patienter, där det inte fanns några andra behandlingsalternativ, fått CAR T-cellsbehandling i Uppsala. Resultatet har varit bra – flera lever i dag utan sjukdom.

Dessa patienter har alltså fått en variant av CAR T-celler som utvecklats i USA medan andra varianter, också utvecklade i USA, ligger till grund för nya läkemedel. Det finns i dagsläget två tillgängliga produkter på den kommersiella marknaden, men många fler är på gång.

– Våra CAR T-celler passar dock inte alla patienter och är kanske lite för svaga immunologiskt. Därför har vi pausat användandet och satsar på att ta fram en egen genetisk konstruktion. Vi bygger på en bit från en annan antikropp som är väldigt bra på att känna igen ytstrukturen på en lymfomcell. Vi bygger också in en förstärkningsmolekyl som ska aktivera immunförsvaret mer på plats i tumören. Den forskningen leds av Magnus Essand och hans grupp, säger Gunilla Enblad.

Det avdödade viruset är under



Vi var först ut i Europa med detta – med god marginal. Det är vi stolta över.

tillverkning. När det är klart ska säkerhetstester göras. Cellerna kommer att tillverkas av Vecura, som är ett laboratorium knutet till Karolinska Universitetssjukhuset och har tillstånd för att tillverka celler som kan ges till människa.

– Tanken är att de nya, egna CAR T-cellerna ska testas på patienter med lymfom tidigt nästa höst.

Behandling påbörjas snabbt

CAR T-celler ges till patienten som en intravenös injektion vid ett tillfälle. Innan patienten får behandlingen har hen fått cellgifter för att trycka ner immunförsvaret.

– Själva behandlingen med CAR T-celler är inte så dramatisk. Men den har biverkningar. Immunförsvaret blir överaktiverat med influensaliknande symtom som feber, sjukdomskänsla och muskelvärk. I en del fall blir organen påverkade så att patienten kräver intensivvård.

Detta kallas cytokinfrisättning och är densamma som orsakar svår sjukdom hos patienter med covid-19.

En annan biverkning är att hjärnan blir påverkad så att patienten kan få kognitiva svårigheter med tal och dylikt. Det kan kännas obehagligt, men går över efter några dagar och ger inga bestående men.

Perioden från det att man bestämmer sig för att sätta in CAR T-cellsbehandling tills den är avslutad är inte alls lång.

– Det rör sig om totalt cirka sex veckor, sen är det klart.

Enda alternativet för vissa

Resultaten från behandlingen med de kommersiella produk-



Det är inte så många gånger i mitt yrkesliv som jag sett saker jag aldrig trodde att jag skulle få se. Det är häftigt!

terna som används runt om i världen visar att knappt hälften av patienterna blir botade. Det rör sig om patienter med vissa aggressiva lymfom och akut lymfatisk leukemi hos barn och unga vuxna till och med 25 år och där det inte finns någon alternativ behandling.

– Utan behandling överlever cirka 10 procent av patienterna. Med denna behandling gör hela 40 procent det!

Lymfom är ett samlingsnamn för olika tumörsjukdomar i lymf-systemet. Dessa är, enligt Gunilla Enblad, lite av en doldis i cancersammanhang – trots att lymfom är den sjätte vanligaste cancerformen i Sverige.

– Varje år drabbas cirka 2 000 patienter av lymfom. Det kan jämföras med cirka 10 000 som får bröstcancer. Av de 2 000 får cirka 600 en aggressiv form och av dessa kan två tredjedelar botas med cellgifter. Det är således inte en så stor grupp som kan bli aktuella för CAR T-cellsbehandling, men de skulle inte överleva utan den.

En utmaning hon ser är att läkemedelsbolagen ställer mycket höga krav på de universitetssjukhus som ska ge behandlingen, vilket innebär mycket pappersarbete.

– Men det är otroligt viktigt med krav från både läkemedelsbolag och myndigheter som säkerställer att patienter inte skadas av behandlingen – även när det handlar om mycket svårt sjuka personer med dålig prognos.

En annan utmaning är prislappen, behandlingen är dyr.

– Å andra sidan kan behandlingen, om en andel av patienterna botas, innebära besparingar i framtiden eftersom det är en engångsbehandling.

Flera nya behandlingsformer

Nu står användning av CAR T-celler mot andra typer av cancersjukdomar för dörren, till exempel andra typer av lymfom, myelom (en cancersjukdom i benmärgen), hjärntumörer och vanliga solida concertumörer.

– Vi lever i en otroligt spännande tid med många nya behandlingsmetoder mot cancersjukdomar. Immunterapi, som belönades med Nobelpriset häromåret, är ett sätt som förmår kroppens immunförsvaret att angripa cancer-celler. Andra typer av cellterapi är under utveckling, nya vaccinprogram tas fram med mera.

– Det är inte så många gånger i mitt yrkesliv som jag sett saker jag aldrig trodde att jag skulle få se. Det är häftigt!

Text: Ingela Wiman
Foto: Staffan Claesson

Nya biomarkörer kan bromsa flera neurologiska sjukdomar

Kunskapen om diagnostik och behandling av Alzheimers och Parkinsons sjukdom tar stora kliv framåt och Uppsalaforskarna är med i täten. Genterapi som behandling även av neurologiska sjukdomar är på stark frammarsch.

Martin Ingelsson är professor i geriatrik och leder ett stort forskningsteam vid Akademiska sjukhuset och Uppsala universitet. Teamet arbetar med att undersöka molekylära processer vid demenssjukdomar och Parkinsons sjukdom.

– Sådan kunskap används i projekt där vi försöker utveckla nya biomarkörer och behandlingsmetoder för patienter. Utan att överdriva kan jag säga att det just nu sker fantastiska framsteg världen över, säger Martin.

Alzheimers sjukdom och Parkinsons sjukdom är de vanligaste neurodegenerativa tillstånden, med drygt 100 000 respektive 25 000 patienter bara i Sverige. De är helt klart folksjukdomar, menar Martin Ingelsson.

– I dag förstår vi ganska mycket om vad som händer molekylärt i hjärnan vid dessa sjukdomar. De börjar sannolikt många år innan

Kort om forskaren

Namn: Martin Ingelsson

Profession: Läkare, forskare

Titel och placering: Professor i geriatrik vid Uppsala universitet och överläkare på Minnes- och geriatrikmottagningen, verksamhetsområde Geriatrik vid Akademiska sjukhuset, samt Clinician Scientist vid Toronto Western Hospital och Professor i Medicin vid Universitetet i Toronto.

Förebild: Inom vårt arbetsfält är det mina mentorer Lars Lannfelt och Brad Hyman. En annan stor förebild är min moster Madde, 98, som har lärt mig att man kan åldras på ett mycket fint sätt – om man har tur.

Framtidens forskning: Uppsalaforskarna fortsätter att intressera sig för både preklinisk och klinisk forskning för att kunna bidra ny diagnostik och behandling för framför allt Alzheimers sjukdom och Parkinsons sjukdom.

de första symptomen visar sig, vilket innebär att patienterna hinner få skador på hjärnan redan innan diagnos kan ställas.

Blodprov kan förklara analys

I dag används lumbalpunktion för att diagnostisera en patient med misstänkt Alzheimers sjuk-

dom. Vid denna undersökning går man in med en nål mellan två kotor för att utvinna ryggvätska, på vilken man hos patienter kan upptäcka förändrade nivåer av proteinerna tau och amyloid-beta. Dessa båda ämnen är de som ansamlas i form av plack och nystan inuti Alzheimerhjärnan.



*Utan att överdriva
kan jag säga att
det just nu sker
fantastiska framsteg
världen över.*

– En bra markör, men inget man direkt kan göra på en vårdcentral. Därför är det mycket positivt att våra kolleger i bland annat Lund utvecklat blodtester som skulle kunna ersätta ryggsätskeanalysen. De första versionerna av blodtest kommer sannolikt att finnas på marknaden under nästa år.

Testerna innebär att man mäter en viss form av tau-proteinet, som visat sig vara förhöjt i blod hos Alzheimerpatienter. En studie planeras nu på geriatrikens mottagning, under ledning av professor Lena Kilander, för att undersöka hur tidigt tau-nivåerna ökar vid sjukdomen.

– Ett sådant blodtest kommer att kunna utföras på en vårdcen-

tral och i framtiden kanske även ingå i en hälsokontroll på personer över en viss ålder.

Nya metoder för diagnostik

En annan viktig Uppsala-studie kring utveckling av ny diagnostik vid Alzheimers sjukdom leds av docenterna Stina Syvänen och Dag Sehlin. I projektet används PET-kamera för att ta bild på amyloid-beta placken i hjärnan. En liknande metod används redan i dag, men genom det aktuella projektet undersöks om man i stället för traditionella PET-markörer kan nyttja radioaktivt inmärkt antikroppar mot amyloid-beta. Fullt utvecklad kan en sådan metod möjliggöra avbildning av hjärnpatologin på

ett känsligare och tydligare sätt än vad som är möjligt i dag.

