



AKADEMISKA  
SJUKHUSET



# Årsbokslut av forskningsaktivitet 2021

REGION UPPSALA







## Inledning

Tillsammans utbildar Akademiska sjukhuset och Uppsala universitet årligen över 3 000 läkare, sjuksköterskor och annan kvalificerad vårdpersonal. Här bedrivs världsledande forskning för att skapa nya behandlingar och lösa allvarliga sjukdomars gåtor. Kvalitén på sjukvården, vårt nära samarbete med Uppsala universitet och vårt starka Life Science-kluster är basen för vår internationellt konkurrenskraftiga kliniska forskning och utbildning. Årsbokslutet har inte möjlighet att täcka in alla aspekter av vår mycket omfattande kliniska forskning utan mer tjäna som ögonöppnare för den vida spännvidden på den forskning som bedrivs genom att belysa viktiga skilda framstående områden.

Den andra viktiga aspekten är att lyfta fram den forskningsstödande verksamheten som Akademiska sjukhuset och Uppsala universitet erbjuder till våra forskare. Vidare presenteras statistik för att åskådliggöra hur omfattande vårt forskningsuppdrag är i rena siffror. Coronapandemin har präglat året, det har inneburit att de restriktioner för kliniska studier som infördes under 2020 var gällande fram till efter sommaren 2021, då man kunde återuppta forskningsprojekt igen. Dessutom har många verksamheter behövt omprioritera resurser, vilket påverkat den kliniska forskningen gällande exempelvis insamling av prover samt tillgång till radiologiska undersökningar.

Uppsala universitet är Sveriges och Nordens första universitet – grundat 1477 – och rankas som ett av världens 100 främsta. Här finns mer än 40 000 studenter som syns, hörs och märks överallt. Universitetets nästan 5 000 forskare och lärare bedriver världsledande forskning och erbjuder ett nära på gränslöst utbud av utbildning.

# Sammanfattning av resurser

**Bokslutet för 2021 visar** att Akademiska sjukhuset vidhåller sin forskningsproduktion av vetenskapligt arbete i jämförelse med de senaste åren trots utmaningarna under pandemin. Akademiska har idag drygt 700 forskningsutbildade medarbetare i olika professioner. Vid Akademiska arbetar ca 100 professorer och mer än 200 docenter och lektorer. Under 2021 disputerade mer än 70 medarbetare och totalt publicerades mer än 1 700 vetenskapligt granskade artiklar författade av medarbetare vid Akademiska sjukhuset (sammantaget publicerade Medicinska fakulteten vid uf mer än 4 000 vetenskapligt granskade artiklar).

Universitetssjukvårdsnämnden utlyser ALF-medel för inköp av apparatur/utrustning avsedd för klinisk patientnära forskning eller för forskning med klinisk anknytning i laboratoriemiljö. Totalt delades 209 mkr ut i forskningsmedel inom ALF under 2021. Via beslut av regeringen kommer icke-förbrukade medel (pga pandemin) att få föras över till 2022. Drygt hälften av dessa medel fördelades ut till forskargrupper vid sjukhuset och resterande medel avsattes till bland annat infrastruktur, apparatur och strategiska satsningar.

De forskningsmedel som avsattes via Akademiskas RUFU-medel (exempelvis finansiering av adjungerade tjänster och forskningssköterskor) uppgick till 85 mkr 2021. De kliniska forskarna erhöll drygt 350 mkr i externa anslag under 2021. Akademiska sjukhuset har för närvarande närmare 30 anställda som innehar en Gullstrandtjänst och närmare 20 som innehar en post-doc tjänst (tjänster som finansieras via centrala ALF-medel). I december erhöll ytterligare fyra läkare Forskar-ST block (där 3 av 4 månader per år finansieras via centrala ALF-medel).

# Innehållsförteckning

<b>Inledning</b> .....	<b>3</b>
<b>Sammanfattning av resurser</b> .....	<b>4</b>
<b>Organisation och uppdrag för stödfunktioner FoU-avdelningen</b> .....	<b>6</b>
Kansliet för kliniska prövningar (KKP) .....	<b>6</b>
Kansliet för forskningsstöd (KFS) .....	<b>6</b>
Uppsala Clinical Research Center (UCR) .....	<b>7</b>
Uppsala Biobank.....	<b>7</b>
<b>CAR T-celler banbrytande behandling mot cancer</b> .....	<b>8</b>
<b>En dag på Akademiska sjukhuset</b> .....	<b>11</b>
<b>Uppsala Biobank</b> .....	<b>12</b>
<b>Nationellt projekt inom Sveriges regioner – Svenska biobanksregistret</b> .....	<b>13</b>
<b>Året som gått i statistik</b> .....	<b>14</b>
<b>Nytt läkemedel kan bromsa Alzheimers sjukdom</b> .....	<b>18</b>
<b>Året med pandemin på infektionskliniken genom verksamhetschef Fredrik Sunds ögon</b> .....	<b>21</b>
<b>Orsaker som bidrar till svår covid, kan förutspå vilka patienter som blir sjukast</b> .....	<b>22</b>
<b>Centre of excellence (COE)</b> .....	<b>25</b>
<b>Centre of Excellence Aorta – världsledande centrum inom komplexa aortasjukdomar</b> .....	<b>26</b>
<b>It-applikation till stor nytta för både smärtpatienter och vården</b> .....	<b>30</b>
<b>Unikt projekt ska ge kunskap och verktyg för säkrare hantering av proteinläkemedel</b> .....	<b>33</b>

# Organisation och uppdrag för stödfunktioner FoU-avdelningen

**Klinisk forskning som leder** till ny kunskap som kan användas för utveckling av framtidens sjukvård är ett av Akademiska sjukhusets kärnuppdrag som universitetssjukhus. I takt med att forskningsprojekt ofta blir allt större med flera aktörer involverade blir behovet av stödfunktioner till berörda forskare allt mer betydelsefull. Inte minst vid deltagande i EU-projekt är behovet stort av professionellt stöd för den omfattande dokumentationen och uppföljningen.

