

GENSVAR EN TIDNING FRÅN FÖRBUNDET
BLÖDARSJUKA I SVERIGE

Specialnummer!

FORSKNING & BLÖDARSJUKA

Nu sker stora framsteg

**FLER AKTUELLA
FÖR GENTERAPI**

**FLERA HUNDRA
OLIKA MUTATIONER
ORSAKAR BLÖDARSJUKA**

**PIONJÄRERNA BAKOM
DAGENS BEHANDLING**

**FRÅN FORSKNING TILL
FÄRDIGT LÄKEMEDEL**

**NYA LÄKEMEDEL
ÄNDRAR SPELPLANEN**

**"Jag tror på att samla all
kunskap på ett ställe.
Kanske ett stort centrum
för Norden."**

Erik Berntorp, seniorprofessor



LEDARE

Det här specialnumret av Gensvar är tillägnat forskning och vetenskapliga framsteg. Forskning beskrivs ofta som en process för att finna ny kunskap. Skillnaden mellan att lära sig nya saker genom att läsa en bok är att en forskare använder sig av en systematisk undersökning som bygger på insamling och analys av fakta för att finna den kunskapen. Det vi kallar för den vetenskapliga metoden.

Vi anser att den processen är så viktig att vi ägnar ett helt nummer åt att fördjupa oss både i dagens forskning i framkant och åt pionjärerna som lade grunden till dagens behandling av blödarsjuka. Vi ställer också frågan om forskningens pris och om hur mycket samhället – och medborgarna – är villiga att betala för vetenskapliga framsteg.

Det är svindlande att tänka på vilka medicinska framsteg som har gjorts under de senaste hundra åren eller enbart under vår egen livstid. I dag är människans DNA kartlagt och en atlas över våra proteiner börjar ta form. I dag kan forskare i många fall säga exakt vilka genetiska förändringar som orsakar vissa sjukdomar och utifrån det ta fram en adekvat behandling.

FÖRBUNDET BLÖDARSJUKA uppskattar att det finns forskare som vill arbeta med att förstå olika former av blödarsjuka. Detta bidrar både till förbättrad kunskap och till en mer effektiv behandling. Därför vill vi uppmuntra till nya innovativa idéer som leder till nya framsteg och medicinska genombrott.

Vi vill också arbeta med att göra Sverige forskningsvänligt och med att göra forskningsfrågor tillgängliga för fler. I takt med att vi lever längre och allt fler sjukdomar kan lindras eller botas kommer de flesta av oss troligen att få en eller flera åkommor under vår livstid.

Då behövs en ökad förståelse för nya behandlingar och forum för att presentera nya rön på ett begripligt sätt. Därför arbetar vi aktivt med att presentera ny forskning för våra medlemmar och för alla andra som är intresserade. ●

Förbundet Blödarsjuka i Sverige

Tyck till om vår tidning!
info@fbis.se

26

8

Innehåll

Forskning i framkant

Frukterna av många års forskning	4
Söker efter nya svar	8
Nytt preparat för von Willebrand	10
Genterapi aktuellt för fler	12
Alla mutationer kartlagda	14

Pionjärerna	16
Skicklighet, slump och samarbeten	17
Föregångare inom forskning	19

Från forskning till färdigt läkemedel	24
---------------------------------------	----

Kostnaderna

Nya läkemedel förändrar spelplanen	26
De räknar på rimliga kostnader	28

Patientperspektiv

Lättare att ställa diagnos	32
----------------------------	----



GENSVAR utges av Förbundet Blödarsjuka i Sverige. ISSN 1401-8675

Ansvarig utgivare: Monika Westerberg **Redaktionsråd:** Gunilla Jarehult, Anna Tollwé, Monika Westerberg, Therese Backus, Erik Berntorp och Anders Molander. **Produktion:** Voff Media AB
Grafisk form: Sandra Torstensson **Omslagsfoto:** Peter Kroon och Istockphoto. **Tryck:** Norra Skåne
Offset 2020 **Upplaga:** 4 500 **Adress:** Förbundet Blödarsjuka i Sverige, The Swedish Hemophilia Society,
Veddestavägen 19, 175 62 Järfälla **Telefon:** 08-546 405 10 **Hemsida:** www.fbis.se **E-postadresser:**
kansliet, info@fbis.se **Ordförande:** Monika Westerberg **Kanslichef:** Therese Backus **Bankgiro:** 5634-1415
Swish till FBIS: 123 338 21 24 **Swish gåvor:** 9019555. Tidningen Gensvar är befriad från reklamskatt och moms



Sverige satsar stort på forskning

I en internationell jämförelse satsar Sverige mycket pengar på forskning i relation till BNP. Vi har även en hög andel forskare, en hög andel vetenskapliga publikationer per invånare och en befolkning med högt förtroende för forskning. Samtidigt menar Vetenskapsrådet att kvaliteten på forskningen måste höjas.

Forskningsbarometern publiceras vartannat år av Vetenskapsrådet och ger en övergripande bild av hur svensk forskning och utveckling står sig i internationell jämförelse. Den senaste barometern ger en övervägande ljus bild av läget i landet.

Sverige är ett av de fem länder i OECD som har högst utgifter för forskning och utveckling. Det gäller både för forskning på företag och vid högskolor och universitet. Sverige hör även till topp fem vad gäller högst antal forskare i relation till sin befolkning.

DE FLESTA FORSKARNA är anställda inom näringslivet, följt av högskolor och universitet samt övrig statlig sektor. Andelen kvinnor och män på olika karriärsteg är jämn förutom när det handlar om professorer, då dominerar männen med 70 procent.

Sverige är också ett av de fem länder i OECD som har högst andel vetenskapliga publikationer i relation till folkmängden. Forskare i Sverige deltar även ofta i internationella samarbeten, vilket märks på att andelen internationella sampublicationer har ökat markant under en längre tid. 2017 uppgick de till 70 procent.

FÖRUTSÄTTNINGARNA FÖR ATT kunna vara en internationellt ledande forskningsnation är alltså goda. Trots detta ingår inte Sverige bland de främsta länderna när det gäller andelen högciterade vetenskapliga publikationer. Vi ligger dock över genomsnittet på plats 13.

Vetenskapsrådet anser därför att det krävs flera åtgärder för att Sverige ska bli ett av världens absolut främsta länder inom forskning och innovation. De pekar bland annat på att kvaliteten på forskningen vid universitet och högskolor måste höjas. Samtidigt som också forskarnas integritet måste stärkas och tilltron till forskningen värnas ytterligare. ●

Carina Järvenhag

155

miljarder

satsades på forskning och utveckling år 2017, vilket är mer än 3% av BNP.

70%

av forskningen görs inom näringslivet och

25%

vid universitet och högskolor.

Drygt **1%** av Sveriges befolkning arbetar som forskare, cirka **34%** är kvinnor.

1,3%

av befolkningen i åldern 25-64 hade en forskarexamen år 2019.

Det är mer än en fördubbling jämfört med nivåerna vid 90-talets början.

Svensk forskning i siffror

38,5

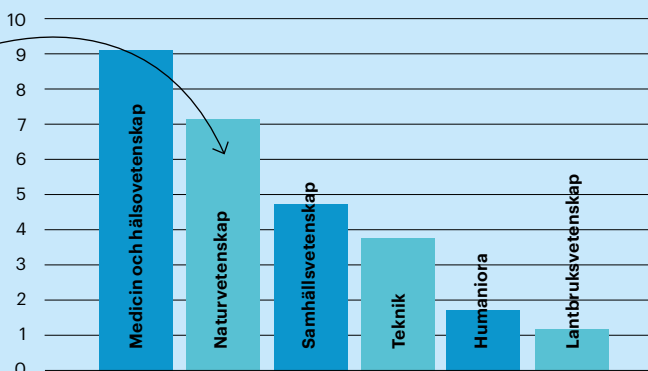
miljarder

av statsbudgeten gick till forskning och utveckling år 2020.

71%

av dessa miljarder gick till allmän vetenskaplig utveckling, där universitet och högskolor samt Vetenskapsrådet är de huvudsakliga mottagarna.

Statliga anslag till allmän vetenskaplig utveckling
Miljarder kronor, år 2020



KÄLLA: SCB, SE

A photograph of an older man with white hair and glasses, wearing a dark blue polo shirt, sitting in a laboratory. He is looking directly at the camera. In the foreground, there are blurred laboratory equipment, including what looks like a pipette and some orange containers. The background shows shelves with various lab supplies and equipment.

I FRAMKANT

Stora framsteg inom forskning och behandling av blödarsjuka har skett de senaste åren. Nu får vi veta varför.

Frukterna av många års forskning



De senaste åren har sett en formlig explosion av nya läkemedel för flera ärftliga sjukdomar, däribland blödarsjuka, när stora framsteg sker inom biomedicin. Den pågående digitaliseringen driver också på en förändring av hur hemofilivården är organiserad. Det menar Erik Berntorp, seniorprofessor i koagulationsmedicin.

F

orskningen om blödarsjuka har under de senaste åren präglats av stora genombrott med lovande resultat för genterapi och nya banbrytande läkemedel. När jag ringer upp Erik Berntorp säger han att det vi ser nu är frukterna av många års forskning.

– Monoklonala antikroppar som används i flera nya preparat har man känt till sedan 1980-talet. Framstegen i dag hänger ihop med den biomedicinska utvecklingen, både bioteknologin och metoderna har blivit bättre. Att mycket händer på samma gång är också en följd av att läkemedelsbolagen har bra koll på sina konkurrenter, säger han.

I DAG ÄR BÅDE MÄNNISKANS DNA och många proteiner kartlagda. Det skynkar i sin tur på utvecklingen av många nya läkemedel, bland annat för klassisk hemofili, vilket innebär brist på de proteiner som gör att blodet koagulerar.

– I huvudsak bygger de nya långverkande preparaten på att man kopplar på substanser, till exempel antikroppar, som förlänger verkningstiden. Läkemedlen förfinas hela tiden bland annat genom att molekylerna hela tiden förbättras. Subkutanbehandling har man alltid drömt om, och nu har tekniken kommit till hemofili, eftersom det redan finns i inhibitorprodukter, säger Erik Berntorp.