Uppsalaforskarna undersöker även andra sorters möjliga markörer för demenssjukdomar. I ett nyligen avslutat projekt har docent Anna Cristina Åberg och medarbetare undersökt om man kan ha diagnostisk nytta av ett test där patienten utmanas med en verbal uppgift samtidigt som de utför en rörelseövning. Uppföljande studier behöver dock göras innan en sådan metod eventuellt kan införas som ett led i demensutredningen.

Ett av de mest intressanta aktuella fynden när det gäller forskning kring nya diagnostiska metoder för Parkinsons sjukdom är att det nu finns belägg för att patologiska förändringar kan upptäckas genom ett enkelt hudprov. Nervtrådarna i huden verkar nämligen ansamla alfa-synuklein, samma protein som anhopas och troligen orsakar skadorna i den drabbade hjärnan.

– Häpnadsväckande nog verkar alltså huden avspegla det som händer i hjärnan! Vid sjukhu-

sets geriatrik- och neurologmot- tagningar pågår en stor studie, under ledning av docent Dag Nyholm, som bland annat går ut på att undersöka hur tidigt i sjukdomsförloppet dessa föränd- ringar i huden kan upptäckas.

Stora framsteg väcker hopp

Också när det gäller behandling, framför allt immunterapi, sker just nu stora framsteg.

– Här har vi i Uppsala vårt flaggskeppsprojekt med lecanemab, ett läkemedel som forskats fram under ledning av min före- gångare professor Lars Lannfelt. Behandlingen består av en anti- kropp som visat sig effektiv för att avlägsna amyloid-beta från hjärnan, säger Martin Ingelsson.

En glädjande utveckling, men- ar han. Läkemedlet befinner sig i sent skede av Fas 3-prövning och om ett knappt år kommer vi att veta utfallet på studien, som även pågår vid geriatrikens mot- tagning under ledning av Lena Kilander. Vid ett lyckat utfall kan det förhoppningsvis finnas på marknaden redan 2023.

Faktum är att det redan i dag

finns ett läkemedel, aducane- mab, som i somras godkändes av det amerikanska läkemedels- verket FDA. Det är den första registrerade immu- nterapin riktad mot amyloid-beta och nyheten har fått stor uppmärk- samhet.

– Det är po- sitivt att man öppnat upp för den här ty- pen av behand- ling, även om just detta läkemedel är kontroversiellt efter att en expertpanel ansett att de klinis- ka effekterna inte varit tillräckligt stora i de studier som gjorts.

Genterapi på frammarsch

Även när det gäller Parkinsons sjukdom sker en liknande ut- veckling inom immunterapi, där Uppsalaforskarna också är involverade. Man har i samarbe- te med BioArctic AB tagit fram en antikropp som syftar till att avlägsna det skadliga proteinet alfa-synuklein från parkinsonshjär- nan. En vidareutvecklad form av antikroppen utvärderas för när- varande i en global fas I-prövning.

Genterapi som behandling även av neurologiska sjukdomar kommer nu starkt. För detta syfte används bland annat den nyligen nobelprisbelönade metoden CRISPR/Cas9, allmänt kallad "gensaxen", som möjliggör att man kan klippa och klistra i sjukdomsgener.

– Vi i Uppsala är delaktiga även i denna utveckling, både för Alzheimers sjukdom och Par- kinsons sjukdom, även om det återstår en hel del arbete innan metoderna kan börja utvärderas på patienter. Framstegen inom

forskningen kring diagnostik och behandling är stora. Men vi forskare fortsätter arbetet med att försöka förstå sjukdomarnas mekanismer ännu bätt- re. I Uppsala bedri- ver vi flera projekt för att ställa viktiga frågor kring olika molekylära detaljer, för att möjliggöra framtida ut- veckling av ännu bättre diagnostiska metoder och medici- ner. Mycket av detta arbete leds av docenterna Anna Erlands- son och Joakim Bergström på Rudbecklaboratoriet.



Forskningen är ett teamwork

Martin Ingelsson betonar att forskningen verkligen är ett teamwork där många perso- ner bidrar till pusslet att förstå Alzheimers sjukdom och Parkin- sons sjukdom. Teamet i Uppsala består av drygt 40 personer, varav cirka 30 (den prekliniska gruppen) har sin verksamhet på Rudbecklaboratoriet och drygt tio är forskningsaktiva på geri- atrikens mottagning, där även patientprover som är grundlägg- ande för den laborativa forsk- ningen inhämtas.

– Under pandemin har det förstås varit en del störningar på den kliniska sidan i och med att vi, både vad gäller forskningsprojekt och läkemedelsstudier, inte på samma sätt som tidigare kunnat rekrytera patienter eller friska fri- villiga. Nu har situationen normali- serats, vilket vi är tacksamma för.



Vi forskare fortsätter arbetet med att försöka förstå sjukdomar- nas mekanismer ännu bättre.

Text: Ingela Wiman
Foto: Mikael Wallerstedt

Kartläggning av tidiga signaler ska bromsa framtida pandemier

CRUSH Covid är en modell som använder flera olika datakällor för att kartlägga lokala utbrott av covid-19. Genom att hitta tidiga signaler på smittspridning på lokal nivå kan åtgärder riktas för att krossa etablerade kluster.

Världen hann knappt hämta andan efter tredje vågen av covid-19, förrän en ny virusvariant av särskild betydelse, omikron, tog ett fast grepp om världen i slutet av november 2022.

– Det finns skäl till stor oro eftersom smittsamheten är så hög och det lär bara vara en tidsfråga

innan omikron tar över såväl i Sverige som globalt, säger Mats Martinell, som driver arbetar med projektet CRUSH Covid.

Mats Martinell har en kombinationstjänst som lektor och forskare vid Uppsala universitet samt på Nära vård och hälsa i Region Uppsala; en FoUU-enhet som satsar

på att utveckla den nära vården.

En dag i veckan arbetar han även kliniskt som distriktsläkare vid Eriksbergs akademiska vårdcentral.

– Det finns ett tätt och sömlöst samarbete mellan Nära vård och hälsa och Uppsala universitet. Det är stimulerande och det finns en stor entusiasm i de projekt som vi driver tillsammans, exempelvis CRUSH Covid, säger Mats.

Kort om forskaren

Namn: Mats Martinell

Profession: Läkare, forskare

Titel och placering: Universitetslektor inom allmänmedicin vid Uppsala universitet på institutionen för folkhälsa och vårdvetenskap. Innehar en kombinationstjänst på FoUU-enheten och som distriktsläkare vid Eriksbergs akademiska vårdcentral inom Nära vård och hälsa i Region Uppsala. Under pandemin medicinskt

ledningsansvarig på Nära vård och hälsas provtagningsenhet i Region Uppsala.

Drivs av: Inspiration att göra det bästa möjliga och att kunna påverka förloppet.

Vetenskapligt genombrott jag drömmer om: Bota valfri kronisk och handikappande sjukdom som drabbar unga, exempelvis schizofreni.

Forskar kring provtagning

CRUSH Covid är ett forskningsprojekt med Region Uppsala som huvudman. Det kan kort beskrivas som en modell som använder flera olika datakällor för att kartlägga lokala utbrott av covid-19 och att så tidigt som möjligt förhindra en stor samhällsspridning.

– Vår idé bygger på att hitta tidiga signaler på smittspridning på lokal nivå för att kunna rikta smittskyddsåtgärder i syfte att



Det finns en stor gemensam entusiasm över att det går att göra skillnad, det ger en enorm glädje och tillfredsställelse.

krossa etablerade kluster. Modellen, som prövats i skarpt läge i över ett år med bra resultat, skulle mycket väl kunna utvecklas till en nationell modell för framtida pandemiberedskap, säger Mats.

Det första svenska fallet av covid-19 bekräftades i slutet av februari 2020. Bara några veckor senare såg man en inhemsk smittspridning och drygt en vecka senare, den 11 mars, konstaterades det första dödsfallet i Sverige. I samma vecka deklarerade Världshälsoorganisationen, WHO, att virusutbrottet var en pandemi och flera svenska myndigheter vidtog åtgärder.

– I slutet av april 2020 fick jag en förfrågan om att hoppa in som medicinsk rådgivare på den

provtagningsenhet för covid-19 som skulle starta inom Nära vård och hälsa i Region Uppsala. Från början var det tänkt att jag bara skulle jobba några månader, men jag insåg snart att det fanns ett stort behov av ett forsknings- och utvecklingsarbete för provtagning och smittspårning.