## Kansliet för kliniska prövningar (KKP)

Vi stödjer forskare med avtal, fakturering och ekonomiuppföljning. Vi samordnar nätverket för forskningssjuksköterskor (FOSA), arrangerar utbildningar för forskningspersonal och sammanställer statistik gällande pågående kliniska prövningar. Kontakta oss så tidigt som möjligt i uppstartsprocessen, så vi får möjlighet att hjälpa er på bästa sätt.

- Avtal och Ekonomi vid kliniska studier
- Statistik över pågående kliniska studier och registrering innan studiestart
- Utbildningar för forskningspersonal och chefer
- FOSA nätverk – Introduktionsår för forskningssjuksköterskor

## Kansliet för forskningsstöd (KFS)

Vårt huvuduppdrag är att ge stöd inom ekonomi och administration gällande EU-projekt inom sjukhuset men även mot andra förvaltningar inom Region Uppsala. Gentemot EU-kommissionen utgör Region Uppsalas samtliga förvaltningar en gemensam part varför det är viktigt att vi använder samma strukturer gällande uppföljning och redovisning för hela regionen. Forskningsstödet riktar vi till forskare som har ett pågående större projekt eller:

- Hantering av EU-projekt
- Stora innovation- och forskningsprojekt med nationella bidragsgivare
- Samordning av utlysningar
- Statistik över externa projekt

## Uppsala Clinical Research Center (UCR)

Vi är Sveriges största akademiska forskningsorganisation (ARO) som på uppdrag från såväl akademi som industri genomför och hanterar alla aspekter av kliniska forskningsprojekt under ett och samma tak. UCR är en centrumbildning inom Uppsala universitet och Region Uppsala. UCR är organiserat som ett självständigt, icke-vinstdrivande forskningscentrum inom Uppsala universitet och Region Uppsala. Hos oss finns lång och bred operativ och vetenskaplig kompetens för att guida dig från idé till slutlig publikation inom flera terapeutiska områden. Vi erbjuder service för genomförande av randomiserade kliniska studier, observationsstudier och kvalitetsuppföljning inom hälso- och sjukvård.

- Studiedesign och utformning av studieprotokollet
- Rådgivning vid ansökan för forskningsmedel
- Prövningsledning, monitorering, datahantering, statistisk analys
- Publikations-/rapportstöd
- Utbildning och support inom REDCap

## Uppsala Biobank

Arbetar du med biobanksprov och behöver rådgivning kring forskning och/eller stöd av insamling av prov inom sjukvården? Eller vill veta mer om vilka lagar och regler som gäller? Då kan du kontakta oss på Uppsala Biobank. Rådgivningen är kostnadsfri. Uppsala Biobank är den enda och gemensamma biobanken för Region Uppsala och Uppsala universitet och ansvarar för alla biobanksprovsamlingar inom deras verksamheter.

- Kompetenscentrum för biobanksfrågor
- Rådgivning gällande biobanksprov
- Sjukvårdsintegrerad biobanksservice
- Utbildningar
- Laboratorieservice via Uppsala BioLab

**Namn:** Gunilla Enblad, överläkare och professor i onkologi

**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.



Foto: Staffan Claesson

## CAR T-celler banbrytande behandling mot cancer

Att på olika sätt stärka kroppens eget immunsystem så att det kan förgöra cancerceller är behandlingsmetoder på stark frammarsch över hela världen. Forskarna i Uppsala var först i Europa med att använda så kallade CAR T-celler för att identifiera och förgöra tumörceller hos patienter med lymfom och leukemier. Nu går arbetet vidare här med att ta fram egna, effektivare 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 får 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.

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 min forskningskollegorna 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.

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 stycken 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 lymfocyt. Vi bygger också in en förstärkningsmolekyl som ska aktivera immunförsvaret mer på plats i tumören. Den forskningen leds av Magnus Essand och hans grupp.

Det avdödade viruset är under tillverkning. När det är klart ska säkerhetstester göras. Cellerna kommer att tillverkas av Vecura, som är ett laboratorium knutet till Karolinska 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.

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. Det är en liten påse vätska som ges som dropp. 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.

Resultaten från behandlingen med de kommersiella produkterna 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 lymfsystemet. 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 det botar en andel av patienterna, innebära besparingar i framtiden eftersom det är en engångsbehandling.

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 cancertumörer.

