

Reumatologi på KS: från vanmakt till vetenskap och vård



Lars Klareskog

*Överläkare och professor i
reumatologi*

KS är, eller har åtminstone varit, ett universitetssjukhus. Det innebär att historien om reumatologin vid detta sjukhus mer måste vara en berättelse om hur vetenskapen skapats och förmedlats till patienter och mindre om hur organisationen vid olika tillfällen förändrats av stat och landsting.

Att reumatismen var en svår plåga för många där läkarna stod vanmäktiga var utgångspunkten för några remarkabla insatser som måste ses som början av reumatologin vid KS, även om de skedde långt innan reumatologin vare sig blev specialitet eller klinik vid sjukhuset: En manifestation av reumatismens betydelse för befolkningen var den stora "folkinsamling" som gjordes 1938 med anledning av Kung Gustaf V:s 80-årsdag: Ett stort belopp samlades in, till stor del från enkronorsbidrag från många människor runt hela Sverige. Pengarna skulle gå till att dels bekämpa reumatismen, dels barnförärlamningen. KS, genom den nyutnämnda professorn i medicin, Nanna Svartz, fick ansvar för att leda kampen mot reumatismen, och ett särskilt forskningsinstitut, Gustaf V:s forskningsinstitut (GV-institutet), skapades för detta ändamål med Nanna Svartz som mångårig föreståndare.



*Konung Gustaf V:s Forskningsinstitut
tillkom genom en riksinsamling med
anledning av konungens 80-årsdag.*

Nanna Svartz och den första reumatologiska forskningsmiljön:

I den miljö som bildades med ett laboratorium vid GV-institutet, tätt knutet till klinisk verksamhet vid KS, skapades och tillämpades vetenskap med stor betydelse för både dåtidens och nutidens patienter. Den forskningslinje som fr.a. var Nanna Svartz egen, handlade om bakterier i tarmen hos patienter med ledgångsreumatism. Hon såg att förekomsten av vissa bakterier skilde sig åt mellan patienter och friska, och arbetade med detta som utgångspunkt för att skapa ett läkemedel som innehöll både sulfa (det första läkemedlet som kunde påverka bakterieväxten) och acetylsalicylsyra (då det bästa läkemedlet mot svår ledvärk). Resultatet blev salazopyrin, som blev det första

läkemedlet i världen som bromsar själva sjukdomsprocessen vid RA (kallas sjukdomsmodifierande läkemedel), och ett läkemedel som fortfarande används. Läkemedlet prövades i för den tiden mycket väl genomförda kliniska prövningar, publicerade av Nanna Svartz som ensamförfattare 1942. Intressant nog är verkningsmekanismen hos salazopyrin varken anti-inflammatorisk som acetylsalicylsyra eller antibakteriell som sulfa. Detta visar samtidigt vikten av de noggranna kliniska studier som Nanna Svartz genomförde och som blev basen för all senare användning

Den andra stora förändringen kom utifrån, nämligen kortisonet som prövades på patienter vid Mayokliniken för första gången 1948/49 med fantastiska resultat vilket gav forskarna bakom kortisonet nobelpriset i medicin redan året efter (1950). Nanna Svartz som utredde priset i Nobelkommittén var mycket snabb att börja använda kortisonet i Sverige och var också en av dem som tidigt såg biverkningarna av för höga doser och som tidigt kunde använda det nya läkemedlet på ett bra sätt för sina patienter.

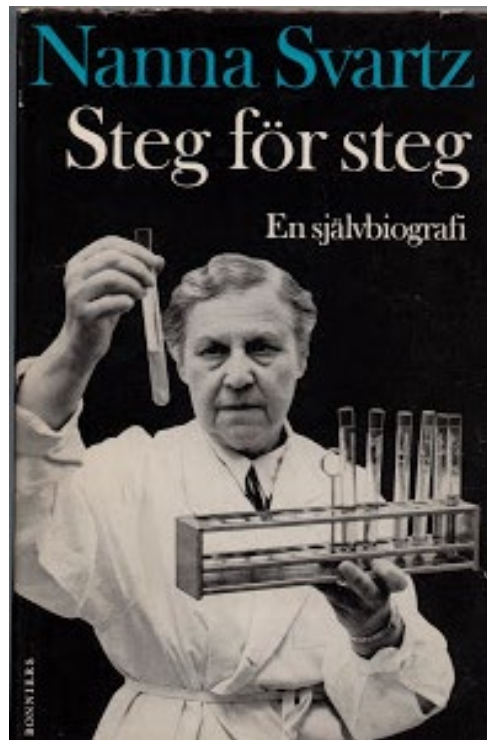
Sammantaget, remarkabla bidrag från vetenskapen vid KS till terapin mot reumatismen särskilt ledgångsreumatism, men också, vad gäller salazopyrin, för inflammatoriska tarmsjukdomar och senare också för reumatiska inflammatoriska ryggsjukdomar.