HAN MENAR ATT VI kommer att få se en allmän övergång till långverkande preparat de närmaste åren, särskilt när det gäller Faktor IX, där fördelarna är störst, och att de kommer att dominera marknaden. På frågan vilka risker som kan finnas med de nya läkemedlen säger han att det alltid finns risk för

nya biverkningar när en medicin börjar användas av fler patienter.

– När man gör kliniska studier finns väldigt omfattande kriterier för inkludering och exkludering, vilket gör att de som ingår i någon mån är "elitpatienter". När medicinen sedan når alla kan det dyka upp oväntade biverkningar, men samtidigt görs det en rigorös uppföljning av både EMA och FDA, bland annat Real world-studier av redan registrerade läkemedel som numera måste göras.

EMA är den europeiska läkemedelsmyndigheten och FDA dess amerikanska motsvarighet.

PARALLELLT MED UTVECKLINGEN av nya läkemedel har genterapi som behandling tagit stora kliv framåt, till exempel pågår en studie med svenska patienter i Malmö (läs mer om den på sidan 12). Erik Berntorp säger att resultaten är mycket lovande men att det fortfarande finns frågetecken.

– Idag når man nivåer på koagulationsfaktorerna som nästan är normala. Fortfarande vet vi inte riktigt hur länge effekten varar eller om riskerna med att utveckla antikroppar mot behandlingen. En ny terapiform måste alltid vägas mot att det finns bra och beprövade läkemedel.

NÄR MAN BESKRIVER de senaste åren av forskning verkar det som att utvecklingen främst sker inom läkemedelsindustrin. Hur står det till med forskningen om blödarsjuka inom akademien?

– Det är lätt att få intrycket att de stora läkemedelsdrakarna driver allting, men många av initiativen kommer från början från akademien eller från små bioteknikföretag. Om forskningen verkar lovande blir dessa företag och projekt i sin tur ofta uppköpta av större läkemedelsföretag, eftersom det krävs ekonomiska



→ muskler för att driva forskningen vidare, säger Erik Berntorp.

På frågan om det finns någon fara med den här utvecklingen ser han inte några stora problem.

–I dag finns stränga etiska regler kring all forskning och läkemedelsframställning. Det kan nog ha funnits avarter tidigare, till exempel i samband med läkemedelskatastrofen då blödarsjukas mediciner smittades med hiv. Det fanns indikationer på att vissa bolag kunde ha dragit in sina mediciner tidigare än de faktiskt gjorde.

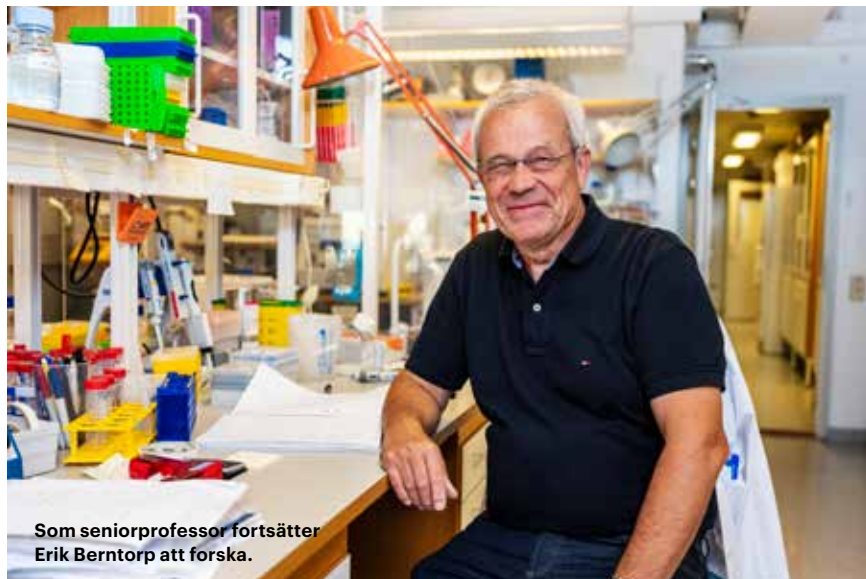
JUST HIV-KATASTROFEN, då 104 blödarsjuka smittades av hiv genom sina mediciner, ser Erik Berntorp som en avgörande händelse under sin långa karriär inom hemofilivård och forskning. Det beror både på den tragiska händelsen i sig och på den massmediala uppmärksamheten, men också på att den påskyndade forskning och utveckling inom området.

–Det satte fart på forskningen och gjorde att utvecklingen från plasma-baserade till genteknologiskt framställda preparat gick mycket snabbare. Framför allt i USA, där det skedde en snabb övergång till så kallade rekombinanta preparat. Där var det också många som tyckte det var krångligt att sticka sig i venen. Redan då började resan mot dagens långverkande preparat, säger Erik Berntorp.

HAN GÖR EN JÄMFÖRELSE med dagens coronapandemi, som driver på digitaliseringen av sjukvården. Något som han tror kommer att få konsekvenser både för forskning och behandling av blödarsjuka.

–Sverige är ett litet land och det finns ungefär 350 personer med svår hemofili och cirka 1000 med von Willebrands sjukdom, varav få har svårare symptom. Det är en liten grupp att göra forskningsstudier med. I dag är de dessutom utspridda på flera hemofilicentrum.

Jag tror på att samla all kunskap på ett ställe, kanske ett stort centrum som täcker in hela Norden. Då skulle vi få mer resurser även till grundforskning, som är ett område där Sverige som land har halkat efter.



Som seniorprofessor fortsätter Erik Berntorp att forska.

FOTO: PETER KROON

”Digitaliseringen av vården gör att organisationen av hemofilivården, liksom mycket av sjukvården i övrigt, måste förändras.”

Mer resurser kan också frigöras genom att vården digitaliseras. Corona-krisen har visat att en stor del av kontrollerna kan göra via videolänk.

–Många blödarsjuka har en stabil och bra situation. Det kanske inte är nödvändigt att de alltså ska åka till ett koagulationscentrum. Istället kan de ha elektroniska dagböcker i kombination med videokontakt några gånger om året. Då kan det hända att det inte behövs så många koagulationscentrum. Digitaliseringen av vården gör att organisationen av hemofilivården, liksom mycket av sjukvården i övrigt, måste förändras, säger han.

PÅ FRÅGAN OM man i dag vet det mesta om blödarsjuka i dag svarar Erik Berntorp ett bestämt nej. Ett stort område

är just inhibitorer, där man fortfarande är osäker på vad som är orsaken. Omkring en tredjedel av patienterna med svår hemofili A utvecklar in-

hibitorer, det vill säga antikroppar mot faktor VIII. Hos en tredjedel av patienterna går inte inhibitorerna att få bort, vilket gör behandlingen problematisk. Samma sak gäller för hemofili B, även

om det är färre som får antikroppar.

Ett nytt forskningsområde är långtidseffekterna av långtidsverkande preparat, till exempel hur bra de skyddar lederna. Det finns också grupper som det ännu inte har forskats så mycket om, som personer med moderat och mild blödarsjuka.

HISTORISKT HAR SVERIGE varit banbrytande vad gäller forskning om blödarsjuka. Pionjärer som Inga Marie Nilsson samt Margareta och Birger Blombäck såg till att Sverige blev världsledande vad gäller behandling av blödarsjuka. Men hur ser det ut med återväxten av forskare?

–Pionjärerna och det centraliserade svenska sjukvårdssystemet, där patienterna inte behöver tänka på kostnaden, har haft stor betydelse för att vi har blivit ledande inom forskning och behandling. Våra långsiktiga register över diagnoser, intagningar och mortalitet, har också underlättat. Mycket av dagens forskning sker i stora internationella nätverk, men jag upplever ändå återväxten av forskare inom området i Sverige som bra, avslutar Erik Berntorp. ●

Carina Järvenhag

Subkutan
Innebär att man
får en injektion
under huden.



Novo Nordisk strävar efter fler medicinska genombrott inom hemofili

Novo Nordisk drivs av viljan att utveckla nya effektiva läkemedel för att förbättra livskvaliteten hos personer med hemofili och andra sällsynta blödningssjukdomar. Våra forskare har under lång tid bidragit med innovationer inom både hemofili A och B.

Vi fortsätter att ta fram nya långverkande, subkutana behandlingsalternativ men också andra banbrytande behandlingar inom cell- och genterapi.

Hon söker efter nya svar

Anna Ågren har gjort tre olika forskningsstudier om von Willebrands sjukdom. Den röda tråden har varit möjligheten att diagnosticera sjukdomen.

–Jag har intresserat mig för von Willebrand eftersom det är en sådan komplex sjukdom, säger hon.

Anna Ågren är docent och överläkare på koagulationsmottagningen vid Nya Karolinska i Solna. Hon är också något så ovanligt som specialist både i koagulation/hematologi och i anesthesiologi.

–Jag kanske är den enda i Sverige med den kombinationen, men när man är narkosläkare uppstår ofta problem med blödningar eller med blodproppar. Därför är många narkosläkare intresserade av koagulation, vilket jag tror gynnar båda specialiteterna, säger hon och tillägger att hon fortfarande försöker hålla sig à jour med vad som händer inom anesthesiologi.

INOM SIN "NYA" SPECIALITET, koagulation, har hon alltså fastnat för von Willebrands sjukdom, bland annat därför att det finns många obesvarade frågor. Sjukdomsbilden varierar väldigt beroende på ärftlighet, blödningsbenägenhet, familjehistoria och laboratorieresultat.

–Mina studier har handlat om nya analysmetoder för att diagnosticera von Willebrand. Det finns några olika metoder för att mäta hur lång tid det tar för blodet att koagulera, men ingen av

dem är heltäckande, säger Anna Ågren.

Diagnos av von Willebrands sjukdom sker genom ett enkelt blodprov, men Anna Ågrens forskning pekar på att man i vissa fall kan få ytterligare information genom nyare koagulationsmetoder.

I dag använder man sig av något som heter TEG, som är en roterande kopp och ROTEM, som är en roterande pinne. Med hjälp av dessa analyser kan man se hur lång tid det tar för blodet att koagulera.

–Min senaste studie handlade om en tredje analysmetod, Multiplate. I den studien kunde vi se ett samband mellan allvarlighetsgraden av blödningar och analysmetodens resultat.