Utvecklade innovativ modell

Det enda sättet som fanns inom Region Uppsala vid den här tiden, var att följa smittspridningen genom provtagningar på kommunal nivå och att samla in uppgifter om sjukhusinläggningar. För att förhindra en större samhällsspridning och snabbare kunna identifiera lokala klusterutbrott krävdes dock andra verktyg.

Mats Martinell tog kontakt med



Tove Fall, professor i molekylär epidemiologi vid Uppsala universitet och en av forskningsledarna för COVID-Symtom Study. Det är ett nationellt forskningsinitiativ som via en app samlar in och kartlägger symtom på covid-19. Studien tittar även på riskfaktorer förknippade med viruset samt trender i smittspridning.

– Vi byggde vidare på den kunskap som fanns för att tillsammans med forskare vid fem institutioner utveckla en innovativ metod för realtidsepidemiologi. Det är en stor styrka att ha med forskare från flera ämnesområden. Det ger en vetenskaplig bredd och många värdefulla diskussioner och insikter som för projektet framåt.

Underlag för beslutsfattare

CRUSH Covid startade i oktober 2020 och varje vecka sedan dess publicerar gruppen vetenskapliga rapporter till Region Uppsala, som kan följas av beslutsfattare, media och allmänheten.

– I klinisk forskning är det annars vanligt att det dröjer ett år eller mer innan resultat sammanställs och kan presenteras. Flera vetenskapliga artiklar är under publicering och det finns material för flera kommande avhandlingar, säger Mats.

Veckorapporterna publiceras digitalt på en ”dashboard”, en grafiskt visuell och lättbegriplig sammanställning av viktiga data som presenteras på en dataskärm.

Uppgifter hämtas från många olika datakällor som exempelvis antalet sjukhusinläggningar och dödsfall på grund av covid-19, ambulansutryckningar, mängden virushalter i avloppsvatten och antalet samtal till 1177.

– Vi har haft stor hjälp av projektet, bland annat när vi ska

vägleda våra smittspårare och kontinuerligt uppdatera dem om vilken fas vi befinner oss i, vad vi behöver prioritera och vilka områden som behöver särskild bevakning. Varje vecka har vi dragningar om det epidemiologiska läget och då finns möjligheten att ställa frågor, vilket skapar en stor delaktighet. Det är också ett viktigt underlag för våra beslutsfattare som snabbt kan se det aktuella smittläget och vidta lämpliga åtgärder.

CRUSH Covid har lett till en starkare och tydligare styrning av smittspårningen, menar Mats Martinell.

– Vi arbetar under Smittskydd Uppsalas vägledning, men vi är oberoende när det gäller att skapa epidemiologiska analyser som vi använder i vår dagliga styrning.

Modell för beredskap

Det operativa smittskyddsarbetet har fått stor uppmärksamhet, inte minst i media. Mats Martinell skulle gärna se att den kunskap och den modell som har utvecklats kommer till användning, även på nationell nivå.

– Hade modellen funnits på plats när pandemin kom till Sverige 2020, hade det sannolikt varit mycket lättare att organisera smittspårningen och kommunikation kring smittspridning.

Vinsterna med att involvera fler regioner är flera, menar han.

– I dag har alla regioner råd att satsa resurser på pandemi-bekämpning, men när pandemin lider mot sitt slut måste allt skalas ned. Att bevara den kompetens som byggts upp och att fortsätta utvecklingsarbetet är viktigt för att förbereda oss inför nästkommande pandemi. För frågan är inte om, utan när den kommer. Är det något vi lärt oss



Vi byggde vidare på den kunskap som fanns.

av covid-19-pandemin så är det att vi inte var förberedda.

Även om det har varit och är ett omfattande arbete med stora ideella insatser, är det stimulerande att delta i ett projekt som ger så mycket mening, menar Mats Martinell.

– Huruvida vi verkligen har lyckats med att minska sjukhusinläggningar och rädda liv, är svårt att säga eftersom det finns många påverkansfaktorer och vi har inte kunnat jämföra införandet av modellen med andra likvärdiga regioner. CRUSH Covid finns bara i Region Uppsala.

– Men det vi har lyckats med är det operativa smittskyddsarbetet och att varje vecka publicera beslutsunderlag med epidemiologiska realdata. Det är vi väldigt stolta över. Dessutom finns det en stor gemensam entusiasm över att det går att göra skillnad, det ger en enorm glädje och tillfredsställelse.

Text: Eva Nordin
Foto: Staffan Claesson

Genvarianter påverkar vem som blir svårt sjuk av covid-19

Redan den första covidpatienten som kom till intensivvårdsavdelningen kunde inkluderas i en studie om det nya viruset. Uppsalaforskarna var tidigt på bollen med att studera genetiska mekanismer som är kopplade till svår covid.

Specialistläkare Robert Frithiof tog initiativet till en studie som gick ut på att kartlägga vilka patienter som blev sjukast av det då nya viruset.

– Det var viktigt att så snabbt som möjligt ta reda på mer om hur viruset påverkade kroppen och hur vi på bästa sätt skulle behandla patienterna. Frågan var vad det var som gjorde att vissa patienter blev svårt sjuka med organsvikt, säger han.

Anledningen till att Robert Frithiof och hans kollegor Michael Hultström och Miklos Lipcsey kunde vara så tidigt ute med att ta prover på dessa patienter var att det pågick en studie inom intensivvården, som undersökte orsaker till sviktande vitala funktioner i samband med svåra infektioner.

– En av mina doktorander, Sara Bülow Anderberg, forskade kring varför patienter med svåra

infektioner utvecklar njursvikt. Hon studerade just patienter inom intensivvården. Den studien omfattade vad vi nu ville undersöka, även om covid-19 berodde på en ny sorts infektion. Det etiska tillståndet kunde utvidgas så att även andra organ än njuren kunde studeras.

Logistik försvårade studien

Från början tänkte dock Robert Frithiof och många andra inom infektions- och intensivvård att

det här viruset SARS-CoV-2 nog inte skulle komma till Sverige. Men sen kom rapporterna från Italien om stor smittspridning och höga dödstal.

– Vi insåg då att även i Sverige kommer människor att insjukna. Kanske vi skulle få in cirka 20–30 patienter till intensivvården totalt, spekulerade vi. Hur än det skulle bli var det viktigt att lära oss vilka mekanismer som gör att infektionen försämrar funktionen i kroppens olika organ för att i

Kort om forskaren

Namn: Robert Frithiof

Profession: Läkare, forskare

Titel och placering: Docent i anesthesi och Intensivvård och specialistläkare inom barnanesthesi och intensivvård. Adjungerad lektor vid Institutionen för kirurgiska Vetenskaper vid Uppsala universitet.

Förebild: Min f re detta handledare Mats Rundgren: Extremt kunnig, skicklig och ambitiös men samtidigt ödmjuk och prestigelös.

Framtidens forskning: Forskning om orsaker till och behandling av organsvikt inom barnanesthesi- och intensivvård.

slutändan komma fram till de bästa metoderna för att behandla covidpatienterna.

En hektisk period för att få klart med alla tillstånd för att provta patienterna, som kom in till intensivvården, väntade. Man lyckades, så i mitten av mars 2020 kunde blod- och urinprover tas även i forskningssyfte på den första patienten som vårdades inom intensivvården i Uppsala för covid-19.

– Sedan kom en rad logistiska svårigheter. Detta var ett nytt och uppenbarligen mycket smittsamt virus. Så vi fick inte själva analysera prover i det labb vi har för bland annat studien kring njursvikt.

– Vi fick heller inte använda skyddsutrustning såsom masker och handskar för att gå in till patienten och ta prover enbart för forskningen eftersom det var en bristvara. Det var också flera som

ansåg att vi inte skulle forska på de här patienterna i det här läget.

Kreativitet löste medgivande

Allt eftersom löste sig det ena problemet efter det andra. En virolog, Anders Bergqvist, hjälpte till att ordna så att proverna kunde analyseras i ett laboratorium klassificerat för att hantera smittsamma sjukdomar. Klinikens två forskningssjuksköterskor, Elin Söderman och Joanna Wessbergh, blev centrala för att koordinera de praktiska insatserna med provtagning och datainsamling.

För att inkludera patienter i studier måste de lämna sitt informerade samtycke till att delta. Om patienterna själva inte kan informeras och tillfrågas, till exempel för att de är nedsövda, kan samtycke i stället lämnas av anhöriga. Men nu infördes besöksförbud på sjukhuset. Lösningen blev att anhöriga kontaktades via

telefon och samtycket bevittnades av en medlyssnare.

– Och de covidpatienter som kunde ge sitt samtycke – hur skulle dessa blanketter hanteras? Det kunde finnas smitta på dem och de fick inte lämna sjukhussalen. Vi löste det genom att fotografera de blanketter som den smittade skrivit under och arkivera den digitala kopian.