– 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 immunförsvar att angripa cancerceller. 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!*

Skribent: Ingela Wiman

**5 500** vårdpersonal går till arbetet på Akademiska

**12** barn föds



**2** intensivvårdsuppdrag av helikopter



**609** röntgenundersökningar



**1 200** patienter besöker en läkare



## En dag på Akademiska sjukhuset



**70** videovårdsmöten äger rum



**127** operationer

**124** ambulanstransporter



**775** studenter gör klinisk praktik/VFU



**6 900** prover tas på vilka det utförs 28 000 analyser

Källa:

[www.akademiska.se/om-oss/om-akademiska-sjukhuset/arsredovisning-kvalitetsbokslut-och-korta-fakta](http://www.akademiska.se/om-oss/om-akademiska-sjukhuset/arsredovisning-kvalitetsbokslut-och-korta-fakta)

# Uppsala Biobank

Uppsala Biobank är den enda och gemensamma biobanken för Region Uppsala och Uppsala universitet och ansvarar för alla biobanksprovsamlingar inom deras verksamheter.

## Rådgivning

Uppsala Biobank ger rådgivning kring lagar och regler gällande biobanksprov, vilka prov som omfattas, hur du ansöker om tillgång till prov och vad du behöver ta hänsyn till. Vi anordnar även utbildningstillfällen och kommer gärna till din arbetsplats och informerar om våra verksamheter.

## Ansökan

Vi hjälper dig att hitta rätt mallar och blanketter för din forskningsstudie som omfattar biobanksprov. Vi förhandsgranskar gärna biobanksdelar i exempelvis etikansökan samt biobanksanökan innan de skickas in.

## Insamling

Vi erbjuder akademiska forskare stöd vid insamling av prov, exempelvis via vår sjukvårdsintegrerade biobanksservice. Vi kan i ett tidigt stadium hjälpa dig att planera din studie vid insamling av biobanksprov.

## Provförvaring

Uppsala Biobank erbjuder provförvaring som en del av sjukvårdsintegrerad biobanksservice. Det finns även tillgång till andra förvaringsmöjligheter i vårt fryshotell.

## Systemstöd

Vi arbetar med säkra system för spårbarhet och provhantering vid sjukvårdsintegrerad biobankning och vid egen provförvaring.

## Befintliga prov

Det vanligaste uttagen inom Uppsala Biobank sker från befintliga kliniska vårdprovsamlingar, exempelvis patologens vårdprovsamling. Rutinerna kring uttag skiljer sig åt beroende på provsamlingen. Hör gärna av er till oss så hjälper vi dig att hitta rätt.

## Laboratorieservice

Uppsala BioLab (f.d UCR Laboratory) är ett ackrediterat laboratorium som samarbetar med Uppsala Biobank. Uppsala BioLab erbjuder analyser och provhantering för forskare och företag.





# Nationellt projekt inom Sveriges regioner – Svenska biobanksregistret

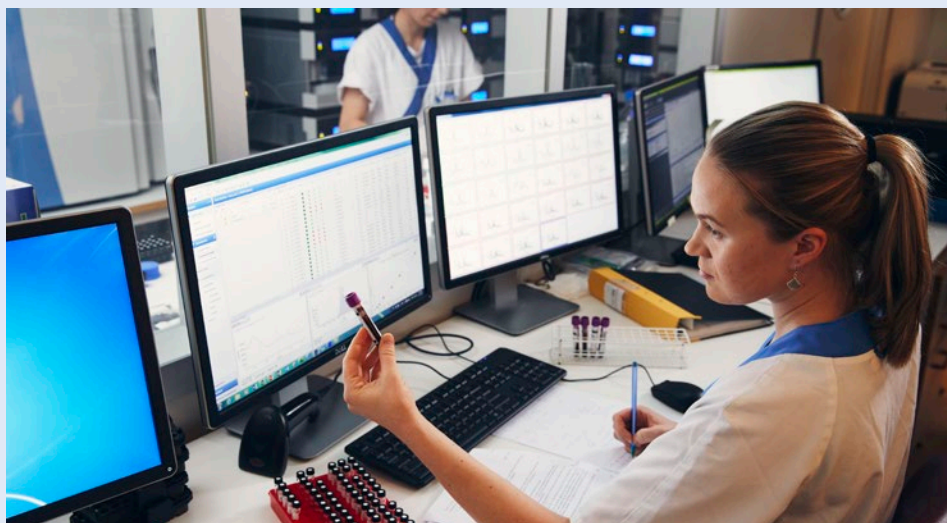
**Sedan mitten av 2021** har det Svenska biobanksregistret (SBR) drivits via en ny IT-enhet inom Uppsala Biobank. SBR är regionernas gemensamma register för alla sparade biobanksprov tagna inom hälso- och sjukvården i Sverige. Enligt samverkansavtalet ska Region Uppsala ansvara för all gemensam ekonomisk administration och har årligen en budget på 10 miljoner kronor. Detta finansieras via de 21 regionerna utifrån varje regions befolkningsmängd per den 30 november föregående år.

Biobankslagens krav på spårbarhet för prov även över huvudmannagränser (region, universitet, läkemedelsindustri) har skapat ett behov av register på sjukvårdsregional/nationell nivå för information kring prov i biobank.

SBR är till för att underlätta den administration som biobankslagen ger upphov till. Bland annat ett stöd för att genomföra medborgarens rätt att spåra prov och hantera samtyckesbegränsningar. Registret kan även användas till att söka efter prov som kan vara till nytta för forskning.