UTMANINGEN ÄR ALLTSÅ att fånga upp alla med von Willebrands sjukdom och att sätta in rätt behandling. Till exempel kan en del med mild form ha stora besvär, medan andra inte har några symptom alls. Därför handlar mycket av forskningen på koagulationsmottagningen om att hitta bättre metoder för att ställa rätt diagnos.

–Min forskning görs på blodprover som ändå lämnas av patienterna när de kommer hit på kontroller. Men för den skull är det lika viktigt att informera

patienterna och för att få deras tillstånd att ingå i en forskningsstudie, säger Anna Ågren.

När en ny studie drar igång som innebär forskning på människor måste man först göra en ansökan till Etikprövningsmyndigheten. Först när den är godkänd kan man börja leta efter frivilliga deltagare till projektet.

–En del vill tänka på saken och då får de med sig papper hem med information om projektet. Det är också väldigt viktigt att informera dem om att det inte påverkar deras fortsatta behandling om de väljer att inte vara med. När studien sedan är klar skickar vi den till





Anna Ågren säger det är svårt att få tid till att forska.

Mer om von Willebrands sjukdom

- Den vanligaste formen av blödarsjuka och orsakas av nedsatt funktion eller brist på von Willebrand-faktorn.
- Sjukdomen ärvs autosomalt (recessivt/dominant) och både män och kvinnor kan drabbas. Med andra ord räcker det om endast en av föräldrarna bär anlag för att sjukdomen ska föras vidare.
- Finns från mild till svår form.
- Finns tre typer; typ 1 (sänkt aktivitet), typ 2 (lägre aktivitet, finns olika typer), typ 3 (ingen aktivitet).
- Olika typer av slemhinneblödningar är det vanligaste symptomet.
- Behandlas bland annat med desmopressin, som gör att von Willebrand-faktorn skjuts ut i blodet. Tranexamsyra fördröjer nedbrytningen av ett bildat koagel.

FOTO: ANETTE ANDERSSON FAHLKVIST

de patienter som anmält att de vill se resultatet.

PÅ FRÅGAN HUR HENNES forskning har finansierats berättar Anna Ågren att det både har varit medel från fonder vid Karolinska Institutet och att projektet någon gång har delfinansierats av läkemedelsindustrin.

–Eftersom mina studier har varit rent diagnostiska har vi inte haft någon brådska med att få fram resultatet, som det kan vara när det är ett nytt läkemedel inblandat. Min stora utmaning är nog snarare tiden än finansieringen. Eftersom jag är anställd som kliniker

på heltid måste jag hitta tid till forskning när det är möjligt.

Samtidigt ser hon det som en fördel att arbeta med patienter eftersom det också ger uppslag till nya forskningsprojekt.

–Själva forskningsfrågorna utgår ofta från patienternas problem, till exempel har många von Willebrand-patienter blödningar från mag- och tarmkanalen. Jag ser någonting man behöver förbättra och då behövs en studie som underlag.

Anna Ågren tillägger att det krävs ett mycket djupt intresse för ämnet för att ro iland ett forskningsprojekt. Inte

minst måste man vara beredd att lägga många timmar både på ansökningar och på administration.

– Man måste vara väl rustad för att ta sig genom processen. Jag försöker hitta forskningspartners som jag verkligen trivs med. Det är få forskare som är duktiga på allt. Min styrka är nog att jag går ner på djupet och inte släpper taget förrän jag fått svar på frågan. Jag tänker mycket på olika forskningsfrågor hela tiden. Något jag skulle önska är en funktion som koordinerade all forskning om blödarsjuka här i Sverige, säger Anna Ågren. •

Carina Järvenhag

Snart kan fler få förebyggande behandling

För första gången finns nu ett rekombinant faktorkoncentrat för von Willebrands sjukdom. Ännu så länge är det inte godkänt för profylaktisk behandling.

–Så småningom kan det nog bli ett alternativ i förebyggande syfte för patienter med von Willebrands sjukdom, säger Margareta Holmström, biträdande professor vid Linköpings universitet.

Den vanligaste formen av blödersjuka är von Willebrands sjukdom. En av de saker som är speciella är att det finns ett stort mörkertal när det gäller de milda formerna av sjukdomen.

–Vi brukar säga att det är 1 på 100, eller 1 på 1000, som kan ha sjukdomen i befolkningen i stort. Det är svårt att vara mer exakt på grund av mörkertalet. Vi hade 316 patienter med den svåra och moderata formen av von Willebrands sjukdom i Svenska hemofiliregistret år 2019. Vi jobbar hårt för att få in fler patienter där, säger Margareta Holmström.

MEDAN REKOMBINANTA faktorkoncentrat för hemofili utvecklades redan i slutet av 1980-talet har det alltså dröjt ända tills nu innan det finns ett preparat för von Willebrands sjukdom. En bidragande orsak till att utvecklingen gick snabbare för hemofili är att tusentals blödersjuka smittades av hiv genom sina plasmabaserade faktorkoncentrat i mitten av 1980-talet. Det snabbade på utvecklingen av genteknologiskt framställda faktorkoncentrat för den gruppen.

Enligt Margareta Holmström kan också forskningen kring ett läkemedel ha fördröjts eftersom mycket få personer, i Sverige handlar det om ett 50-tal, har den svåra formen av von Willebrands sjukdom.

–Det är relativt få patienter med von

Willebrands sjukdom som behöver förebyggande behandling. Forskningen är också komplicerad eftersom von Willebrand-faktorn är ett stort protein som har många underavdelningar.

Det nya läkemedlet innehåller enbart rekombinant von Willebrand-faktor och ännu så länge får det endast ges inför operationer, men kan i framtiden komma att användas i förebyggande syfte.

–Mitt intryck är att användningen av profylax har ökat, och att det säkert är fler som behöver profylax än som tar det i dag. För patienternas skull är det bra att det kommer ett nytt läkemedel.

PÅ FRÅGAN OM den höga kostnaden för att ta fram nya läkemedel för små patientgrupper menar Margareta Holmström att det är viktigt att forskning och utveckling fortsätter.

–Jag förstår att det är höga kostnader för att utveckla nya läkemedel, men det måste också vara rimligt. I dag skiljer sig till exempel läkemedelspriserna åt i olika länder.

Sedan något år tillbaka är Margareta Holmström knuten till Linköpings universitet. Här har hon den senaste tiden forskat på hur covid-19 påverkar olika saker i blodets koagulation.

–Vi tittar bland annat på hur covid-19 påverkar risken för blodpropp. Så mycket mer kan jag inte säga just nu eftersom vi håller på och sammanställer materialet, men förhoppningsvis kommer vi snart med en slutrapport, säger hon.

MARGARETA HOLMSTRÖM ägnar sig inte enbart åt forskning, utan tycker det är viktigt att behålla kontakten med patienterna. Därför arbetar hon fortfarande med patienter en dag i veckan vid Koagulationsmottagningen vid Karo-

linska universitetssjukhuset, där hon tidigare var överläkare under flera år.

–Jag är väldigt engagerad i mina patienter och tycker om att sprida kunskap om blödersjuka, både för patienter

och för kollegor inom vården. Fortfarande är det väldigt mycket som vi inte vet om von Willebrands sjukdom, till exempel varför patienter har så olika besvär trots samma grad av sjuk-

domen, säger Margareta Holmström och tillägger:

–Och även om vi tycker att vi har ett öppet samhälle kan det fortfarande vara svårt att prata om sin mens. Svåra mensblödningar är ett återkommande problem för kvinnor med von Willebrand. Det är roligt om jag kan bidra till att ta bort sådana tabun. ●

Carina Järvenhag



Margareta Holmström.

”Jag är väldigt engagerad i mina patienter och tycker om att sprida kunskap om blödersjuka, både för patienter och för kollegor inom vården.”



**LIBERATE
LIFE**

living life
beyond haemophilia

För ett liv bortom hemofili

Liberate Life är en vision om att leva ett liv bortom hemofili och det är Sobis ambition att göra en betydande skillnad för människor med sällsynta sjukdomar.

Vi har en stolt historia med 50 år av innovationer inom hemofilibehandling, ett arv som utgör grunden till vår banbrytande forskning i dag. Framsteg i denna utveckling har lett till nya behandlingsalternativ för personer med hemofili.

På Sobi vill vi fortsätta att utmana oss själva och våra samarbetspartners i att samla kunskap och utveckla vidare. Tillsammans kan vi skapa en värld där människor med hemofili kan leva ett liv fullt av möjligheter.

liberatelife.se

Swedish Orphan Biovitrum AB
Tomtebodavägen 23 A Solna
112 76 Stockholm
www.sobi.se

 **sobi**
rare **strength**

Genterapi aktuellt för fler patienter

Den första genterapistudien på svenska patienter med hemofili B pågår vid Skånes universitetssjukhus i Malmö. Övriga studier har fördröjts av coronapandemin, men kommer att rulla igång under den närmaste tiden.

– Vi kommer nu även börja screena patienter med hemofili A, säger professor Jan Astermark.

Till en början fokuserades forskningen på genterapi vid hemofili B. Orsaken är att faktor IX-genen är mycket mindre än genen för faktor VIII, men i takt med att teknikerna utvecklades påbörjades även studier för hemofili A.

– Rent tekniskt är en mindre gen enklare att plocka in i en virusvektor. Ofta används modifierade icke-sjukdomsframkallande viruspartiklar för att föra in den förändrade genen i patienten. Utmaningen är att modifiera viruset eller vektorn så att den inte

upptäcks av immunsystemet, innan den har tagit sig in i levercellerna så att terapigenen ska kunna göra sitt jobb, säger Jan Astermark.

ANDRA UTMANINGAR MED genterapi är individuella variationer i faktornivåerna och att veta hur länge effekten av behandlingen håller i sig. Det var 2011 som brittiska och amerikanska forskare vid University College London för första gången började testa genterapi på tio patienter med hemofili B.

– De första patienterna har fortfarande effekt av behandlingen, det vill säga att deras leverceller har fortsatt att producera faktor IX. Vid detta tillfälle användes en annan faktor IX-gen än vad som används i nu aktu-

ella studier, och patienterna har inte nivåer som hos en frisk person, men behov av profylax har minimerats, säger Jan Astermark.

Han kan inte säga något ännu om resultaten i Malmö, eftersom det är

pågående studier i samarbete med läkemedelsindustrin.

– Det pågår och planeras dock för flera olika studier, men de har fördröjts på grund av coronapandemin. Möjligen kommer även något läkemedelsbolag att försöka registrera behandlingen i Europa och/eller USA under nästa år.