Och säkert skulle både Nanna Svartz och hennes elev och senare professor i reumatologi, Börje Olhagen, som också studerade tarmfloran och reumatismen, ha glatts om de hade fått uppleva de senaste årens intensiva intresse för tarmflora och inflammation, nu när nya metoder blivit tillgängliga.

Den omhändertagande reumatologiska vården utvecklas från 60-tal till 80-tal.

Den reumatologiska vården vid KS utvecklades vidare under de kommande decennierna, dels med kortison och salazopyrin som hjälp, men mycket också med hjälp av bättre omhändertagande av patienter, med den "teamvård" med bättre omhändertagande av de handikapp som drabbade de reumatiska patienterna, särskilt de med artrit. Under denna tid skapades också en egen klinik för reumatologi under ledning av Börje Olhagen som under lång tid var professor och överläkare.

Samtidigt utvecklades diagnostik, farmakoterapi och vård snabbt för de reumatiska system-sjukdomarna, fr.a. SLE i världen och på KS. Bättre antikroppsdiagnostik som kunde definiera olika undergrupper av sjukdom och beskriva vilka organ, t.ex. njurar, som särskilt riskerade att drabbas var viktig, och här gjorde bl.a. René Norberg (senare också professor vid



Nanna Svartz' självbiografi som kom ut 1968 beskriver hennes liv som den första kvinnliga professorn i medicin i Sverige och hennes forskning, sjukvårdsarbete och internationella liv.



Börje Olhagen var reumatologin trogen hela sitt långa liv och studerade tarmflora och artrit långt efter sin pensionering som professor och klinikchef

autoantikroppsavdelningen vid Statens Biologiska Laboratorium), stora bidrag. Samtidigt utvecklades ny kunskap om hur dessa, annars snabbt dödliga systemsjukdomar, kunde bromsas med kortison och olika immundämpande medel som ofta togs från cancerfältet, och användes i lägre doser för de reumatiska sjukdomarna. Genom denna kombination av team och rehabiliteringsvård för artrit och ökande immunterapi för systemsjukdomar utvidgades den reumatologiska kliniken och dess slutenvård kraftigt under ledning av professor Ragnhild Gullberg och omfattade på 1980-talet upp till 40 sängplatser.



Ragnhild Gullberg, professor i reumatologi vid KS (till vänster), Renee' Norberg, reumatolog, först vid KS och sedan professor och chef för immunologisk diagnostik vid Statens Bakteriologiska Laboratorium (i mitten) och Eva Hedfors, professor i reumatologi vid Huddinge sjukhus (till höger); Bilden tagen vid Ingrid Lundbergs disputation 1991.

Den molekylära vetenskapens intåg i reumatologin; hoppfulla decennier från 1990.

För de vanligaste reumatiska inflammationssjukdomarna, artriterna, var utvecklingen av farmakoterapi länge långsam, både på KS och i världen. Ett genombrott kom i mitten av 1980-talet från Harvard Medical School med beskrivningen av effekten av metotrexat vid RA (i mycket lägre doser än i cancerterapi där läkemedlet ursprungligen utvecklades), men dess användning och forskningen kring dess effekter utvecklades långsamt både på KS och andra sjukhus, med undantag för reumakliniken på Danderyds sjukhus som var pionjär för användningen av detta läkemedel.