Biobank Sverige är en nationell infrastruktur för biobanking som finns regionalt tillgänglig och är inrättad genom samverkan mellan hälso- och sjukvård, akademi, näringsliv och patientorganisationer. Infrastrukturen syftar till att ge Sverige de bästa förutsättningarna för vård och forskning inom biobanksområdet, såväl nationellt som internationellt. Biobank Sverige arbetar även för att underlätta tillämpningen av biobankslagen. Arbetet sker på uppdrag och med stöd av regioner och universitet med medicinska fakulteter. Arbetet stöds också av Sveriges Kommuner och Regioner, Vetenskapsrådet och Vinnova via Swelife.

IT-enheten byggs upp av ett antal nyckelpersoner för att utveckla det svenska biobanksregistret utifrån det gemensamma nationella uppdraget. Tidigare har företaget Inera ansvarat för IT-utveckling och förvaltning men nu är syftet att ha en organisation som kan ta hand om nationella utvecklingsprojekt inom IT, förvaltning av IT-system och support av IT-system.



# Året som gått i statistik

**Årsredovisningen ger en bild** av vår forskningsaktivitet på Akademiska sjukhuset år 2021. Forskning är en naturlig del av den dagliga verksamhet och hur vi som sjukhus främjar utveckling och kunskap inom hälso- och sjukvård.

Data till årsredovisningen hämtas från Researchweb CRIS, sjukhusets projektdata, där det är obligatoriskt att registrera alla kliniska studier som kräver etiskt godkännande och använder vårdens resurser. Uppdateringen av etikprövningslagen (Lag om etikprövning (2003:460) av forskning som avser människor), januari 2020, innebär ett tydligare tillsynsansvar för forskningshuvudmannen. Goda rutiner behöver dessutom finnas för information, uppföljning och kontroll vilket säkerställs genom obligatorisk registrering och halvårsvis uppdatering av alla kliniska studier med studiens status och inklusion av forskningspersoner.

Nedan presenteras, för 2021;

- antalet registrerade, pågående kliniska studier per verksamhetsområde (diagram 1)
- antalet registrerade, pågående kliniska studier utifrån studietyp (diagram 2)
- aktuellt antal inkluderade forskningspersoner utifrån studietyp (diagram 3)

Publicerade data speglar inte realiteten för alla verksamhetsområden, då det fortsatt sker en inventering över pågående kliniska studier och antalet inkluderade forskningspersoner. Vi vet också att Akademiska laboratoriet och Bild- och funktionsmedicinskt centrum driver många egna studier, men också är medverkande verksamhetsområde inom tex analys. Det är ett fortsatt kontinuerligt arbete för att höja kvalitén på den insamlade datan. Vidare visas antalet pågående EU-projekt relaterade till sjukvården inom Region Uppsala samt antalet stora externa innovation- och forskningsprojekt på sjukhuset (diagram 4 och 5).

1

## Antal registrerade pågående studier per verksamhetsområde 2021



Diagram 1 visar antal registrerade pågående kliniska studier per verksamhetsområde 2021. Totalt antal studier är 745 st.

2

## Antal registrerade pågående studier (745 st) 2021 utifrån studietyp

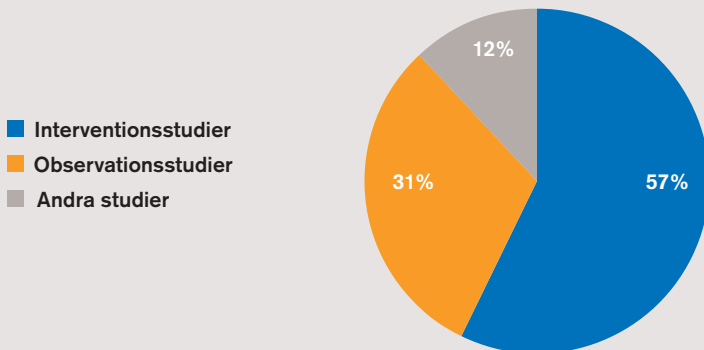
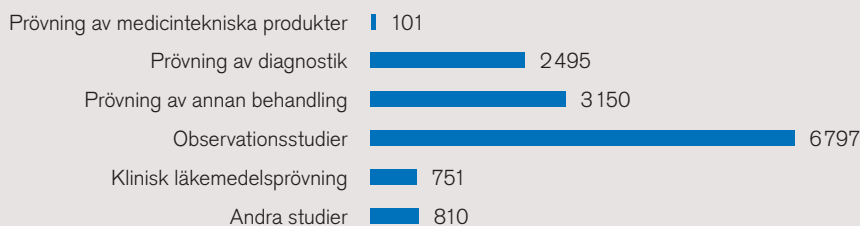


Diagram 2 visar antal registrerade pågående kliniska studier utifrån studietyp 2021. Totalt antal studier är 745 st.