FÖR ATT KVALIFICERA SIG som patient att delta i genterapistudie får man inte ha någon leverpåverkan eller i nuläget ha antikroppar. Av naturliga skäl exkluderas också mindre barn.

På frågan hur många som kan komma i fråga för en framtida behandling svarar Jan Astermark att det är svårt att säga eftersom det i dagsläget i de flesta fall finns en mycket bra och välfungerande behandling. Dessutom har studierna hittills exkluderat många vuxna patienter med leversjukdom och tidigare antikroppsbyggande. Behandlingen kräver även en mycket tät uppföljning med provtagning, vilket kan vara svårt att få ihop i det dagliga livet för en del patienter. ● *Carina Järvenhag*

Vektor

Ofta används virus för att föra in en ny gen i cellen.



Jan Astermark.

Mer om genterapi

- En förändrad gen förs in i kroppen med hjälp av ett virus, som ges via dropp.
- Efter att viruset kommit in i en levercell faller virusets proteinhölje av och terapigenen kan börja göra sitt jobb.
- En process startar som slutar med att koagulationsfaktorer produceras av levercellerna och därefter utsöndras i blodet.
- Förhoppningen är att patienterna inte längre behöver ta faktorkoncentrat annat än inför eventuellt operationer eller svårare kroppsskada.
- Utmaningar är att bibehålla faktornivåer över tid, säkerheten och säkerställa att antikroppar inte utvecklas.



Ett spektrum av möjligheter

Med 70 års erfarenhet inom området blödarsjuka har vi lärt oss vikten av att lyssna på patienter och vårdpersonal. Personliga berättelser har inspirerat till ny kunskap, forskning och skapande av innovativa behandlingar för blödarsjuka.

Vi är beslutsamma i vår strävan efter en värld utan blödningar. Vi arbetar för att skapa förutsättningar för patienter att få tillgång till den vård och behandling de verkligen behöver.

It's personal

SUPPORTING THE BLEEDING DISORDER COMMUNITY

Takeda Pharma AB
Vasagatan 7
111 20 Stockholm
www.takeda.se



Hemofili är en ärftlig sjukdom och uppstår i det klassiska fallet genom att en kvinna bär på anlaget i en av sina X-kromosomer, som sedan överförs till eventuella söner som får sjukdomen.

Men i dag vet vi att 50–60 procent av de nya fallen uppstår i familjer där man inte har någon kännedom om att hemofili finns i släkten. Cirka hälften av dessa är mutationer som uppstått spontant och hälften beror på att man är släkt med någon som har samma mutation, utan att veta om det. Totalt finns det över tusen olika mutationer som kan orsaka hemofili.

Kartläggningen av dessa mutationer har varit avgörande både för diagnostik och behandling, och även för att förutsäga risken för antikroppar. Det hela

Flera olika mutationer orsakar hemofili

Kartläggningen av de olika mutationer som orsakar hemofili har både bidragit till bättre diagnostik och att det idag går att förutsäga risken för antikroppar. Seniorprofessor Rolf Ljung är den som tog sig an uppgiften för över 30 år sedan.

–Enbart i vårt labb i Malmö har vi kunnat påvisa ett hundratal olika mutationer, säger han.

började i slutet av 1980-talet, då Rolf Ljung nyss hade disputerat och fick i uppdrag av Hematologi- och koagulationsmottagningen i Malmö att sätta upp diagnostik för generna för Faktor VIII och IX.

ROLF LJUNG OCH EN biomedicinsk analytiker åkte till ett laboratorium i London för att ta del av de nyaste teknikerna och redan i början av 1990-talet hade de etablerat teknik för att kartlägga mutationer i Faktor VIII och IX.

– Till en början tog vi bara prover från patienter här i Malmö, men sedan fick vi prover från resten av landet och även från Finland och Estland. Det är viktigt att komma upp i en viss volym för att kunna kvalitetssäkra forskningen, säger Rolf Ljung, som nu är pensionerad från rollen som överläkare vid pediatrika kliniken, men fortfarande verksam som seniorprofessor och forskare vid Lunds universitet.

När man forskar på en så liten patientgrupp som hemofili är det viktigt att man deltar i större nätverk för att få tillräckliga volymer av patienter och prover. Kartläggningen av den genetiska variationen deltar därför i ett europeiskt kvalitetssäkringssystem.

– Ofta handlar det om kniviga fall som vi ska analysera och ge ett utlåtande om. Det är väldigt värdefullt för oss. För att kvalitetssäkra arbetet måste du hela tiden befinna dig i en miljö där du har tillgång till den senaste tekniken, säger Rolf Ljung.

DEN BIOMEDICINSKA utvecklingen har gått snabbt sedan kartläggningen startade. I dag är hela människokroppens DNA kartlagt samtidigt som arbetet pågår med en atlas över människans proteiner. Även tekniken att samla in proverna har utvecklats. Tidigare behövde man ta ett blodprov. I dag kan ett test-kit skickas till patienten så att de själva tar provet genom att skrapa sig på insidan av kinden.

– Metoderna har förfinats och i dag är instrumenten väldigt känsliga. Ofta har individen två eller tre variationer i en gen som kan orsaka sjukdomen. Det gäller inte bara att hitta den förändringen, utan att veta om det är just den avvikelser som orsakar sjukdomen. Det finns 186 000 byggstenar enbart i

genen för Faktor VIII och det räcker att en enda byggsten är förändrad för att orsaka sjukdomen.

VILKEN KONKRET NYTTA har då den här noggranna kartläggningen lett fram till? Det viktigaste, enligt Rolf Ljung, är möjligheten att förutsäga risken för antikroppar.

– Vilken typ av mutation man har är nämligen starkt kopplat till risken för att utveckla antikroppar, från några procent upp till 70–80 procent. Med den här kunskapen kan man förbereda barn och familjer tidigt om det finns en ökad risk, eller lugna dem om risken är liten, säger han.

Om man känner till en ökad risk för antikroppar kan man också styra behandlingen utifrån det, åtminstone vad gäller mild hemofili. Det finns nämligen ett tydligt samband mellan typ av mutation vid mild hemofili och antikropps bildning. Då kan man försöka undvika faktor VIII-preparat och istället behandla med Octostim.

ROLF LJUNG VILL OCKSÅ lyfta fram upptäckten av fenomenet mosaiker när det handlar om kvinnliga bärare av hemofili.



Rolf Ljung.

”Jag är fortfarande oerhört fascinerad av att tränga in under ytan och skrapa på det som har varit absoluta sanningar.”

– En del kvinnor kan vara partiella bärare och ha sjukdomsanlaget i endast en del av sina celler. Tänk dig att det finns tio svarta mosaikplattor bland 100 vita. Med våra nya mer känsliga tekniker kan vi påvisa en olikfärgad mosaik, det vill säga en mutationsbärande cell, bland tusen och på ett mycket säkrare sätt säga om en kvinna är bärare, säger Rolf Ljung.

Han tillägger att det pågår ett mycket bra samarbete om att kartlägga mosaiker vid hemofili B med Stockholm, Göteborg, Oslo och Köpenhamn.

DEN NYA DNA-TEKNIKEN gör också att man kan påvisa släktskap hos blödersjuka med samma mutation, som inte visste att de hade gemensamma förfäder. Metoden är densamma som används för att lösa gamla brott och av släktforskningsajter.

– Jag och professor Christer Halldén har kartlagt till synes obesläktade familjer i Sverige och Finland. Vi hittade både gemensamma förfäder och kunde tidsbestämma när mutationen uppstod. Det kunde vara 300–500 år tillbaka i tiden vid fall av mild hemofili. Det var spännande, säger Rolf Ljung.

TROTS ATT HAN är seniorprofessor har han behållit sin nyfikenhet och entusiasm för forskning. Just nu håller han, tillsammans med Christer Halldén och professor Jan Astermark på att undersöka en ny modell för riskfaktorer vid antikroppar.

– Jag är fortfarande oerhört fascinerad av att tränga in under ytan och skrapa på det som har varit absoluta sanningar. Det är ett privilegium att kunna fortsätta forska som seniorprofessor, men återväxten är god och jag har till exempel ett gott samarbete i Malmö och Lund med Nadine Andersson och Annika Mårtensson, säger Rolf Ljung och tillägger:

– Jag skulle också vilja nämna mina fantastiska biomedicinska analytiker genom åren, först Elsie Sjörin och nu Anna Letelier. De har verkligen varit hängivna och själva bidragit till forskningen. Det här är alltid ett lagarbete, avslutar Rolf Ljung. ●

Carina Järvenhag

PIONJÄRERNA

Inga Marie Nilsson tillsammans med Margareta och Birger Blombäck införde redan på 1950-talet som de första i världen en effektiv behandlingsmetod vid blödarsjuka. De första faktor-koncentratet tillverkades i en källare under Karolinska institutet.



Vår historia



Cirka 100 e Kr

De tidigaste referenserna till blödarsjuka ges i Talmud av Patriarken Rabbi Judah. I hans text undantas gossebarn från omskärelse eftersom två bröder tidigare dött av blödning i samband med omskärelse.

Cirka 1100

Den arabiske läkaren, Albucasis skriver i en medicinsk handbok om hur okontrollerbara blödnings-sjukdomar bäst behandlas. Detta är den första nedskrivna referensen till behandling av blödarsjuka.

1793

Consbruch publicerar i Tyskland den första moderna beskrivningen av blödarsjuka.

1803

Den amerikanske läkaren John Conrad Otto publicerar en artikel om blödarsjuka som stimulerar fortsatt forskning. Han följer bland annat en släkt med blödarsjuka tillbaka till 1720.



Skicklighet, slump och samarbeten

Dagens behandling av blödarsjuka utvecklades parallellt och i samarbete mellan tre pionjärer i Malmö och Stockholm under 1950-talet. I Malmö hade forskaren Inga Marie Nilsson börjat få världsrykte på grund av sin forskning om blodets koagulation. Samtidigt som forskarparet Margareta och Birger Blombäck närmast av en slump fick fram faktor VIII.

De nya faktorkoncentraten testades i skarpt läge för första gången 1956. Då höll en 16-årig flicka med von Willebrands sjukdom i Malmö på att förblöda. Hennes läkare Inga Marie Nilsson injicerade henne med faktor VIII och blödnngen upphörde.