Nu hade den stora mängden patienter börjat fylla intensivvården och all medicinsk personal fick jobba dygnet runt för att ta hand om dem.

– Men vi lyckades rulla runt forskningsproceduren parallellt. Stödet från kollegor växte, så vi blev fler och fler som kunde inkludera patienter och analysera den data som framkom.

Väckte uppmärksamhet

Det spred sig snabbt runt om i Sverige och världen vad som



pågick på Akademiska, inte minst eftersom flera delresultat publicerades i olika medicinska tidskrifter. Uppsalaforskarna var unika i och med att de snabbt samlat ihop prover och data från en så stor grupp av de svårast sjuka patienterna.

– Vi hade inga resurser avsatta för detta projekt, vi fick göra det mesta vid sidan av vårt ordinarie arbete. Detta i ett läge när den kliniska situationen närmast var desperat. Samtidigt kändes arbetet mer meningsfullt när man också gjorde något mera långsiktigt. Det var nyttigt mentalt.

Kartlägger riskfaktorer

Forskningsprojektet studerade bland annat genetiska mekanismer som är kopplade till svår covid, framförallt svår lungsvikt som kan medföra att patienten avlider. Utöver riskfaktorer som till exempel ålder och kroniska sjukdomar ligger en del av förklaringen i att vi bär på olika genetiska varianter som påverkar risken för organsvikt vid covid-19.

För att kartlägga sådana genetiska riskfaktorer krävs ett stort antal patienter och därför bidrog Uppsalaforskarna med data till stora internationella samarbeten. En analys av närmare 50 000 patienter, som publicerades i tidskriften Nature, avslöjade 13 genetiska riskfaktorer för svår covid-19.

– Om du har eller inte har dessa genvarianter påverkar således hur sjuk du blir av covid-19. Resultaten kan bidra till att utveckla framtida behandlingar och förutspå vilka patienter som kan bli svårt sjuka.

En genetisk faktor som är mycket oftare förekommande än förväntat hos de med organsvikt vid covid-19 i ett område på



Vi hade inga resurser avsatta för detta projekt, vi fick göra det mesta vid sidan av vårt ordinarie arbete.

kromosom 3. I Europa bär en av sex personer på varianten och det är en stark riskfaktor för svår sjukdom, särskilt hos de under 60 år. Exempel på skyddande gener är ett anlag, nedärvt från neandertalare, för att skapa en särskild form av proteinet OAS1 som både minskar risken att insjukna i covid-19 och att de som ändå insjuknar blir lättare sjuka med mindre behov av respiratorvård.

Forskning viktigt även i kris

De studier som utförts är så kallade observationsstudier, det vill säga patienterna har inte påverkats på ett annat sätt än att prover tagits och data samlats in.

– Flera idéer om framtida behandlingar har dock uppkommit utifrån resultaten. Bland annat att ta fram läkemedel som skyddar mot organsvikt mot bakgrund av det vi lärt oss om exempelvis OAS1 eller preparat som hämmar de processer som är associerade med svår sjukdom, till exempel delar av det medfödda immunsystemet.

Robert Frithiof betonar vikten av att lära sig saker på ett systematiskt sätt även i en akut kris, det vill säga satsa på forskning.

– Vi har upptäckt mekanismer som kan förbättra vården av covidpatienter. Även om smittspridningen i Sverige är relativt låg när denna intervju görs, så är pandemin inte över i stora delar av världen. Ökad kunskap kan hjälpa många än i denna pandemi och förbättra beredskapen inför nästa kris. Det är viktigt!

Unik chans till uppföljning

Uppsalaforskarna var tidiga på bollen och är stolta över det. Under resans gång har det anslutit en mängd olika experter både inom Sverige och internationellt. Hittills har 30 artiklar publicerats där 70 forskningsgrupper med sammanlagt över 3 000 forskare bidragit. Knappt 400 svårt sjuka patienter har inkluderats i studien, av de cirka 600 som fått intensivvård, en stor skillnad mot de 20-30 patienter som först förväntades.

I och med att Robert Frithiof och hans kollegor var redo redan när de första covidpatienterna som behövde intensivvård lades in har de nu en unik möjlighet att jämföra de tidiga proverna med hur patienterna mår efter sjukdomsperioden.

– Vi följer upp alla patienter som tillfrisknat efter tre till sex månader och efter ett år. De får göra fysiska tester och svara på frågeformulär. Därigenom kan vi beskriva i detalj hur dessa patienter mår nu och identifiera faktorer som är viktiga för återhämtning efter svår covid, men även efter intensivvård. Det kan vara bland det viktigaste vi gör!

Text: Ingela Wiman
Foto: Staffan Claesson

Proteinläkemedels tålighet undersöks i studie om hantering

Proteinläkemedel kan behandla tidigare obotliga sjukdomar och rädda liv. Men de är känsliga och kräver noggrann hantering för att deras effektivitet inte ska påverkas. En internationell studie ska öka kunskapen om betydelsen av hanteringen av proteinläkemedel.

Med en säkrare hantering av proteinläkemedel finns mycket att vinna. I dag har vården inte tillräckliga kunskaper om hur känsliga dessa läkemedel är för till exempel transporter och beredning.

– EU-projektet syftar till att öka kunskapen och utveckla nya metoder för att kartlägga hur proteinbaserade läkemedel handhas i vården och av patienter

ter i hemmet samt se vilka risker som finns i hela hanteringskedjan efter att läkemedlet lämnat fabriken, säger apotekare Mattias Paulsson, som ansvarar för projektet på Akademiska sjukhuset.

– Vi får möjligheter att på djupet förstå hela livscykeln för ett proteinläkemedel från produktion tills de når patienterna.

Proteinläkemedel består av betydligt större molekyler än tidi-

gare framtagna läkemedel. Det gör att de är mycket mera känsliga för hur de hanteras.

– De kan till exempel aggregera, det vill säga klumpa ihop sig, när man skakar dem i samband med beredningen. Om du skakar något med små molekyler såsom traditionella läkemedel i pulverform kan du behöva ta i ordentligt eller hålla på länge för att de ska lösas upp. Men skakar du något med större molekyler som monoklonala antikroppar eller immunglobuliner, kan det bli aggregat.

Kort om forskaren

Namn: Mattias Paulsson

Profession: Apotekare, forskare

Titel och placering: Affilierad forskare vid Uppsala universitet och biträdande chefsapotekare på Akademiska sjukhuset

Förebild: Min tidigare chef Astrid Forsström när det gäller läkemedelskunskap och samarbeten inom

sjukvård, både nationellt och internationellt. Min första handledare Satish Singh för hans hängivenhet, effektivitet och vetgirighet.

Framtidens forskning: Ett projekt tillsammans med Ångströmlaboratoriet och BMC om individanpassade läkemedel, där tablettorna printas ut i en 3D-skrivare

Används i cancerbehandling

Inom diabetesvården används sedan många år det mest kända proteinläkemedlet insulin. När kroppen inte längre kan producera tillräckligt med eget insulin så används istället ”fabrikstillverkat” insulin som behandling. De flesta insulinprodukter som



Vi får möjligheter att på djupet förstå hela livscykeln för ett proteinläkemedel från produktion tills de når patienterna.



används i dag är dock väldigt stabila och kan skickas långväga.

– Ett annat område som under den senaste tioårsperioden vuxit mycket är onkologi där cancer-celler alltmera behandlas med proteinläkemedel. Traditionella cellgifter ger flera besvärliga biverkningar som till exempel sänkta blodvärden, illamående och håravfall. Proteinbaserade mediciner har inte så mycket av dessa sidoeffekter och är i flera fall mer framgångsrika för att bota cancer, säger Mattias Paulsson.

Inom immunonkologin används kroppens eget immunsystem för att angripa cancerceller, till exempel genom att använda monoklonala antikroppar – ett sorts protein som är designat för att målsöka antigener eller markörer som finns på cancercellens yta eller att genom cellsignalering blockera tillväxt eller kommunikation hos tumör-celler.

– Här är det just de tumör-grupper som varit omöjliga att behandla med kirurgi eller strålning, till exempel blodcancer eller viss hudcancer, som vi ser stor nytta av med de nya protein-läkemedlen.

Omfattande samarbete

Även för patienter med reumatism kan en behandling med monoklonala antikroppar vara ett värdefullt tillskott till de mer traditionella läkemedlen.

Dessa läkemedel injiceras, framförallt intravenöst (i blodet) som infusioner (dropp). Men vissa behandlingar ges även som subkutana (under huden) injektioner.

– Proteinläkemedel kan dessutom behandla tidigare obotliga sjukdomar och därmed rädda liv. Nackdelen är alltså deras komplexa struktur som gör dem

känsliga och de kräver varsam hantering för att de ska behålla sin effektivitet.