3

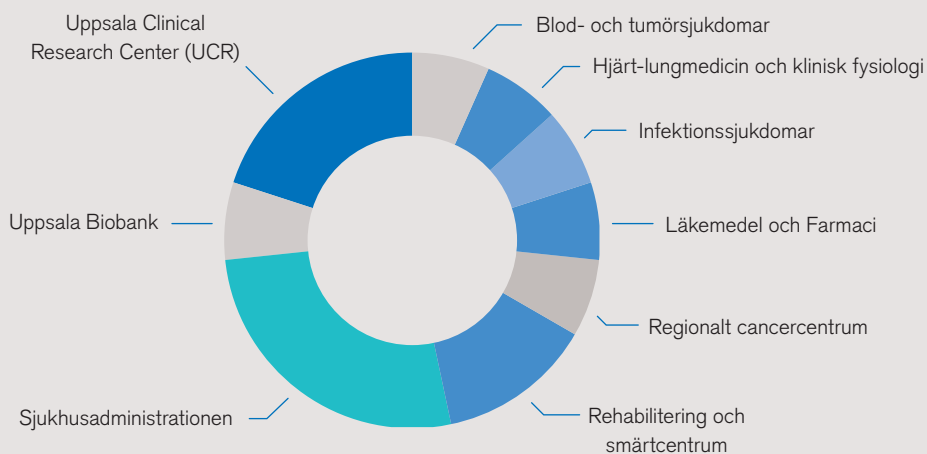
### Total inklusion (14 104 forskningspersoner) i kliniska studier 2021 uppdelat efter studietyp



**Diagram 3** visar total inklusion av forskningspersoner i kliniska studier 2021, utifrån studietyp. Total inklusion är 14 104 forskningspersoner.

4

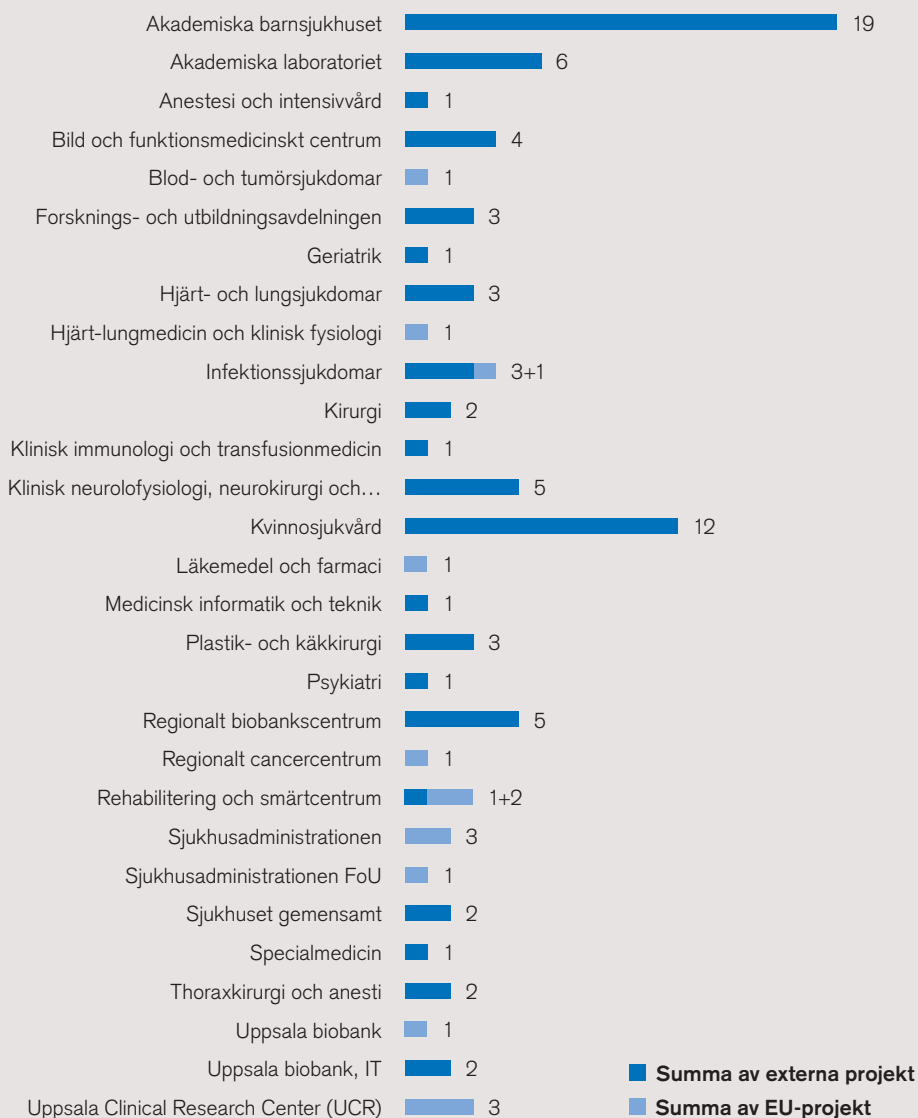
### Pågående EU-projekt inom Akademiska sjukhuset 2021



**Diagram 4** visar de verksamhetsområden inom Akademiska sjukhuset som driver EU-projekt som förvaltas via Kansliet för forskningsstöd (KFS) 2021.



## Antalet pågående projekt 2021 via KFS



**Diagram 5** visar antalet pågående stora innovation- och forskningsprojekt samt EU-projekt per verksamhetsområde som hanteras via Kansliet för forskningsstöd (KFS) 2021. Dessa består av en del äldre projekt samt nya beviljade projekt som har projektmedel för minst 100 000 kr.



**Namn:** Martin Ingelsson, överläkare och professor i geriatrik. Tjänstledig för att arbeta som Clinician Scientist vid Toronto Western Hospital /Universitetet i Toronto, Kanada.