Nyheten om hur patienten räddades från att dö av sina mensblödningar tack vare det nya preparatet blev en världssensation. En månad senare behandlades också en pojke med svår hemofili A.

Det var forskarparet Margareta och Birger Blombäck som närmast av en slump hade upptäckt faktor VIII, som visade sig stoppa blödningar hos patienter med hemofili A. De arbetade

i en källare under Karolinska institutet med att utvinna fibrinogen ur blodplasma när de upptäckte en irriterande förorening som hindrade arbetet. De gav den namnet antihemofilglobulin, AHG. Sedan visade det sig att föroreningen till stor del bestod av faktor VIII.

Andra forskare hade nyligen visat att faktor VIII spelar en viktig roll för blodkoagulationen, men ingen hade dittills lyckats ta fram molekylen i så hög koncentration. Dessutom innehöll preparatet von Willebrand-faktorn, men det ämnet var inte känt ännu.

Redan 1958, strax efter genombrottet i Malmö, började Sverige som första land i världen att ge förebyggande behandling med AHF, eller faktorkoncentrat som det nu började kallas, till personer med svår hemofili.



1823

Hemofili myntas av tysken Schonlein och hans efterföljare som beteckning för ärftliga blödningsrubbingar.

1840

Den första lyckade blodtransfusionen på en blödarsjuk pojke utförs av läkaren Samuel Lane i England. Dåtidens avsaknad av kunskap om blodgrupper och teknik för blodtransfusioner förhindrade fortsatta framgångar.

1853

Den engelska drottningen Victorias son Leopold föds med blödarsjuka. Två av Victorias döttrar visar sig också vara bärare av arvsanlaget. Döttarna för "den kungliga sjukdomen" vidare till kungahus i Europa och Ryssland.

1904

Alexsis, son till tsar Nicholas II av Ryssland föds med svår form av blödarsjuka.



→ **EN VIKTIG PERSON** för den fortsatta utvecklingen av behandlingen av blödersjuka är Pia Petrini som hade Margareta Blombäck som mentor. Petrini var i många år överläkare och ansvarig för barn upp till 18 år på Koagulationsmottagningen vid Karolinska universitetssjukhuset i Solna. Hon bidrog bland annat till att blödersjuka barn börjar med profylax redan i ettårsåldern för att förhindra leddskador.

Samtidigt fortsatte forskningen om blodets koagulationsmekanismer vid Medicinska kliniken i Malmö. En av Inga Marie Nilssons största vetenskapliga insatser var att klarlägga den åländska blödersjukan, von Willebrands sjukdom, som är den vanligaste medfödda blödningsjukdomen. År 2012 uppkallades Inga Marie Nilssons gata på området för Skånes universitetssjukhus efter henne.

Ulla Hedner, som var en av Inga Marie Nilssons elever, ägnade sig också åt banbrytande forskning. Hon intres-

serade sig tidigt för patienter som utvecklade antikroppar mot faktorkoncentrat. Hon började titta på Faktor VII som finns i små koncentrationer i blodplasman. Sedan började hon göra försök i större skala i USA och så småningom utvecklade hon, i samarbete med läkemedelsindustrin, Novo Seven. Det är det enda rekombinanta faktorkoncentrat som har funnits att tillgå för blödersjuka som har utvecklat antikroppar mot faktor VIII och IX.

EN TIDIG PIONJÄR inom behandling och forskning av blödersjuka var överläkaren Erik Sköld som redan på 1940-talet startade Sveriges första blodcentral på Sankt Eriks sjukhus i Stockholm. Hit kom blödersjuka patienter från hela landet. Mottagningen utvecklades under 1950-talet av docent Olof Ramgren, som doktorerade med en kartläggning av svenska familjer med hemofili.●

Carina Järvenhag

Inga Marie Nilsson

(1923–1999)

Inga Marie Nilsson var en av Sveriges främsta kliniska forskare. Hon hörde till en liten grupp pionjärer vilkas forskning gjorde att läran om koagulation blev en ny och viktig klinisk disciplin.

Vid koagulationslaboratoriet i Malmö skapade hon en modell för profylax, uppföljning och kontroll av blödersjuka som blivit vägledande över hela världen och som revolutionerat livet för de blödersjuka. Hon var en av samtidens främsta experter inom området och till henne kom patienter med särskilt svåra problem från hela världen.

Hon forskade även om uppkomsten av blodpropp och arbetade för att införa nya metoder att lösa upp blodproppar. Hennes studier av de rubbningar i blodkoagulationen som uppträder hos svårt sjuka patienter har fått stor betydelse för intensivvården.

Inga Marie Nilsson fick ett stort antal hedersbetygelser och utmärkelser för sin forskning. Hon gjorde också en stor insats som forskarhandledare. Hela 34 doktorander disputerade genom åren under hennes överinseende.

Efter sin pensionering var hon under 1993–94 preses i Kungliga Fysiografiska sällskapet i Lund, dess första kvinnliga under en 221-årig historia.



Erik Jorpes, Margareta Blombäck och kung Gustaf VI Adolf.

Birger och Margareta Blombäck, tillsammans med Inga Marie Nilsson, på semester i Rom.



1926

Den finländske läkaren Erik von Willebrand beskriver för första gången den form av blödersjuka, von Willebrands sjukdom, som senare fick hans namn.

1936

Plasma börjar användas för att behandla blödersjuka i Sverige. Tidigare behandling har varit blodtransfusioner.



1939

Amerikanen Kenneth Brinkhous visar i ett arbete att blödersjuka personer lider brist på den plasmafaktor han senare kallar antihe-mofilifaktorn, numera kallad faktor VIII.



1944

Den amerikanske biokemisten Edward Cohn utvecklar den fraktioneringsprocess som separerar plasman i beståndsdelar.

Föregångare inom forskning

Margareta Blombäck, professor emiritus, är banbrytare inom koagulationsforskning. Närmast av en slump lyckades hon, tillsammans med maken Birger Blombäck, få fram faktor VIII som saknas av personer med hemofili A. Det var grunden för dagens behandling av blödarsjuka.

När jag intervjuade Margareta Blombäck efter 90-årsdagen sade hon att den som tror att Forskning är ett nio-till-fem jobb nog bör ägna sig åt något annat. Hennes egen forskning har från starten handlat om koagulation, alltså blodets förmåga att levra sig.

Redan 1958 disputerade hon med en avhandling om blodets koagulering vid Karolinska institutet. Ett par år innan hade hon och Birger Blombäck upptäckt den plasmafraktion som i sin tur ledde till ett genombrott för behandlingen av blödarsjuka.

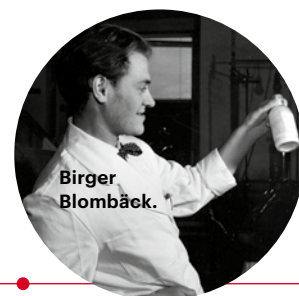
– De blödarsjuka levde under fruktansvärda förhållande på den tiden. Många blödde bokstavligen ihjäl medan vi forskade, till exempel vid operationer eller tandutdragningar, säger Margareta Blombäck.

UNDER 50-TALET FORTSATTE Margareta och Birger Blombäck att undersöka plasmafraktionen. Analyser gjordes tillsammans med Inga Marie Nilsson, som var i Stockholm för att skriva sin



avhandling om heparin. 1956 testades den för första gången på patienter och man såg att koagulationsfaktor VIII stoppade blödningar hos patienter med hemofili A, men även hos dem med von Willebrands sjukdom.

– Vi hade en hel fabrik i källaren under medicinsk kemi vid Karolinska Institutet där vi tillverkade detta det första faktorkoncentratet. Det användes sedan vid operationer och till akuta →



1946

Cohn och hans kollegor visar att en av fraktionerna (Cohn Fraktion I) har en antihemofili-effekt. Den amerikanske läkaren Armand Quick kommer till samma resultat.

1952

Forskare i USA och England beskriver en ny form av blödarsjuka (hemofili B) som uppstår genom brist på faktor IX. Sjukdomen ges i Oxford namnet Christmas disease efter den första patienten, Stephen Christmas.

1955

Amerikanerna Robert Langdell, Robert Wagner och Kenneth Brinkhous utvecklar den intravenösa behandlingen med faktor VIII.



1956

Försöksbehandlingar med faktor VIII på blödarsjuka påbörjas i Sverige. Försök görs också i Storbritannien och Frankrike.

”Det var en väldigt rolig och arbetsam tid. Särskilt glädjande var att det var användbart för patienterna.”

→ blödningar. Men redan ett par år senare började vi testa det i förebyggande syfte. Det var inte förrän år 1966 som dåvarande Kabi tog över produktionen, berättar Margareta Blombäck.

I samarbete med Inga Marie Nilsson kunde de också identifiera de protein som saknas hos personer med von Willebrands sjukdom. En upptäckt som ledde till att patienter kunde få en bättre och tidigare behandling jämfört med resten av världen.

–Det var en väldigt rolig och arbetsam tid. Särskilt glädjande var att det var användbart för patienterna. En utmaning med forskning är att det oftast tar väldigt lång tid innan forskningsresultat når ut till kliniken, säger Margareta Blombäck.

Hon har även arbetet med metoder för att i förväg upptäcka trombosor eller blodproppar.

MARGARETA BLOMBÄCK VAR överläkare på koagulationslaboratoriet mellan åren 1960–1985. Det innebar att hon hade huvudansvaret för alla blödarsjuka barn samt alla vuxna som hörde till Stockholms blödarcentrum och opererades på Karolinska Sjukhuset. År 1986 blev hon professor i koagulationsforskning, och emeritus 1992. Hon har tilldelats flera priser för sina betydande forskningsinsatser. ●

Carina Järvenhag

Så förbättrades behandlingen av blödarsjuka

Behandlingen av blödarsjuka utvecklades mycket under 1980- och 1990-talen. Bland annat genom tidig profylax och uppmuntran av fysisk aktivitet. Många av förändringarna skedde tack vare Pia Petrini, som i många år var överläkare på koagulationsmottagningen i Stockholm.

Pia Petrini har en lite annorlunda bakgrund för någon som under en stor del av sin gärning arbetat med koagulation och blödningsjukdomar. Från början är hon specialist i pediatrik, och i barnhabilitering, det vill

säga diagnos och behandling av barn med fysiska eller psykiska handikapp.