– Det handlar om mycket dyra läkemedel. En påse om 200 ml som ska ges till en cancerpatient var tredje vecka kan kosta 200 000 kronor. Det ställer krav på att de handhas på säkraste sätt i alla led så att patienten verkligen får nytta av behandlingen, säger Mattias Paulsson.

Projektet RealHOPE är ett samarbete mellan 24 partners där universitet, sjukhus, patientorganisationer, läkemedelsföretag, instrument- och apputvecklare, logistikföretag med flera deltar. Det finansieras av EU och har en budget på cirka 70 miljoner kronor och pågår till juni 2025.

Mattias Paulsson är den ende forskaren på Akademiska sjukhuset som ingår i RealHOPE, I och med pandemin har han inte kunnat träffa övriga inblandade ”i verkliga livet”, men tycker att det fungerat bra att vara kreativt digitalt också.

Känslig struktur

Akademiska deltar som sjukhus, det är alltså inte universitet som är samarbetspart. På sjukhuset ska flera kliniska studier göras på hur proteinläkemedel sköts i dag för att leda fram till att utveckla säkra program för hur de bör hanteras från producent till patient.

– Ofta behandlas dessa mediciner på ett sätt som utgår från gammal kunskap om läkemedel.

De kan till exempel skakas hårt eller förvaras i ett vitt spann av

temperaturer. Strukturen hos proteinläkemedel kan vara så känslig att de kan förstöras bara man lägger ner dem för hårt på en medicinvagn eller ett patientbord.

– Läkemedelsindustrin försöker göra formuleringar av läkemedlen så att de ska kunna hanteras säkert. Industrin behöver dock lära

sig mer om hur vi i vården handhar läkemedlen i praktiken.

Paketering och transporter är således en viktig faktor att studera.

– Det kanske kan räcka med att vira in läkemedlen i bubbelplast eller minska luftmängden i infusionspåsen? Det är hypoteser vi ska undersöka.

Simulerar verklig hantering

En del av studien är att simulera hur vårdpersonal hanterar medicinerna ute på avdelningarna. Till det har ett laboratorium tagit fram så kallade smarta etiketter som fästs på förpackningarna. Genom etiketten samlas data in hur läkemedlet transporteras, handhas, förvaras och bereds av personalen.

– Det kommer vara ett par personer som blir aktuella för att utföra testerna. Det är givetvis oerhört noga med att det inte finns någon risk att blanda samman dessa med riktiga mediciner, men samtidigt också att det blir en kliniskt relevant hantering.

Ett spännande verktyg i denna forskning är den robot som nu finns på Akademiska och som ska användas för att blanda till läkemedlen.

– En robot gör ju exakt samma sak varje gång. Vi människor kanske skakar lite extra hårt eller på annat sätt hanterar läkemedlet ovarsamt när vi är stressade. Roboten kan ge den exakthet som krävs utifrån produktens känslighet och kan programmeras för varje behov.

Dyrt men effektivt läkemedel

För att få så säkra resultat som möjligt har projektet fått tillgång till riktiga läkemedel genom att företagen skänker produkter som de tagit fram men aldrig lanserat. Inför att ett nytt läkemedel ska produceras utvecklar företagen flera kandidater ända fram till att en av dem står som ”vinnare”. De kandidater som inte går ut på marknaden är också väldokumenterade och testade.

– På så sätt kan vi studera vad den här typen av läkemedel tål för hantering. På Akademiska har vi den unika rörposten, den så kallade smågodstranportören, som är ett förträffligt sätt att transportera saker inom sjukhuset. Än så länge skickar vi inga läkemedel via rörposten, men det skulle kanske kunna vara möjligt när vi vet att transporten inte är skadlig för den verksamma substansen.

Proteinläkemedel är alltså mycket kostsamma och tillgången är begränsad. Men de har en hög effektivitet om de hanteras på rätt sätt.

– Det utvecklas hela tiden nya läkemedel på områden där det helt saknats behandlingsalternativ, till exempel vid medfödda sjukdomar i ämnesomsättningen.

Text: Ingela Wiman
Foto: Staffan Claesson



Tidig hörseldiagnos hos barn är avgörande för språkutvecklingen

Det finns ett glapp mellan när medfödd hörselnedsättning diagnosticeras och när föräldrar får man ta en logoped eller pedagog. Ju tidigare insatser desto bättre förutsättningar för barnets språkutveckling, visar forskningen.

Hörselnedsättning hos barn är ett vanligt funktionshinder. I världen beräknas det finnas cirka 32 miljoner barn som hör sämre än 40 decibel.

Sedan 2008 genomförs hörselscreening av alla nyfödda barn i Sverige för att upptäcka medfödd hörselnedsättning och tidigt kunna sätta in åtgärder. Majoriteten av barnen, cirka 95 procent, har hörande föräldrar som kan uppleva sorg, oro och ha många funderingar om sitt barns framtid.

– Här finns ofta begränsade kunskaper om hur man som förälder ska interagera eller hantera sitt barns hörselnedsättning och vad man som familj behöver tänka på, säger Ulrika Löfvist.

Hon är universitetslektor vid Uppsala universitet och har en förenad tjänst på forsknings- och utvecklingsenheten inom Nära vård och hälsa i Region Uppsala.

Hon ingår även i SCAPA:s forskarnätverk (Scientific Center for Advanced Pediatric Audiology) vid Karolinska Institutet.

– Jag har tidigare arbetat i över 15 år på Karolinska Universitetssjukhuset på hörselimplantatmottagningen. Jag har även arbetat på universitetet i Oslo med forskning och utbildning av masterstudenter i audiopedagogik. År 2020 började jag en ny tjänst vid Uppsala universitet som kändes skraddarsydd för mig.

Tillgång till hörsel spelar roll

Ulrika Löfvist delar sin tid mellan universitetet och Region Uppsala, vilket innebär att hon stöttar kliniker att starta forsknings- och utvecklingsprojekt. Hon ansvarar även för utbildningsinsatser och erbjuder handledning av arbetsgrupper samt bedriver egen forskning inom funktionshinderområdet.

För drygt sju år sedan dispute-
rade Ulrika på en avhandling om
”Lexikal semantisk utveckling
hos barn med cochelaimplan-
tat”, enkelt uttryckt handlar det
om hur ordförrådet påverkas vid
hörselnedsättning hos barn med
cochleaimplantat.

– Jag har sedan dess fortsatt
att intressera mig för semantik
och vilka faktorer som påverkar
barns språkutveckling. Vi vet att
tidpunkten för när vi får tillgång
till hörsel är viktigt, men också
omgivningsfaktorer som exem-
pelvis hur lyhörda och engage-
rade föräldrar är och hur man
kommunicerar med sitt barn.

Med hjälp av en avancerad in-
spelningsutrustning, LENA (Lang-
uage Environment Analysis), som
små barn kan bära med sig i en
väst, kan viktig verbal informa-
tion registreras och analyseras:
Hur många turtagningar är barn
involverade i och hur mycket tid



spenderar barnet nära skärmar eller i närheten av sina vårdnadshavare?

Nödvändigt första steg

Turtagningar är ett nödvändigt första steg för att lära sig att kommunicera och handlar i korthet om att kommunikativt interagera med varandra; vårdnadshavare eller barn gör något och inväntar sedan ett "svar" eller feedback.

– Det är som pingis, bollen spelas fram och tillbaka och håller i gång kommunikationen.

LENA används för att öka kunskapen om hur lyssnings- och språkmiljön ser ut hos små barn i vardagen. Resultaten man får fram kan även användas för att motivera föräldrar att exempelvis prata mer med barnet och

därigenom förebygga språk- och kommunikationsbrister.

– Det här är en del av min nuvarande forskningsinriktning. I forskningsprojektet "Ord gör skillnad" valideras LENA i svensk kontext. Vi har i en studie sett att 70 procent av allt som sägs till små svenska barn kommer från kvinnliga vårdnadshavare. Det här är viktig information när det gäller jämställdhetsperspektivet. Våra resultat indikerar att man behöver motivera pappor att bli mer aktiva och medvetna språkgivare från start.

Tidiga insatser avgörande

Ett annat fynd är att det finns ett glapp mellan tiden för när medfödd hörselnedsättning diagnostieras, och när föräldrar får möta en logoped eller pedagog som

”

Våra resultat indikerar att man behöver motivera pappor att bli mer aktiva och språkgivare från start.

bedriver familjecentrerad tidig intervention. Det här glappet, menar hon, är viktigt att minska. Ju tidigare interventionsinsats, desto bättre förutsättningar för lyssnings- och talspråksutveckling. Hjärnan är formbar (plastisk) och utvecklas snabbt. Under de tre första levnadsåren utvecklas hjärnan till 80 procent av sin storlek och mycket av talspråksutvecklingen grundläggs under den här tiden.

– Det handlar inte bara om att erbjuda en hörapparat eller ett hörselimplantat, utan även om andra tidiga insatser som är viktiga för bland annat barnets talspråksutveckling och kommunikativa färdigheter.