**Förebild:** Inom vårt arbetsfält vill jag nämna mina mentorer Lars Lannfelt och Brad Hyman. En annan stor förebild för mig 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 till utvecklingen av ny diagnostik och behandling för framför allt Alzheimers sjukdom och Parkinsons sjukdom.

Foto: Mikael Wallerstedt

## Nytt läkemedel kan bromsa Alzheimers sjukdom

**Ett blodprov som kanske** kan upptäcka Alzheimers sjukdom på ett tidigare stadium än dagens diagnostik. Ett hudprov som möjligen kan visa att patienten har Parkinsons sjukdom innan hen utvecklat de typiska symtomen. Läkemedel som syftar till att avlägsna de ämnen som skadar hjärnan och därmed bromsa upp sjukdomsförloppen. En gensax som klipper och klistrar i sjukdomsgenerna. Kunskapen om diagnostik och behandling av demenssjukdomar och Parkinsons sjukdom tar stora kliv framåt och Uppsalaforskarna är med i täten.

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

– Sådan kunskap utnyttjas 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.

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

I dag använder man lumbalpunktion för att diagnostisera en patient med misstänkt Alzheimers sjukdom. 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.

– 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 ryggvätskeanalysen. 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 vårdcentral och i framtiden kanske även ingå i en hälsokontroll på personer över en viss ålder.

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 inmärkta 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 man utmanar patienterna 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 ansamlas 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 sjukhusets Geriatrik- och Neurolog-mottagningar pågår en stor studie, under ledning av docent Dag Nyholm, som bland annat går ut på att undersöka hur tidigt i sjukdomsförloppet dessa förändringar i huden kan upptäckas.*

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 föregångare professor Lars Lannfelt. Behandlingen består av en antikropp som visat sig effektiv för att avlägsna amyloid-beta från hjärnan.

En glädjande utveckling, menar Martin Ingelsson. 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 mottagning 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, aducanemab, som i somras godkändes av det amerikanska läkemedelsverket FDA. Det är den första registrerade immunterapin riktad mot amyloid-beta och nyheten har fått stor uppmärksamhet.

*– Det är positivt att man öppnat upp för den här typen av behandling, även om just detta läkemedel är kontroversiellt efter att en expertpanel ansett att de kliniska effekterna inte varit tillräckligt stora i de studier som gjorts.*

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

Även genterapi som behandling 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 Parkinsons 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 bättre. I Uppsala bedriver vi flera projekt för att ställa viktiga frågor kring olika molekylära detaljer, för att möjliggöra framtida utveckling av ännu bättre diagnostiska metoder och mediciner. Mycket av detta arbete leds av docenterna Anna Erlandsson och Joakim Bergström på Rudbecklaboratoriet.

Martin Ingelsson betonar att forskningen verkligen är ett teamwork där många personer bidrar till pusslet att förstå Alzheimers sjukdom och Parkinsons 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 geriatrikens mottagning, där även patientprover som är grundläggande för den laborativa forskningen 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 frivilliga. Nu har situationen normaliserats, vilket vi är tacksamma för.

Skribent: Ingela Wiman



# Året med pandemin på infektionskliniken genom verksamhetschef Fredrik Sunds ögon

**Pandemin har inneburit stora påfrestningar** och utmaningar för infektionssjukvården på många sätt liksom för övriga sjukhuset som har fått ställa om och omfördela sina resurser.

Infektionskliniken har vårdat hundratals patienter inom sitt verksamhetsområde och det har också inneburit att nya avdelningar och vårdplatser har öppnat upp på sjukhuset för att kunna möta vårdbehovet.

Detta har även medfört att sjukhuset behövt vidareutbilda personal från hela sjukhuset för att kunna omfördela resurser för vård av Covidpatienter. Personalen har behövt arbeta utanför sitt verksamhetsområde och ställa om till nya arbetsätt och rutiner. Personalen på infektion har utgjort navet kring omvårdnad och behandling vilket har inneburit en stor belastning, både fysiskt och psykiskt under lång tid. Verksamhetsområdet infektionssjukdomar har med sin erfarenhet och kunskap varit en naturlig del i allt från initial diagnostik, smittspårning, isolering, behandling samt rehabilitering. Därmed har det varit naturligt att de har varit involverade kring styrning och ledning, framtagande av rutiner samt all forskning som rört denna nya pandemi.

I början av pandemin inrättades en separat grupp som bara hanterade Covidforskning och då främst bedömde vilka studier som vi kunde delta i, stötta eller på andra sätt uppmuntra och gå vidare med. Gruppen bestod av utvalda personer med stor forskningserfarenhet som inte var primärt inblandade i den kliniska verksamheten dagligen och de träffades i stort sett veckovis under våren 2020. Tex. har verksamhetsområde infektionssjukdomar ansvarat för;

**IL6-ImmCOVA** - En studie för att undersöka hur läkemedel som påverkar immunförsvaret (IL-6-hämmare) kan användas vid akut Covid för att förbättra prognosen.