–Jag blev intresserad av koagulation tack vare Meta Blombäck. Hon blev min första mentor och var väldigt inspirerande att jobba med. Hon passade min åtta månader gamla son medan jag skrev på min första forskningsstudie, säger Pia Petrini.

Hon fick sin tredje specialitet inom koagulation- och blödningsjukdomar och började också arbeta på koagulationsmottagningen vid Karolinska sjukhuset i mitten av 1980-talet. Snart blev hon också överläkare med ansvar för barn upp till 18 år.

–Tack vare min bakgrund har jag

1958

Inga Marie Nilsson och Margareta Blombäck påbörjar försök med profylaxbehandling på pojkar i Sverige. Reguljär profylax kommer sedan igång i början av 70-talet.

1966

Kommersiell framställning av faktorkoncentrat påbörjas av Kabi i Sverige.

1964

Den amerikanska forskaren Judith Pohl rapporterar om kryoprecipitat. En produkt rik på faktor VIII som bildas vid upptining av färskfrusen plasma. Kryoprecipitat används fortfarande i många länder, även i Europa.





Gunilla Klemenz.

bästa resultat med leder och muskler utan påverkan av blödningar.

FÖR ATT GÖRA DET möjligt att starta behandlingen så tidigt introducerade Pia Petrini, tillsammans med sjuksköterskan Gunilla Klemenz, den så kallade Stockholmsmodellen. Profylax

påbörjas med en injektion per vecka i en lugn och för barnen välkänd miljö tillsammans med erfaren personal.

–Vi använde också Emla-kräm för att smärtlindra i huden och ofta såpbubblor för att avleda. Gunilla var väldigt duktig på att sticka och tillsammans skapade vi förtro-

ende hos barnen och deras föräldrar. Det gjorde det oftast möjligt att öka behandlingen till 3–4 gånger i veckan vid hembehandling, säger Pia Petrini.

En uppföljning bland pediatriker i hemofilicentra i Europa (Ped Net) visar att 59 procent av barnen med svår hemofili nu startar sin behandling på detta sätt.

PIA PETRINI TOG OCKSÅ, i samarbete med Marilyn Manco-Johnson i Denver, fram ett leddscore för att hitta tidiga leddskador hos barn och ungdomar. Med en bättre kontroll på ledstatusen kunde blödarsjuka barn uppmuntras till fysisk aktivitet genom profylax de dagar barnen var mest fysiskt aktiva.

–För våra 12–13-åringar blev det en revolution att kunna spela fotboll med sina kompisar, utan att föräldrarna behöver vara oroliga. De mest aktiva fick daglig behandling med en lägre dos, vilket gav gott skydd och dessutom är kostnadseffektivt.

Det här ledde sedan till Pia Petrinis intresse för individualiserad profylaxbehandling, som styrs av blödnings-tendens, eventuell leddpåverkan, aktiviteter och farmakokinetik, som handlar om hur läkemedel omsätts i kroppen.

– Den individuella behandlingen har visat sig vara mycket betydelsefull under tonåren då unga med blödarsjuka behöver extra mycket stöd, säger hon.

”För våra 12–13-åringar blev det en revolution att kunna spela fotboll med sina kompisar.”

Pia Petrini har ägnat mycket tid åt att forska om – och upplysa om – fördelarna med tidig profylax. Ibland i motvind som när det kom en forskningsstudie som jämförde Sverige och Holland. Svenska barn får ungefär tre gånger så mycket faktorkoncentrat och den första jämförelsen visade inte några större skillnader vad det gäller ledstatus eller livskvalitet

–Men när man följde upp unga vuxna tio år senare hade holländarna fortskridande leddskador och hade i många fall slutat att idrotta. Det visar igen att tidiga blödningar kan få stora konsekvenser. Jag är helt övertygad om att det bästa och mest kostnadseffektiva är att se till att blödarsjuka barn kan gå ut i vuxenlivet med friska leder och möjligheter till ett långt aktivt liv, avslutar Pia Petrini. ●

Carina Järvenhag

alltid varit intresserad av barnets fysiska utveckling. Den första publikationen, tillsammans med Meta Blombäck, visade att barn som startat profylax vid 5 års ålder hade utvecklat leddskador medan resultatet för barn som startat vid 3 års ålder var betydligt bättre. Vi såg också att leddskador för-sämrades med tiden. Då bestämde vi att börja med profylaxen tidigare och öka antalet injektioner per vecka, säger Pia Petrini.

Resultaten av den första mindre studien verifierades 1997 i en större studie som inkluderade 121 pojkar med svår hemofili i Sverige. Den visade att profylaxen skulle starta före 2 års ålder för

I början av 70-talet gav dåvarande Medicinalstyrelsen patienter med blödarsjuka och deras anhöriga tillåtelse att behandla sig själva i hemmen med faktorkoncentrat, så kallad hembehandling.



1977

Italianaren Pier Manucci upptäcker att desmopressin (DDAVP) höjer nivån på både faktor VIII och von Willebrand-faktorn.

1984

Test för hiv-virus tas i bruk.

1988

Faktor VIIa introduceras som läkemedel för patienter med antikroppar.

104 blödarsjuka svenskar smittades med hiv av sina faktor kon-cen-trat under 80-talet. Ytterligare 400 fick hepatit.

1989

De första kliniska försöken med genterapi påbörjas. 1999 påbörjas tester på blödarsjuka patienter i USA.

1991

Test för hepatit C-virus blir tillgängligt.

Hon förbättrade livet för patienter med antikroppar

Intresset för blödersjuka föddes i en källare under Malmö Allmänna sjukhus i slutet av 1950-talet.

I dag är Ulla Hedner en av världens främsta experter på blödersjuka och hon tog fram det första läkemedlet som stoppade blödningar hos patienter med antikroppar.

Efter lång klinisk erfarenhet av hemofilibehandling i Malmö har Ulla Hedner i stora delar bedrivit sin forskning utomlands, först i USA och sedan på det läkemedelsföretaget Novo Nordisk i Köpenhamn. Det har gjort henne relativt okänd i Sverige, men välkänd utomlands.

Hennes karriär började i ett labb i källaren under Malmö Allmänna sjukhus. Dit kom hon sommaren 1959 som gratis laboratorieassistent. Parallellt med sina medicinska studier arbetade hon med en av de stora pionjerna inom den svenska hemofilivården, professor Inga Marie Nilsson.

HON ARBETADE I TIO ÅR tillsammans med Inga-Marie Nilsson och det var under den här tiden som hon började intressera sig för de blödersjuka patienter som utvecklade antikroppar mot faktorkoncentrat. Den enda behandling som fanns under 70-talet var den så kallade Malmömodellen. Den innebar att patientens blod leddes ut ur kroppen och



Ulla Hedner.

renades med hjälp av en speciell teknik.

– Det var en svår och komplicerad behandling som bara gavs i akuta fall, säger Ulla Hedner.

Hon började titta på Faktor VII som finns i små koncentrationer i blodplasma. Till en början möttes hennes arbete med skepsis, bland annat av hennes gamla läromästare Inga Marie Nilsson.

1978 BLEV HON INBJUDEN som gästforskare till University of Washington i Seattle, och det var där Ulla Hedner började göra försök med faktor VII i större skala. Så småningom kom hon fram till att tillförsel av extra aktiverat faktor VII kunde stoppa blödningar hos hemofili-patienter. 1983 blev hon upprörd av det

danska läkemedelsföretaget NovoNordisk med frågan om hon ville sätta upp ett forskningslabb hos dem.

– Det som har fått mig att hålla fast vid forskningen är att behandling med faktor VIIa har varit så tillfredställande för patienterna. Karolinska sjukhuset behandlade den första patienten på licens med rekombinant Faktor VII år 1988. Det var en ortopedisk operation och blev en succé – patienten blödde ingenting! Jag blev nerringad av läkare som hade liknande svårbehandlade patienter. Människor skrev till mig och liknade medicinens effekt vid ett gudomligt ingripande.

HENNES ENVISA FORSKNING skulle senare leda till att hon utvecklade Novo Seven. Det enda rekombinanta preparat som har funnits att tillgå för blödersjuka som har utvecklat antikroppar mot faktor VIII och IX.

Ulla Hedner pensionerade sig från NovoNordisk 2009. I mitten av 2000-talet fick hon företaget att starta en fond, Novo Nordisk Hemophilia Foundation, för att förbättra hemofilivården i utvecklingsländer. Hon har även publicerat 250 artiklar om hemofili. 2017 gav hon också ut boken "Treating Life-Threatening Bleedings" (Academic Press) om sin forskning och om Novo Seven. ●

Carina Järvenhag



1992

De första rekombinanta faktorkoncentrat blir tillgängliga.

sjuka personer genom risken för överföring via blodbaserade faktorkoncentrat.

2000

Creutzfeldt Jacobs sjukdom, (den mänskliga formen av galna ko-sjukan) befaras utgöra ett hot mot blöders-

2014

Nya och mer effektiva mediciner mot hepatit C introduceras i Sverige.

2016

Långtidsverkande faktorkoncentrat introduceras i Sverige.

2018

Ny förebyggande behandling för blödersjuka med antikroppar. Läkemedlet tas under huden.

2019

Den första behandlingen med genterapi på patienter inleds i Sverige.

2020

Endast cirka 25 procent av världens blödersjuka har tillgång till behandling.

Revolution

kräver passion.

I mer än ett sekel har vi bidragit till att förbättra hälso- och sjukvården genom forskning och utveckling av diagnostik och läkemedel. Framtidens precisionsmedicin med avancerad diagnostik, datakällor och innovativa behandlingar säkerställer rätt behandling för rätt patient vid rätt tidpunkt. Vi fortsätter att samarbeta med dem som delar vårt mål; att främja vetenskap för mänsklighetens skull.



Från forskning till färdigt läkemedel

Det tar upp till 15 år att utveckla ett nytt läkemedel och kostnaden är minst en miljard kronor. Innan en substans blir till en medicin ska den klara labbtester, djurförsök och studier på människor. Men de läkemedel som väl kommer ut på marknaden kan ändå bli en lönsam affär för läkemedelsföretagen.