Tillsammans med sin nationella forskargrupp har Ulrika utvecklat ett nytt interventionsprogram: PEPP (Prevention Education Program for Parentes). Tanken är att programmet ska starta direkt efter att ett barn har fått en hörseldiagnos. Programmet har hittills prövats i en pilotstudie, med goda resultat.

– PEPP är tänkt som ett "start-

paket” under 12 veckor. Det som är unikt är att vi inte bara utvärderar barnets utveckling, utan även inkluderar mål som handlar om verbal interaktion mellan barnet och vårdnadshavare samt utvärderar föräldrars mående och grad av egenmakt.

Screening av virusinfektion

Ulrika Löfkvist bedriver även forskning kring bakomliggande orsaker till hörselnedsättning. I hälften av fallen med tidig förvärvad hörselnedsättning beror det på genetiska orsaker, i hälften av fallen på tidigt förvärvade orsaker, som infektioner, läkemedel eller trauman. En av de infektioner som är vanligt förekommande och som kan ge allvarliga konsekvenser, orsakas av medfödd cytomegalovirusinfektion (CMV).

– Det är ett herpesvirus som kan smitta gravida kvinnor och som i sin tur kan smitta det ofödda barnet. Infektionen, som är en av de vanligaste orsakerna till medfödd och progressiv hörselnedsättning eller dövhet, skulle dock kunna förebyggas med preventiva åtgärder. Tyvärr är det en stor brist på kunskap om detta, såväl i samhället som i vården.

Omkring 600 svenska barn är varje år smittade med CMV när de föds. Av dessa får cirka 120 barn

svårigheter med alltifrån allvarliga funktionsnedsättningar till lättare hörselnedsättningar eller mer diffusa inlärningssvårigheter. Trots omfattande forskning finns det idag inget vaccin eller någon botande behandling.

– Det är ett otäckt virus som orsakar en av de vanligaste medfödda infektionssjukdomarna. Jag skulle önska att kunskapen ökar och att Sverige inför allmän CMV-screening, dels för att förhindra att en del barn smittas och drabbas av hörselnedsättning och andra funktionsnedsättningar, dels för att man så tidigt som möjligt ska kunna erbjuda preventiva vårdinsatser för de barn som fått CMV-infektion.

Vill göra skillnad

Precis som för många andra forskare har covid-19-pandemin påverkat insamlingen av data i LENA-projektet samt möten med föräldrar och barn. Till viss del har arbetet kunnat fortsätta, tack vare digitala plattformar som Zoom.

– Vi har trots allt lyckats ganska bra när det gäller projektmöten, men datainsamlingen har dock blivit lidande, säger Ulrika.

Om hon får drömma fritt skulle hon önska att ett vaccin utvecklas för behandling av CMV-infektion. Hon skulle också i en större studie vilja undersöka effekterna av PEPP. Om metoden

blir evidensbaserad kan den bidra till en mer jämlik vård och snabbare insatser för alla vårdnadshavare som har barn med hörselnedsättning.

– En stor drivkraft är att få möjlighet att driva projekt tillsammans med andra forskare, kliniker, och studenter. Jag gillar verkligen den nära kopplingen mellan klinik, forskning och utbildning, och att det går att göra skillnad för familjer med barn som har en hörselnedsättning. Det tycker jag är oerhört stimulerande.

Text: Eva Nordin
Foto: Staffan Claesson



Kort om forskaren

Namn: Ulrika Löfkvist

Profession: Logoped, forskare

Titel och placering: Universitetslektor inom funktionshinder vid Uppsala universitet på institutionen för folkhälsa och vårdvetenskap. Innehar en kombinationstjänst på FoUU-enheten, Forskning Funktionshinder inom Nära vård och hälsa i Region Uppsala. Styrelsele-

damot i Centrum för forskning om funktionshinder. Ingår i SCAPA:s forskarnätverk [Scientific Center for Advanced Pediatric Audiology] vid institutionen för CLINTEC på Karolinska institutet.

Drivs av: Engagemang, nyfikenhet och samverkan

Vetenskapligt genombrott jag drömmer om: Att andra forskare

ska ”knäcka” gåtan med att få till ett fungerande CMV-vaccin. Det skulle innebära att färre drabbades av hörselnedsättning och andra funktionsnedsättningar. För egen del drömmer jag om att bättre förstå vilka faktorer som förklarar den stora variation vi ser i språk och kognition hos barn med hörselnedsättning.

App hjälper smärtpatienter och sparar tid åt vården

Interaktiva it-lösningar kan hjälpa patienter att bli mer aktiva i sin behandling och ge vården värdefull information om vad som händer med patienten. På Smärtcentrum vid Akademiska sjukhuset i Uppsala används nu en applikation för att utvärdera effekten av behandling av patienter som får ryggmärgsstimulering.

Applikationen har utvecklats bland annat utifrån den kunskap som Smärtcentrum skaffat sig i ett annat unikt projekt, där vård, patienter och it-företag samarbetat för att kartlägga behoven av hjälpmedel.

– Sjukvården står inför en enorm utmaning med att hantera fler patienter med förmodad minskad personaltäthet. De länder vi samarbetat med, Frankrike och Spanien, har samma problem att rekrytera personal till sjukvården. Då måste vi hitta nya sätt att hjälpa våra patienter genom att bli mer effektiva och därmed få bättre behandlingsresultat, säger Rolf Karlsten, som ansvarat för projektet för Akademiska sjukhuset.

Projektet Relief startade 2016 med finansiering från EU och är nyligen avslutat. Patienter,



Med den här typen av informationsöverföring vet vi vad som hänt och kan fokusera på vad som ska göras nu.

it-företag och tre sjukhus i Sverige, Frankrike och Spanien deltog. Syftet var att ta fram it-lösningar som ska stödja patienter med

långvarig smärta för att öka deras motivation och självhjälp så att de blir mer aktiva i sin behandling mellan besöken i vården.

– Samtidigt kan vi följa förloppet hos patienten via den information som samlas in, vilket innebär kortare besök. Ett återbesök går ju ofta ut på att ta reda på vad som har hänt sen senast. Med den här typen av informationsöverföring vet vi redan vad som hänt och vi kan fokusera på vad som ska göras nu. Vi kan också undvika onödiga återbesök när allting flyter på som det ska.

Definierar behov tillsammans

Likaså sparar det tid och resurser att vården har fått strukturerad information om hur situationen är, berättad av patienten själv, inför besöken.



Kort om forskaren

Namn: Rolf Karlsten

Profession: Läkare, forskare

Titel och placering: Överläkare vid verksamhetsområde Rehabilitering och Smärtcentrum, Akademiska sjukhuset, docent vid Uppsala universitet, Smärtcentrum.

Förebild: Min mormor, Britta Enander.

Framtidens forskning: Forskning inom smärtrehabilitering tillsammans med psykologiska institutionen med målet att utveckla den individualiserade rehabiliteringen av patienter med långvarig smärta. Ytterligare ett projekt pågår för att övervaka och behandla patienter med postoperativ smärta efter större kirurgiska ingrepp på distans i hemmet.

– I vårt fall handlar det om smärta och det skulle lika gärna kunna användas på en vårdcentral. Patienten får en applikation där det finns länkar och frågeformulär där de fyller i information om sig själva, till exempel senaste veckans smärtskattningar.

Utöver den subjektiva skattningen av patientens smärta mäter också en aktivitetsklocka hur mycket personen rör på sig och hur sömnen är. Applikationen innehåller också olika stöd såsom sjukgymnastiska övningar anpassade efter varje individ.

EU-projektet Relief hade som målsättning att ta fram ett underlag för upphandling genom en process som kallas prekommerciell upphandling. Det innebär att vården och patienter definierar behoven och i interaktion med it-företagen tar fram möjliga lösningar som ska ligga till grund för en kommande upphandling. I en prekommerciell upphandling köper man forskningsresurser hos ett företag för att utveckla en produkt som vården kan ha nytta av.

Samverkan är kärnan

För att kartlägga behoven har patienter i de tre länderna fått svara på enkäter och patientföreningar intervjuats. Parallellt med det har industrin bidragit med vad de kan utveckla för produkter för att möta behoven.

– Samverkan mellan de tre parterna vården, patienterna och industrin är kärnan i vårt projekt. Det är ovanligt med denna typ av samarbete.

Första fasen var att se vad man ville få fram tillsammans. Det blev lite av en kompromiss eftersom de tre länderna har olika utveckling inom it. Till exempel hade sjukhuset i Paris inte

elektroniska patientjournaler och många patienter hade inte moderna mobiltelefoner.

Utifrån patienternas och vårdens behovsspecifikation fick två företag ta fram prototyper, som testades i klinisk miljö.