Vändningen för behandling av artrit, liksom för en rad andra inflammationssjukdomar, kom från den molekylära vetenskapen kombinerad med klinisk tillämpning. Att forskningen kring de molekylära mekanismerna vid bl.a. inflammation skulle komma att förändra förståelse och behandling av många sjukdomar, bl.a. de reumatiska, insågs av både ledare vid KS och av forskare inom reumatologin. På KS var det främst Göran Holm, professor i internmedicin, och Jan Lindsten, professor i klinisk genetik och därutöver sjukhusdirektör, som drev fram ett nytt forskningscentrum, Centrum för Molekylär Medicin, där molekylär medicin och klinisk tillämpning kunde förenas, med reumatologin som en viktig del.

Inom reumatologin växte samtidigt en ny generation forskare och kliniker fram både vid KS och internationellt, och reumatologin på KS fick en viktig roll i utvecklingen och den kliniska tillämpningen av en rad nya terapier, som prövades under 1990-talet och började användas i klinisk praktik från 1999. En förutsättning för att reumatologin vid KS fick denna roll både nationellt och internationellt var att KI och KS gjorde en gemensam satsning på både klinik och forskning för den nya klinikledningen som tog vid från 1993 (med Bo Ringertz som klinikchef och Lars Klareskog som ny professor). En

snabb uppbyggnad av en kombinerad klinik- och forskningsmiljö skedde där man kunde studera molekyllära mekanismer bakom reumatiska sjukdomars uppkomst, samtidigt med att nya terapier som påverkar dessa mekanismer prövades, infördes och utvärderades i klinisk patientverksamhet. Resultaten för patienter med artriter blev dramatiska med snabb förbättring av sjukdomen för de flesta och en nästan total eliminering av ledförstörelse för nästan alla. Det nationella kvalitetsregister för reumatiska sjukdomar, initialt RA, som byggdes upp med Staffan Lindblad som drivande kraft var



Både läkargruppen vid Karolinska Solna och Huddinge och alla andra på reumatologi KS träffas regelbundet för att utveckla vård, vetenskap och vänskap.

mycket viktigt för det snabba införandet av de nya terapierna i Stockholm och Sverige; KS var t.ex. det sjukhus i Europa som snabbast använde TNF-blockad i klinisk praktik. Rullstolarna försvann efterhand från väntrummen och vårdplatserna i sluten vård reducerades från 60 på 1980-talet till 14 för hela Stockholm 2018.

Hela reumatologin utvecklas.

Den kombinerade miljön av molekyllär och epidemiologisk forskning med klinisk tillämpning har under åren därefter utgjort en av de mest aktiva forskningsmiljöerna vid KS. Några viktiga landvinningar med klinisk konsekvens är:

- Att gener och omgivning/livsstil (bl.a. rökning och vissa luftföroreningar) tillsammans kan ge upphov till sjukdomsframkallande immunreaktioner vid RA; dessa fynd har bidragit till ett nytt internationellt forskningsfält kring prevention och tidig behandling av sjukdomen, där Anca Catrina, ny professor och enhetschef för den reumatologiska forskningen från 2017 har en ledande roll.
- Att reumatologin nu kan utnyttja kunskapstraditioner i svensk epidemiologi och det nationella reumatologiska kvalitetsregistret för att följa och utvärdera effekter och bieffekter av de nya läkemedlen mot reumatiska sjukdomar på ett sätt som är internationellt unikt. Johan Askling, professor i reumatologi och epidemiologi, är den som nu driver denna forsknings- och utvecklingslinje, som har direkt konsekvens för säkert och effektivt införande av nya anti-reumatiska läkemedel och som därutöver utgör en bas för de molekyllära studierna av effekterna av samma läkemedel.

- Att forskningsmiljön kan stödja utvecklingen också inom en rad olika reumatiska sjukdomar, som myosit, SLE, och Sjögrens syndrom. Bland andra har Ingrid Lundberg, också professor i reumatologi från 2003, etablerat KS som en ledande internationell enhet i forskning och behandling av myosit. Viktig forskning och klinisk kompetens har skapats också inom SLE och Sjögrens syndrom (med professorerna Marie Wahren, Elisabet Svenungsson och Iva Gunnarsson).
- Forskningsmiljön har också utvidgats och integrerat flera forskningslinjer som ursprungligen skapats från patientobservationer. Ett exempel är aktiv forskning kring effekterna av fysisk träning vid både myosit (Ingrid Lundberg) och reumatoid artrit (Christina Opava, professor i fysioterapi, knuten till reumatologiska kliniken KS). Vid myosit har man t.ex. kunnat visa att fysisk träning är effektivare mot både inflammation och handikapp än de flesta hittills prövade läkemedel och därmed också infört fysisk träning som en viktig del i rutinsjukvården.
- Att reumatologin har blivit en drivande kraft för en rad forskningsfält av stor betydelse också för andra inflammationssjukdomar både inom och utom reumatologin. Här är professorerna Per-Johan Jakobsson aktiv bl.a. inom prostaglandinforskning och Vivianne Malmström och Helena Harris inom immunologin.