Processen startar

En substans verkar kunna ha potentiellt önska- de biologiska effekter i människokroppen. Ofta är det resultatet av grundforskning på univer- sitet och högskolor eller på ett mindre bio- tech-företag. Innan substansen går vidare till prekliniska studier görs en grovgallring i form av en datorbaserad screening.

Prekliniska studier

Nu testas substansen i laboratoriemiljö som kan pågå i flera år. Tester görs både på celler i provrör och på djur, för att kontrollera att det inte orsakar andra sjukdomar eller påverkar fertiliteten. Innan man kan gå vidare till nästa steg måste Läkemedelsverket granska och godkänna resultaten.

Kliniska prövningar

Den här prövningen görs på människor och sker på läkemedelsföretagen, antingen på deras egna eller inlånade laboratorier. Den här delen omfattar fyra faser utifrån vad som testas, på vem och i vilken omfattning.

Fas 1: Substansen ges till friska frivilliga försöks- personer för att se om läkemedlet har biverk- ningar. Prövningen omfattar 20–50 personer och dosen ökas successivt.

Fas 2: Nu prövas medlet på frivilliga patienter som har den sjukdom som substansen ska bota. Nu är det en större försöksgrupp på mellan 50 och 100 personer.

Fas 3: Nu behandlas många patienter, mellan 500 och 5 000 personer, med medlet och det jämförs med redan godkända läkemedel. Nu vet man vilken dos som ska ges och i vilken form. Even- tuella biverkningar är också kända och det finns en industriell process redo för tillverkning. Om resultaten är bra ansöker företaget nu om att få registrera och börja sälja läkemedlet.

Fas 4: Forskningen fortsätter även efter att läke- medlet har godkänts och börjat säljas. Det kallas för icke-interventionsstudier och real world evidence-studier. Syftet är att upptäcka sällsynta biverkningar och att kontinuerligt utvärdera lång- tidseffekter. Även konkurrenter granskar medlet för att jämföra med redan befintliga läkemedel.

Granskning och godkännande

Oberoende experter på europeiska läkemedels- myndigheten EMA eller den amerikanska FDA granskar dokumentationen av de studier som har genomförts. Ansökningshandlingarna kan bestå av tiotusentals sidor tryckt dokumentation. Myndigheterna väger för och emot, goda effekter mot bieffekter och medlets riskprofil. Läkemedels- verket ratificerar sedan besluten.

Patent

För att få ensamrätt till läkemedlet måste företaget ta patent på sin uppfinning. Det gäller vanligen i 10–15 år och under den tiden gäller att företaget får in tillräckligt med pengar för att täcka utvecklingskostna- der och kunna få fram fler nya läkemedel. Så fort patentet går ut kan konkurrenterna börja lansera billigare kopior, så kallade generika.

blödigt värre

En podcast om livet med blödarsjuka.

”Blödigt värre” är den första svenska podcasten som sätter fokus på hemofili och von Willebrands sjukdom. Vi lyfter frågor, sprider kunskap och sticker hål på en del fördomar om blödarsjuka. Medverkar gör unga och gamla med blödarsjuka, föräldrar, läkare och forskare för att samtala och söka svar.

Lyssna på blodigtvarre.se

Vi står bakom Blödigt värre – en podcast om livet med blödarsjuka. CSL Behring har som mål att rädda liv och förbättra livskvaliteten för människor med sällsynta och allvarliga sjukdomar. Företaget tillverkar och tillhandahåller plasmaderiverade och rekombinanta terapier över hela världen. CSL Behrings läkemedel används för behandling av koagulationssjukdomar, bl a hemofili och von Willebrands sjukdom och primära immunbristsjukdomar. Läs mer på www.cslbehring.se. Vill du komma med uppslag till kommande avsnitt, maila redaktionen.sverige@cslbehring.com

Lyssna gärna
på avsnitt 2, 12,
14 och 18 som
handlar om forskning
och framtid.

KOSTNADERNA

Idag finns behandlingar och läkemedel som kan bota tidigare dödliga sjukdomar. Men hur mycket är vi beredda att betala? Här diskuteras hur hög prislappen får vara.

Nya läkemedel förändrar spelplanen

Nya behandlingar inom cell- och genterapi innebär att sjukvården befinner sig i ett paradigmskifte av sällan skådat slag.

– Tidigare mediciner har främst hanterat konsekvensen av etablerade sjukdomar men nu kan vi återskapa friska förhållanden, säger Johan Brun, senior medicinsk rådgivare på Lif.

Många nya behandlingar är mycket kostsamma. Frågan är hur de ska finansieras? Kan höjda skatter vara en väg?

Lif är branschorganisation för de forskande läkemedelsföretagen i Sverige. Det är deras medlemmar som forskar om, tar fram och tillverkar merparten av alla läkemedel som säljs i Sverige. En tydlig trend de senaste åren är att det kommer fler nya läkemedel och fler läkemedel mot sällsynta sjukdomar. –Fokus ligger inte längre på stora populationer. DNA- och gentekniken har gjort att mycket av forskningen har inriktats på så kallade monogena sjukdomar, där orsaken går att finna i en enda gen. Dessa nya behandlingar och läkemedel kan återställa kroppens naturliga processer och funktioner så att patienterna blir botade, säger Johan Brun.

Enkelt uttryckt går de nya behandlingarna ut på att man ersätter den skadade gensekvensen med en ny. Av naturliga skäl är det då "enklast" att börja med de sjukdomar, där orsaken går att finna i någon enskild gen. Ett exempel är hemofili, som beror på en medfödd skada eller en spontan mutation i den gen som ska producera koagulationsfaktorer.

–För många ärftliga sjukdomar har det inte funnits någon behandling, till exempel muskeldystrofi, där patienterna tidigare dog i unga år. Här skiljer sig hemofili eftersom det finns en välfungerande behandling. Men som en patientrepresentant för hemofili sade till mig, ”läkemedlen gör att jag känner mig frisk trots att jag är sjuk, medan genterapin skulle göra mig frisk”.

ÄNNU SÅ LÄNGE är många av de nya läkemedlen inriktade på små patientgrupper med stora behov, men det kommer även flera nya behandlingar mot cancer, som i de flesta fall beror på spontana mutationer senare i livet.

– Tidigare beskrev vi var i kroppen en sjukdom fanns, till exempel lungcancer eller bröstcancer, men i dag vet vi att enbart en viss typ av lungcancer kan bero på 30–40 olika mutationer och måste behandlas utifrån det, säger Johan Brun och fortsätter:

–Nya kostsamma behandlingar kräver också gensekvensering och annan ny teknik, för att vi ska vara säkra på att uppnå önskad effekt. Tidigare gav man samma medicin till alla, trots att kanske bara fem procent av patienterna hade nytta av den, säger Johan Brun.

EN AV DE SVÄRASTE frågorna är vilka sjukdomar det ska forskas på? Är det alltid mera angeläget med en sjukdom som drabbar många? I dag saknas fortfarande biomarkörer för cirka 75 procent av alla sjukdomstillstånd. Det handlar om vanliga sjukdomar som oklara smärttillstånd, depression och allmänna förkylningsbesvär.

Den svenska sjukvårdssystemet bygger på principen att de som är i störst behov av vård ska gå först, men är störst behov alltid samma sak som svårast sjuk?

–Den främsta utmaningen framöver är inte vetenskapen i sig, där vi kommer att kunna göra fantastiska saker, utan finansieringen. Hur ska kostnaderna för behandlingen fördelas, till exempel när det gäller genterapi? Det blir orimligt att lägga kostnaden på en region, utan det måste finnas någon form av nationellt ansvar, säger Johan Brun.

PÅ FRÅGAN OM DET även behövs en nationell styrning av själva forskningen svarar Johan Brun nekande. Han tycker att de senaste tio åren inneburit en ökad transparens från läkemedelsbolagens sida.

–Läkemedelsföretagen har upp-täckt att det inte är självklart att deras anställda är de smartaste forskarna. Därför har man gått från slutna laboratorier till att öppet söka efter samarbeten med akademien och med mindre bioteknikföretag. Överlag är allting mycket öppnare i dag och redan tidigt i ett forskningsprojekt vet omvärlden vad som händer.

Merparten av alla forskningsprojekt läggs dock ner innan de når fram till ett nytt läkemedel eller behandling. Johan Brun tar det största forskningsområdet cancer som exempel, 88 procent av projekten läggs ner när de har kommit till fas 2. (Läs mer om processen att ta fram ett läkemedel på sidan 24).

Vad gäller alla coronaprojekt som har startats i år gör han bedömningen att hela 99 procent inte kommer att leda någonvart.

–Det är väldigt svårt att hitta någon bot för virus, till exempel har vetenskapen aldrig hittat någon effektiv medicin mot vanligt förkylningsvirus. Virus och bakterier har funnits på jorden sedan urminnes tider och kommer troligen att finnas kvar långt efter oss.

OM VI NÖJER OSS med att blicka 20–25 år framåt i tiden menar Johan Brun att vi kommer att ha stora möjligheter att diagnosticera och bota fler sjukdomar än i dag. Vi kommer också i

mycket större utsträckning kunna veta om en viss behandling verkligen har någon effekt – och vi kommer att kunna bota vissa patienter med en enda behandling.

–Om vi vet vilka patienter som inte kommer att ha någon nytta av behandlingen finns det mycket pengar att spara för sjukvården. Och om vi kan bota en patient, till exempel med hemofili, med en enda behandling skapar det utrymme för att investera i ytterligare innovativa behandlingar som hjälper fler, avslutar Johan Brun. ●

Carina Järvenhag



Johan Brun.

”Om vi kan bota en patient, till exempel med hemofili, med en enda behandling skapar det utrymme för att investera i ytterligare innovativa behandlingar som hjälper fler.”

Monogen
Beror på en eller flera mutationer i en enda gen.

De räknar på rimliga kostnader för vården

Hälsoekonomi handlar om att mäta kostnaden för olika behandlingar mot nyttan för individen – och för samhället i stort.

–Vi måste hushålla med de medel vi har för att kunna ge mesta möjliga hälsa till befolkningen, säger hälsoekonomen Katarina Steen Carlsson.

Hälsoekonomi är en disciplin inom nationalekonomi som analyserar hälsa och sjukvård ur ett nationalekonomiskt perspektiv. Katarina Steen Carlsson är både forskare vid Lunds universitet och forskningsledare vid Institutet för Hälso- och sjukvårdsekonomi, IHE.