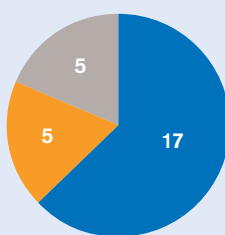
**McP** – Identifiering av nya prognostiska markörer vid akuta infektioner i luftvägarna

**SiCoV** – Serologisk uppföljning av personer med genomgången Covid 19 Infektion

**Vaccinationsstudie** – Vaccinationssvar (B- och T-cells svar) vid Covid 19 vaccination hos patienter med nedsatt immunförsvaret, långtidsuppföljning

## Antal registrerade COVID-studier 2021 redovisat utifrån studietyp

- Observationsstudier
- Interventionsstudier
- Andra studier



Diagrammet visar antal registrerade Covidstudier på Akademiska sjukhuset 2021 utifrån studietyp. Totalt antal 27 st

**Namn:** Robert Frithiof, specialistläkare inom anesthesi- och intensivvård och docent.

**Förebild.** Min före 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.



Foto: Staffan Claesson

## Orsaker som bidrar till svår covid, kan förutspå vilka patienter som blir sjukast

**Redan den första covidpatienten** som kom in till intensivvårdsavdelningen i mars 2020 kunde inkluderas i en studie för att skaffa kunskap om det nya viruset. Detta tack vare ett framsynt forskarteam på Akademiska sjukhuset,

– 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 specialistläkare Robert Frithiof, som tog initiativet till studien.

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.

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 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 forsknings syfte 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.

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 bevitnades av en medlyssnare.

– Och de covidpatienter som kunde ge sitt samtycke – hur skulle dessa blanketter hanteras? De 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.*

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. Men arbetet kändes samtidigt mer meningsfullt när man också gjorde något mera långsiktigt. Det var nyttigt mentalt.

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 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 ett område på 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.

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 relativt låg just nu, 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!

Uppsalaforskarna var tidiga på bollen och är stolta för 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, 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!

Skribent: Ingela Wiman





# Centre of excellence (COE)

Forskning pågår inom en mängd medicinska och vårdvetenskapliga områden på Akademiska sjukhuset. Inom flera verksamheter ligger vi i framkant, i såväl nationell som internationell jämförelse. Några exempel på områden där världsledande forskning bedrivs är våra Centre of Excellence; Inflammation, Endokrina tumörer, neurotrauma, typ 1-diabetes samt vårt senaste tillskott under 2021, aorta.

## Inflammation

Inflammatoriska processer ligger till grund för nästan tre fjärdedelar av alla sjukdomar som mänskligheten drabbas av och omfattar bland annat hjärt-kärlsjukdomar, mag-tarm-sjukdomar, astma och allergi, infektions-sjukdomar samt ledsjukdomar. Inom dessa områden utvecklar forskare vid Akademiska sjukhuset ständigt nya, världsledande diagnostiska behandlingsmetoder. Ett nära samarbete mellan läkare på sjukhusets olika avdelningar gör att också patienter med svårdiagnostiserade och svårbehandlade inflammatoriska sjukdomar kan få hjälp och behandling.

## Typ 1-diabetes

Akademiska sjukhuset har ett centre of excellence för patienter med svårbehandlad typ 1-diabetes. Syftet med satsningen är att vården av patienter med typ 1-diabetes ska bli ännu bättre. Tanken är att befintliga forskare och läkare ska samarbeta mer över verksamhetsgränserna och att flera mindre enheter tillsammans ska bli starkare. Fokus för centret är personer med de allra svåraste formerna av typ 1-diabetes, med oförutsägbara och okontrollerade svängningar i blodsockervärdena, där traditionell behandling med kort- och långtidsverkande insulin inte fungerar tillfredsställande.

## Endokrina tumörer

Forskningen inom endokrinologisk onkologi har pågått i över 30 år vid Akademiska sjukhuset och inom detta område behandlas bland annat patienter med hormonproducerande tumörer i organ som bukspottskörteln, levern, lungorna och sköldkörteln. Akademiska sjukhuset är det enda sjukhuset i Europa och ett av få sjukhus i världen som har en speciell klinik som är helt och hållet inriktad på sådan behandling. Därför kommer varje år ett hundratal patienter från hela världen till sjukhuset för att ta del av den toppklassiga erfarenhet och kompetens som finns när det gäller forskning och behandling av just hormonproducerande tumörer.

## Neurotrauma

Vid skallskada eller hjärnblödning, ett så kallat neurotrauma, är det av största vikt att förhindra att skadorna på hjärnan förvärras ytterligare. På Akademiska sjukhuset har man nått långt inom detta område och ett flertal moderna och avancerade metoder används för att minska skadeverkningarna och rädda patienterna till ett så bra liv som möjligt efter skadan.

Målsättningen med neurotrauma i Uppsala är att göra en gemensam satsning på forskning och utveckling inom neurointensivvården genom en samverkan mellan Akademiska sjukhuset och Uppsala universitet för att hitta nya behandlingsmetoder som kan lindra patienters lidande med THS (traumatisk hjärnskada).



Foto: Staffan Claesson

**Namn:** Anders Wanhainen

**Profession:** Kärlkirurg

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

**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!

**Roas av:** Professionellt: när teamet når framgång (stort som smått). Privat: att vara med familjen i stugan i Abisko.

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

## Centre of Excellence Aorta – världsledande centrum inom komplexa aortasjukdomar

Vid Akademiska sjukhuset i Uppsala ligger ett av världens främsta centrum för forskning och behandling av svåra och komplexa aortasjukdomar. Det är ett Centre of Excellence som erbjuder patienter från hela världen avancerad bedömning och behandling i toppklass. Här genomförs även många vetenskapliga studier för att tidigt upptäcka och förebygga allvarliga sjukdomar, som exempelvis pulsåderbräck.