Under samma tid har den kliniska miljön utvecklats till en internationellt ledande enhet också i klinisk tillämpning och vård och en rad läkare och forskare har sökt sig till reumatologin vid KS för att antingen stanna en kortare tid för att lära sig och föra hem kunskap som utvecklats i Stockholm, eller för att stanna kvar vid kliniken. Detta har gjort att kliniken efterhand blivit mycket internationell och fått flera internationella utmärkelser och att nästan alla läkare och flera i andra professioner kunnat kombinera klinisk verksamhet med aktiv klinisk forskning. Detta har kunnat ske under ledning av drivande klinikchefer, först Bo Ringertz, därefter Raph Nisell, Johan Bratt och Cecilia Carlens som alla lyckats försvara en miljö med klinisk verksamhet driven i samspel med forskning och snabb tillämpning av forskningsframsteg i klinisk patientverksamhet. Under de allra senaste åren har reumatologin på KS också kompletterats med en akademisk reumatologisk specialistklinik kallad "Centrum för reumatologi", där planen är att komplettera kunskapsmiljön i reumatologi vid KS med en samarbetande kunskapsmiljö utanför sjukhuset.

Reumatologin vid KS har därmed både kunnat skapa en lokal kunskapsmiljö och bidragit till att förändra livet för många patienter i Stockholm, Sverige och internationellt. Detta har kunnat ske genom att frågor från klinisk verksamhet och patienter, kunskapsbildning i forskningen och tillämpningen av forskningens resultat i klinisk verksamhet integrerats, och att hela verksamheten varit internationellt förankrad med kontinuerligt utbyte med andra goda forsknings- och kliniska centra i världen. Vi som arbetat med reumatologin på KS i stora delar av våra liv, har ju sett framsteg på nära håll, men har svårt att avgöra hur stora de är i förhållande till världen i övrigt. På kliniksidan är sådana jämförelser inte lätta, men resultat från mätningar av hur det går för reumatiska patienter i Stockholm och det faktum att så många kliniker från hela världen kommer till reumatologin på KS för att lära är lovande. På forskningssidan finns flera mått, där det mest använda är antal citeringar av vetenskapen från olika enheter/universitet. Här finns reumatologin vid KS/KI regelbundet bland de fyra bästa i världen tillsammans med våra nära samarbetspartners på Harvard, i Leiden och Toronto.

Framtiden är alltid oviss

Utmaningarna för framtiden är stora: Många patienter har visserligen ett mycket bättre och längre liv nu än motsvarande patienter på 1940 eller 1980-talen, men få är helt botade. Patienter med vissa reumatiska sjukdomar saknar fortfarande effektiv behandling. Mycken kunskap saknas om hur att bäst utnyttja de läkemedel som finns och som kommer. Och vi saknar nästan helt kunskap och redskap att förebygga och behandla/bota patienter på ett tillräckligt tidigt stadium för att undvika allvarlig påverkan på liv och arbete. Möjligheterna att bidra till och utnyttja den internationella kunskapsbildningen i klinisk vård och prevention kommer i princip att finnas kvar. Mer osäkert är idag om kunskapsmiljöer vid KS och i Stockholm i längden kommer att finnas kvar i det nya vårdlandskap som nu skapas i Stockholm och om det kommer att finnas miljöer som kan främja patienters liv på de sätt som reumatologin vid KS haft möjlighet till under de år som beskrivs i detta WikiKS-avsnitt.



De olika forskningsgrupperna inom Reumatologi KS samlade för den årliga "retreaten" tillsammans med våra internationella rådgivare.