– Det var en extrem utmaning eftersom den kolliderade med pandemin! Den slog ju olika i de olika länderna tidsmässigt. Det blev svårt att dra vetenskapliga slutsatser från en studie som drog ut oerhört mycket på tiden.

– Vi kom i land ändå på ett rimligt sätt. Vi hade tänkt oss att ha 120 patienter totalt, men för att det inte skulle gå för lång tid fick vi stanna vid 101 personer. En del djupintervjuer kom också till efter en tilläggsansökan hos den etiska kommittén.

Det överraskande resultatet var patienternas uppfattning om att använda den här typen av system. De var mycket mer positiva än förväntat. Patienterna såg tydligare hur smärtan påverkade deras egna liv – de kunde koppla smärtan till olika typer av aktivitet och sömn och hur smärtan varierade över tid.

– De började våga röra sig mer när de såg att ökad aktivitet inte nödvändigtvis behövde betyda ökad smärta. De såg betydelsen av sömn.

Positiv respons från patienter

Meningen med projektet var att testa om detta är ett rimligt sätt att hantera patienter framöver. Den positiva responsen från patienterna i alla de tre länderna gör att man med stor tillförsikt kan fortsätta att jobba i de här banorna, menar Rolf Karlsten.

Vid Akademiska sjukhuset används ett system som har utvecklats parallellt med arbetet med EU-projektet. Det heter Pa-



Jag är helt övertygad om att vi på ett motsvarande sätt kan applicera systemet på andra patientgrupper.

tientkollen och är en applikation som används sedan cirka två år för patienter som får ryggmärgsstimulering.

– Nu använder vi det för en mindre grupp patienter, men jobbar för att utveckla det så att fler patientgrupper kan ha nytta av det.

Patientkollen innebär att patienterna får en applikation inför sin ryggmärgsstimulering som de använder för att skicka information till sjukhuset om deras smärttillstånd under tiden de får sin behandling.

– Patienterna kan rapportera effekterna av behandling och det har vi väldigt stor nytta av både när det gäller klinisk utveckling och forskningsprojekt. Det är precis samma tanke som i Relief, där vi fått den kunskap vi behöver för att utveckla sådana här system. Men man måste lära sig succesivt, det är så den bästa utvecklingen sker.

Kan öka aktivitetsnivån

En stor lärdom från Relief är hur patienternas funktionalitet kan öka med hjälp av instruktioner om övningar med mera.

– Målet med smärtbehandling är inte bara att lindra, utan även att öka aktivitetsnivån. När de får smärtlindring kan de våga röra på sig mer och upptäcka att de inte får mer ont av det. Det är en

stor vinst i sig, det är i slutändan fråga om livskvalitet.

Patientkollen ger vården mycket mer information om effekterna av olika behandlingsmetoder vilket leder till att man kan använda mer effektiva och billigare behandlingssätt.

– Jag är helt övertygad om att vi på ett motsvarande sätt kan applicera systemet på andra patientgrupper. Det som är vår svårighet är att smärta är ett sådant stort område, det täcker ju hela sjukvården. I dag används ju övervakning på detta sätt inom till exempel hjärt- och diabetesvård. Men smärta är mer komplicerat och ställer större krav på flexibilitet i systemen.

En app eller andra it-lösningar passar inte heller alla patienter, speciellt inte de äldre personerna. Därför måste vården under en ganska lång tid ha möjlighet att följa patienter på andra, mer traditionella, sätt.

– It-system ger en bättre möjlighet att se vad vi gör för varje individ. För oss är det en del att effektivisera sjukvården, men det viktigaste är att följa effekterna av det vi gör och lära oss av det och bli bättre, säger Rolf Karlsten.

Text: Ingela Wiman
Foto: Staffan Claesson

Studie om orsaken till tandgnissling kan leda till ny behandling

Idag finns ingen bra botande behandling för tandgnissling, utan vi fokuserar på symtomen. Genom att studera orsaken till sömnbruxism hoppas ny forskning kunna påverka den omedvetna handlingen att bita ihop och gnissla på natten.

Gnissla tänder nattetid är något de flesta av oss har gjort under vissa perioder av livet. Men för vissa är tandgnissling ett stort problem som leder till att tuggytor slits ned och tänder blir bräckliga. Vissa får även besvär med ömma käkmuskler och huvudvärk.

–Det finns ingen bra botande behandling i dag utan vi fokuserar på symtomen. De flesta patienter får en skyddande bettskena. För vissa har tandslitaget gått

väldigt långt, ibland ända ned till tandköttskanten och då behöver vi bygga upp bettet igen med kronor, broar och implantattänder, säger specialisttandläkare Maria Erkapers.

Maria arbetar halvtid på Kåniken, en specialistenhet inom Folktandvården i Uppsala län. Efter sin tandläkarlegitimation 2002 har hon specialiserat sig inom ämnesområdet oral protetik, det vill säga den specialitet inom tandvården som framför

allt arbetar med bettrehabilitering, som exempelvis implantat, broar och proteser.

– Det är inte bara förlorade tänder vi ersätter utan även förlorad mjukvävnad. Vi hjälper till med olika konstruktioner så att man återfår funktionerna och estetiken.

Ett folkhälsoproblem

På sin andra halvtid forskar Maria Erkapers på Karolinska institutet vid den odontologiska fakulteten. Hennes kombinationstjänst finansieras av Folktandvården i Uppsala län. Hon forskar även lokalt i Uppsala och har ett nära samarbete med käkkirurger.

– Det är tillfredsställande och givande att se resultat, att få hjälpa patienter att kunna tugga igen, återfå funktioner och bli fina i munnen. Många av mina patienter är äldre som har förlorat hela eller delar av sina tänder

Kort om forskaren

Namn: Maria Erkapers

Profession: Tandläkare, forskare

Titel och placering: Specialisttandläkare inom oral protetik, doktorand vid Karolinska institutet

Drivs av: Känslan av att få vara med att ta fram ny forskning för

patientens bästa inom ett område jag brinner för.

Vetenskapligt genombrott jag drömmer om: Att kunna presentera ett behandlingsalternativ till sömnbruxism

och är i behov av omfattande rehabilitering, vissa på grund av tandgnissling. Det var så mitt intresse för bruxism startade, säger Maria.

Grovt räknat har cirka 10 procent i befolkningen problem med tandgnissling nattetid, men siffran kan variera från fem till 20 procent, beroende på var i livet man befinner sig. Mest utbredda är problemen bland barn, cirka 30–40 procent beräknas gnissla tänder i perioder. Även i 45–50 årsåldern när många har det som stressigast med tonårsbarn och gamla föräldrar, kan problemen öka för att sedan avta i pensionsåldern.

Sker oftast omedvetet

Personer som gnisslar tänder gör det oftast omedvetet och i sömnen. De bakomliggande orsakerna till sömnbruxism är inte helt klarlagda, men man vet att det är kopplat till sömn. Det finns flera utlösande orsaker till att en person börjar gnissla tänder, den gemensamma nämnaren är att de påverkar sömnen på något sätt.

– Vi vet att sjukdomar eller tillstånd som påverkar sömnen, som alkohol och droger, kan trigga i gång tandgnissling. Personer som drabbats av stroke eller andra sjukdomar i hjärnan, som epilepsi, är även överrepresenterade bland dem som gnisslar tänder. Det kan också finnas psykologiska orsaker, som ökad stress i livet efter en skilsmässa eller en stressfylld arbetssituation.

10
procent av
befolkningen
har problem
med tandgnissling
nattetid.



Om inte sli- taget är så omfattande används i regel olika typer av bettskenor. Bio- feedback med sensorer som fästs vid tinningen och avger små stötar vid ihållande tandgnissling kan också användas.

– Den här metoden innebär att den stör och förkortar perioder av tandgnisslingar, utan att personen vaknar. Men det är fortfarande en behandling som riktar sig mot symtomen. Det finns beskrivet att man förr i tiden använde

vitlökskapslar i bettskenor och när trycket blev för hårt sprack kapseln och det smakade starkt av vitlök i munnen. Man hade också olika sensormetoder, bland annat med trumpetande ljud som gjorde att man vaknade. Men då fick man också nattsömnen störd. Så kunskaps- och metodutvecklingen har ändå gått framåt.

Bristande kunskap om effekt

Maria Erkapers forskningsarbete handlar om att studera käkens rörelsefunktion för att bättre förstå orsaken till sömnbruxism, men också hur effektivt det är med oral rehabilitering.

– När det gått för långt och tandslitaget är omfattande krävs



Det vore fantastiskt att få bidra med mer kunskap så att vi får tydligare nationella riktlinjer för bruxism i Sverige.

oral rehabilitering. Men vi har inte tillräckligt med kunskap i dag om hur oral rehabilitering påverkar tandgnissling och vilken effekt det faktiskt har.