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.

Anders Wanhainen är överläkare och chef för den kärlkirurgiska verksamheten. Kärlkirurgi är sedan 2006 en egen gren inom kirurgin och handlar framför allt om att behandla kirurgiska sjukdomar i blodkärl. Den främsta uppgiften för en kärlkirurg är att säkra cirkulationen i det blodkärl som är skadat för att kunna bevara det organ som blodkärllet försörjer; ett slags avancerad ingenjörskonst i kombination med finkirurgi och avancerad medicinsk utbildning.

– Kärlkirurger tillkallas i regel när det inom kirurgin uppstår större blödningar eller vid problem med en stor pulsåder, vilket är en av de värsta tänkbara komplikationerna. Med 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.

## Världsledande centrum

Vid Centre of Excellence Aorta samverkar specialister inom kärnkirurgi, thoraxkirurgi, angiologi och internmedicin, kardiologi, klinisk genetik, infektion, radiologi samt anestesioch 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.

Centre of Excellence kan kort beskrivas som en dynamisk samlingsplats 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.

*– 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, menar 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 katetrar i kroppens kärlträd för olika åtgärder.

– 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 skräddarsy 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 aortaaneurysm (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 kärnkirurgi. Till dessa huvudgrupper har vi även komplicerade undergrupper av aortasjukdomar som infektioner och ovanliga ärftliga bindvävssjukdomar. 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 syndrom eller Loey-Dietz syndrom. Den mest allvarliga heter vaskulär Ehlers-Danlos syndrom; en grupp av ärftliga sjukdomar som orsakas av bindvävsförändringar som påverkar leder, hud, blodkärl och inre organ.

## Ultraljudsundersökning av aorta

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 aortaaneurysm och aortadissektioner.

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

– Av alla 65-åriga män som screenas är det ungefär två procent som har ett regelrätt pulsåderbräck. 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 bräck 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.

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 bräck på kroppspulsådern sällan ger symtom, utan upptäcks ofta av en slump i samband med andra undersökningar. Brister bräcket 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.*

## Bromsa tillväxten av bräck

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 diabetiker 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.

För att ta reda på om det verkligen är metforminbehandlingen som bromsar bräck tillväxten 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 pulsåderbräck skulle vi i samband med screening kunna ge läkemedelsbehandlingen till de patienter som har ett begynnande aneurysm för att bromsa tillväxten. Då slipper de genomgå kirurgi. Metformin är dessutom ett billigt läkemedel som inte ger några allvarliga biverkningar.

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 smittorisken 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.

Pulsåderbräck 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 pulsåderbräck hos män. Om vi skulle kunna behandla och bromsa tillväxten av bräck med metformin, skulle det vara smått revolutionerande.

Skribent: Eva Nordin

**Namn:** Rolf Karlsten, överläkare och tf sektionschef vid 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.



Foto: Staffan Claesson

## It-applikation till stor nytta för både smärtpatienter och vården

Med hjälp av interaktiva it-lösningar kan patienter bli mer aktiva i sin behandling och vården få värdefull information om vad som händer med patienten. På Smärtcentrum vid Akademiska sjukhuset i Uppsala använder man nu en applikation för patienter som får ryggmärgsstimulering för att kommunicera med patienten och utvärdera effekten av behandlingen.

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.

Projektet Relief startade 2016 med finansiering från EU och är nyligen avslutat. Tre sjukhus, patienter och it-företag 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 deras 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 sist. 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.

Likaså sparar det tid och resurser att vården har fått strukturerad information om hur situationen är, berättad av patienten själv, inför besöken. – 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 prekommersiell 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 prekommersiell upphandling köper man forskningsresurser hos ett företag för att utveckla en produkt som vården kan ha nytta av.

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.

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 Patientkollen 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.

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.

Skribent: Ingela Wiman



**Namn:** Mattias Paulsson, apotekare och farmakologie doktor

**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 tabletterna printas ut i en 3D-skrivare.

Foto: Staffan Claesson

## Unikt projekt ska ge kunskap och verktyg för säkrare hantering av proteinläkemedel

Proteinläkemedel kan behandla tidigare obotliga sjukdomar och rädda liv. Men de är känsliga på grund av sin komplexa struktur och kräver noggrann hantering för att deras effektivitet inte ska påverkas. Nu har EU beviljat ett mångmiljonbelopp till en internationell studie, där Akademiska sjukhuset deltar, för att 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 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 tidigare 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.

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

– Ett annat område som under den senaste tioårsperioden vuxit mycket är onkologi där cancerceller 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.

Inom immunonkologin utnyttjar man 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 tumörceller.

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

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.*

Projektet RealHOPE är ett samarbete mellan 24 partners där universitet, sjukhus, patient-organisationer, 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.

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.

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.*

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.

Skribent: Ingela Wiman

*”Tillsammans utvecklar vi vården  
genom högkvalitativ forskning”*



FoU-avdelningen  
Akademiska sjukhuset  
018-611 00 00



**AKADEMISKA  
SJUKHUSET**