Marias hypotes är att den grundläggande orsaken till sömnbruxism beror på en avvikelse i käkens rörelsefunktion, styrt från hjärnan.

I sitt avhandlingsarbete undersöker hon flera aspekter av tandgnissling, bland annat sambandet mellan tandslitage och tandgnissling, avvikelse i käkens rörelsefunktion i hjärnan, samt smärta i käken och tuggmuskulaturen.

– Gruppen som gnisslar tänder har mer symtom som ilningar, huvudvärk och smärtbesvär. Men det är trots allt inte så allvarliga symtom och patienterna graderar inte sin smärta som särskilt besvärande. Förr trodde man att det här sambandet mellan smärta och tandgnissling var väldigt starkt, men det tycks inte vara så. Det krävs dock mer forskning och fler studier för att klarlägga detta.

Vill kartlägga orsaken

Med hjälp av en teknik med sensorer, elektromyografi, vill Maria se om omfattningen av tandgnisslan ändrar sig i samband med behandling. Genom att placera sensorer på patientens tinningar kan hon mäta hur mycket tuggmusklerna arbetar

nattetid och om det finns en skillnad mellan behandlingsgruppen och kontrollgruppen före och efter behandling.

Elektromyografi är en teknik som används för att mäta spänningsförändringar, muskelkraft och muskeltrötthet, och som kan vara till stor hjälp för att skilja muskelförändringar från neurologiska problem.

– Jag hoppas att min forskning kan bidra till ett bättre kunskapsunderlag så att vi med större säkerhet kan säga om och hur oral rehabilitering hjälper. Är det påverkan på tandgnisslingen eller är det en påverkan på själva kraftutväxlingen i bettet, att de gnisslar med mindre kraft, som det handlar om? Det vet vi inte i dag.

Maria Erkapers är också intresserad av att undersöka om det går att påverka själva grundorsaken till sömnbruxism. Genom att stimulera sammanbitningsreflexen i hjärnans motoriska centrum med magnetism före och efter tandbehandling och jämföra resultaten kan hon se om reflexen ändrat sig.

– Det är en omedveten handling att bita ihop och att gnissla. Jag vill se om det går att påverka den ofrivilliga sammanbitningen genom att stimulera hjärnan med magnetism. Syftet är att se om det går att påverka sammanbitningsreflexen. Om det skulle visa sig att det verkligen går, är

det en helt ny behandlingsmetod som riktar sig mot grundorsaken, och det skulle förstås vara ett stort genombrott. Men, det här är fortfarande obekräftade teorier än så länge och det går inte att dra några stora slutsatser än. Det är dock ett spännande forskningsfält.

Stimulerande kombination

De undersökningar som görs inom ramen för Marias forskning, genomförs dels på Karolinska institutet, dels i Uppsala på Kanikens specialistenhet. Under covid-19-pandemin fick vissa undersökningar sättas på paus.

– Många deltagare ville inte åka kollektivt på grund av smittorisken. Jag äskade då mer pengar för att patienterna skulle kunna åka privat och få reseersättning för det. Studien har dragit ut något på tiden, men jag har ändå varit ganska förskonad. Det finns forskare som drabbats mycket hårdare än jag.

Att kombinera arbetet som övertandläkare med forskning är stimulerande och givande, menar Maria Erkapers.

– Det vore fantastiskt om jag kan bidra med mer kunskap så att vi får tydligare nationella riktlinjer för bruxism i Sverige. I dag rekommenderas bettskena och biofeedback. I framtiden kanske bettrehabilitering också kommer att finnas med bland rekommendationerna. Först behöver vi ett tydligt kunskapsunderlag. Att utvärdera det vi gör för att se om vi gör rätt, det känns oerhört viktigt, inte minst när det gäller information till våra patienter.

Text: Eva Nordin
Foto: Staffan Claesson

Indikatorer

För att kontinuerligt kunna leverera vård av hög kvalitet till invånarna är det essentiellt att Region Uppsala aktivt bedriver klinisk forskning för framtagande av ny kunskap. Det är nämligen denna nya kunskap som ligger till grund för förbättrade behandlingsmetoder och förbättrad jämlikhet i hälsan.

För att kunna bedriva forskningsarbete inom Region Uppsalas vårdförvaltningar krävs rimliga ekonomiska förutsättningar som inkluderar personalresurser, driftsmedel och interna forskningsmedel. Under 2021 bedrev 424 av Region Uppsalas medarbetare, parallellt med sitt kliniska arbete, forskarstudier vid Uppsala universitet eller något annat lärosäte.

Efter disputation är det viktigt att det finns förutsättningar för fortsatt forskning, som kräver tid och ekonomiska medel, vilket ger möjlighet för forskningskompetenta medarbetare att så småningom uppnå vetenskaplig och pedagogisk kompetens för att kunna ansöka om och bli antagen som docent. Vidare karriär som klinisk forskare inkluderar adjungering, eller att i konkurrens erhålla en utlyst tjänst som lektor, eller professor med förenad anställning i en vårdprofession vid en universitets-sjukvårdsenhet.

Genom hela den kliniska forskarens karriär bidrar hen till att ta fram ny kunskap, utveckla vården och utbilda framtidens medarbetare. En mycket viktig del av forskarens arbete är att publicera nya forskningsresultat i referentgranskade vetenskapliga tidskrifter.

I tabellerna på nästa sida redovisas indikatorer för ekonomiska medel avsatta för klinisk forskning, antal medarbetare i olika skeden av sin kliniska forskarkarriär, samt resultat i form av referentgranskade vetenskapliga artiklar.



Regeringen bedömer att det är viktigt att det finns goda möjligheter att kombinera kliniskt arbete och forskning i alla delar av vården. Kombinationen av hög klinisk kompetens och hög forskningskompetens är viktig för den fortsatta utvecklingen av svensk hälso- och sjukvård.

Regeringens Life Sciencestrategi

Mer forskning inom Region Uppsala

Om du är intresserad av att läsa mer om forskningen som bedrivs i Region Uppsalas verksamheter, läs gärna även följande forskningsbokslut:

Årsbokslut av forskningsaktivitet 2021, Akademiska sjukhuset

FoUU-bokslut 2021, Nära vård och hälsa

Odontologiskt forskningsbokslut 2020-2021

	Akademiska sjukhuset			Nära vård och hälsa			Folktandvården			Regionkontoret			Region Uppsala sammanslaget		
	Totalt	Kvinnor	Män	Totalt	Kvinnor	Män	Totalt	Kvinnor	Män	Totalt	Kvinnor	Män	Totalt	Kvinnor	Män
Forskar-studerande	415	245	170	6	4	2	3	3	0	0	-	-	424	252	172
Disputationer 2019–2021	201	124	77	5	4	1	1	1	0	0	-	-	207	129	78
Forskarutbildade medarbetare	703	329	374	28	19	9	7	6	1	5	4	1	743	358	385
Docenter	180	61	119	3	1	2	1	1	0	0	-	-	184	63	121
Professorer	73	26	47	1	1	0	0	-	-	0	-	-	74	27	47

Forskarstuderande: Doktorand som bedriver forskarstudier inom ramen för sin anställning i Region Uppsala.

Disputationer: Medarbetare i Region Uppsala som disputerat de senaste tre åren.

Forskarutbildade medarbetare: Medarbetare med godkänd forskarutbildning.

Docent: Medarbetare som är docent.

Professor: Som professor räknas både adjungerade och de med förenad anställning.

	Akademiska sjukhuset	Nära vård och hälsa	Folktandvården	Regionkontoret	Region Uppsala sammanslaget
Avsatta egna medel för forskning, mkr	22	3,1	2,5	12,4	40
ALF forskningsmedel, mkr	207	2	0	0	209
Kostnad för forskningsstödjande kompetens, mkr	65,8	4,1	0,3	1	71,2

Avsatta egna medel för forskning: Ekonomiska medel ur Region Uppsalas budget som är sökbara för de egna medarbetarna och som utlyses, exempelvis projektbidrag eller tidsbegränsade anställningar. Även det som avsätts till regionala eller nationella forskningsmedel inkluderas.

ALF-medel: ALF-medel avsatta för klinisk forskning som bedrivs inom universitetssjukvården. ALF står för Avtal om läkarutbildning och forskning.

Kostnad för forskningsstödjande kompetens: Resurser i form av forskningsstödjande tjänster betalda ur Region Uppsalas budget. Inkluderar exempelvis FoU-chef, handledare, statistiker, monitorer, forskningssjuksköterskor, forskningssekreterare.

	Akademiska sjukhuset	Nära vård och hälsa	Folktandvården	Regionkontoret	Region Uppsala sammanslaget
Antal publikationer 2018–2020	4 400	28	11	0	4 439

Publikationer: Vetenskapligt arbete som har publicerats i en internationell referent-granskad tidskrift där minst en författare är medarbetare.