–Vi har haft olika modeller för att fördela medel till hälsovården över tid. Men om man tittar på siffror så lade vi fem procent på hälsosjukvården 1975, på 90-talet var det 8 procent och nu är vi uppe i 11 procent. En stor del av den ökade kostnaden beror på att vi gör så mycket mer för patienter i dag, till exempel behandlingar inom cancer och diabetes, säger hon.

IHE tar fram rapporter och utredningar för att mäta kostnader för sjukvård och för att mäta hälsovinster som insatserna ger. Arbetet görs på uppdrag av såväl myndigheter och sjukhus som läkemedelsföretag och patientgrupper.

REDAN FÖR 20 ÅR SEDAN var Katarina Steen Carlsson med och tog fram den första rapporten rörande behandling av blödarsjuka, som mätte hur effektiv den svenska behandlingen har varit, till exempel jämfört med Norge som har on-de-mand-behandling.

–Då frågade vi allmänheten hur mycket de var beredda att betala för att behandlingen skulle finnas i Sverige. Resultatet visade att betalningsviljan i allmänhet var hög och skulle täcka kostnaderna både för den svenska och norska modellen, säger hon.

Sedan dess har Katarina Steen Carlsson gjort flera ytterligare studier rörande blödarsjuka och faktor-koncentrat. Bland annat för att ta fram underlag som skulle ligga till grund för beslut på TLV, som är den myndighet som beslutar om vilka mediciner som ska finnas inom högkostnadsskyddet.

–När vi jämförde långverkande preparat med vanliga kunde vi se att de som har sjukdomen tycker vissa saker är viktiga som allmänheten inte för-

står, till exempel uppskattas det av många att slippa sticka sig så ofta, säger Katarina Steen Carlsson.

HÄLSOEKONOMISKA utredningar bygger ofta på så kallade kostnadsnyttoanalyser, där kostnaderna relateras till ett mått som kombinerar överlevnad och livskvalitet.

–Enkelt uttryckt uppskattar de flesta fler levnadsår än färre. Samtidigt vill vi ha så lite smärta som möjligt, slippa

vara beroende av andra eller att vara oroliga och deprimerade. De instrument vi använder oss av kan vara lite trubbiga när det gäller att mäta små förändringar, men fungerar ändå ganska bra för att mäta olika hälsotillstånd, säger Katarina Steen Carlsson.

Hon tillägger att analytiska verktyg är bra för att sortera fakta, men sedan måste man lägga till etiska frågeställningar.

–Det är viktigt att inte bli för enkel-spårig och bara väga in en faktor, till exempel ekonomi. Kloka hälsoekonomer målar inte in sig i ett hörn. Man måste ta hänsyn till etiska frågor som

→

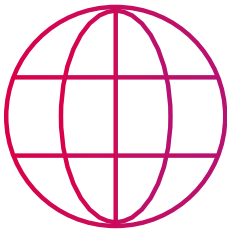


Katarina Steen Carlsson

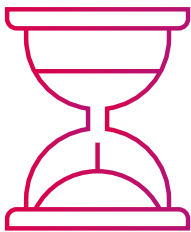


EXTENDING OUR COMMITMENT TO THE HAEMOPHILIA COMMUNITY

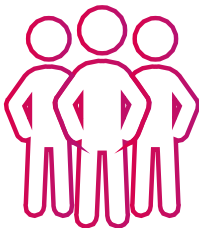
A history of developing innovative treatments for patients with rare diseases for more than 20 years.



**A global commitment to rare genetic diseases:
BioMarin operates in over 70 countries across
6 continents**



**At BioMarin, we pursue our work with a sense
of urgency, understanding that time is critical
to patients with rare diseases**



**Now with BioMarin Haemophilia,
we're extending our commitment
to the haemophilia community**



→ tillstånd och svårighetsgrad. Vi har till exempel ännu inte löst frågan vad som är rimligt att betala för genterapi.

PÅ FRÅGAN HUR MAN ska hitta en bra betalningsmodell för sjukvården i framtiden säger Katarina Steen Carlsson att sjukvårdssystemet måste våga säga ifrån om kostnaden blir för hög, men att det kan vara svårt att säga nej när det kommer en ny behandling.

–Det är många som är oroad för att den offentliga sjukvården inte kan tillhandahålla den vård man behöver. Arbetsgi- vare erbjuder privata försäkringar och vi behöver göra den offentliga vården så effektiv att vi inte behöver snabb- spår. Vi måste våga tänka nytt och våga utmana gamla sanningar, säger hon.

DOUGLAS LUNDIN är chefsekonom på Tandvårds- och läkemedelsför- månsverket, TLV. Han berättar att deras motto "Mesta möjliga hälsa för skattepengarna" innebär att vi ska lägga mer av våra gemensamma resur- ser på läkemedel som ger patienterna mer hälsa och mindre på läkemedel som inte har så god effekt.

–Det innebär en kostnadseffektiv användning av läkemedel. Vi väger också in sådant som solidaritet och människors lika värde i våra beslut. Det är bra principer tycker vi och något att sträva efter, säger han.

Det är läkemedelsföretagen som

ansöker till TLV om att deras läke- medel ska ingå i högkostnadsskyddet. De ansöker också om ett visst pris. I ansökan ingår bland annat en hälso- ekonomisk utvärdering som visar på kostnaderna för att använda läke- medlet kontra hur stor hälsovinsten blir för patienten och i förlängningen för samhället.



Douglas Lundin.

Utgångspunkten för TLV:s bedömningar är den etiska plattform som har tagits fram av riksdagen för hur offentlig sjukvård ska prioriteras.

–Ett kriterium är att alla positiva effekter på männ- iskors hälsa och livskvalitet ställs mot kostnaden. En annan faktor vi lägger mycket vikt vid är svårighets- graden av sjukdomen. Behandlingar mot svåra sjukdomar får kosta mer än mot lindrigare sjukdomar.

FAKTORKONCENTRAT som används mot blödarsjuka hör till kategorin dyra mediciner som används vid en allvar- lig sjukdom. TLV har vid flera tillfällen gjort omprövningar av om alla läkeme- del ska finnas kvar inom högkostnads- skyddet. Senast skedde det 2018.

– När vi har anledning att tro att pri- serna är för höga på en grupp läke- medel som ingår i högkostnadsskyddet gör vi omprövningar, för att se om pris- nivån är rimlig. Omprövningarna av läkemedel för blödarsjuka har lett till lägre priser samtidigt som i stort sett alla finns kvar i högkostnadsskyddet, säger Douglas Lundin och tillägger:

–På denna marknad finns det dess- utom många läkemedel med samma effekt, och trots det så uppstod ingen spontan priskonkurrens. En ompröv- ning kan stimulera till priskonkur- rens så att svensk sjukvård använder sina resurser mer effektivt. Det finns, som alla vet, många stora behov i sjuk- vården.

TLV ARBETAR JUST nu på uppdrag av regeringen med att utreda hur kostna- den för mycket kostsamma behand- lingar som genterapi ska fördelas i framtiden. Enligt Douglas Lundin består utmaningen i att behandling- arna kommer att vara prissatta på en nivå som förutsätter mycket långvarig effekt för patienterna, vilket man ännu inte vet om det stämmer.

Han menar också att det finns en tendens till att det blivit svårare att bedöma hur bra effekt nya läkemedel har. En anledning är att de kliniska prövningar som utgör underlaget för att visa effekten, numera ofta inte har någon kontrollgrupp.

–Den bästa typen av kliniska studier för att visa effekt är prövningar där det finns två grupper, där den ena gruppen får det nya läkemedlet och kontroll- gruppen får en annan relevant behand- ling. Patienterna ska lottas, randomi- seras, till vilken grupp de ska ingå i. Om det inte finns en sådan här typ av studie blir det mycket svårare att avgöra hur god effekten är, avslutar Douglas Lundin. ●

Carina Järvenhag



HAN LEVER LIVET FULLT UT

Bayer är ett globalt life science-företag med mer än 150 års erfarenhet och kompetens inom hälsa och jordbruk. Vår forskning och utveckling fokuserar på att förebygga, lindra och behandla sjukdom. Vi arbetar nära sjukvården för att förbättra livskvaliteten för barn, ungdomar och vuxna med hemofili. För mer information, besök www.bayer.se.

Bayer AB, Box 606, 169 26 SOLNA
Telefon 08-580 223 00
www.bayer.se



FOTO: ISTOCKPHOTO

Lättare att ställa rätt diagnos

Framstegen inom genteknologi gör det lättare att diagnosticera ovanliga blödningsrubbningar. I en studie tillsammans med Köpenhamn håller läkaren och forskaren Eva Zetterberg vid Skånes universitetssjukhus på att kartlägga 100 olika gener som kan orsaka en ökad blödningsbenägenhet.

Forskningsprojektet startade för drygt fem år sedan och nu ingår cirka 300 patienter i Köpenhamn och 100 i Malmö. Till skillnad från hemofili som beror på en rubbning i någon av två olika gener handlar det här om ett hundratal olika gener och en ovanlig blödningsrubbning kan också bero på en defekt i en kärlvägg eller i bindväv.

–Det är en utmaning eftersom det är så många olika genetiska rubbningar som kan ge skador på proteinet. Men i vår kartläggning hittar vi redan beskrivna genetiska förändringar och då kan patienten få rätt diagnos och behandling. Vi är fem centrum i världen som arbetar med det här och

det blir fler och fler genetiska varianter beskrivna, säger Eva Zetterberg, som är överläkare i klinisk koagulationsmedicin.

DET FINNS ETT STORT mörkertal rörande personer med ökad blödningsbenägenhet. Enligt vissa enkätundersökningar ligger siffran mellan 15 och 20 procent. Eva Zetterberg uppskattar att cirka fem personer i veckan kommer till koagulationsmottagningen i Malmö för att göra en utredning på grund av en ökad blödningsbenägenhet. Men bara en av tio går därifrån med en diagnos. Siffror som nu håller på att förbättras.

Trombocyt
Blodplättar som finns i blodet tillsammans med vita och röda blodkroppar.

–Vi har kunnat förbättra diagnosen, det ser vi redan. Det dyker hela tiden upp nya intressanta frågeställningar under projektets gång. Det som framför allt är spännande är att vi lär oss mer om mekanismerna bakom, till exempel ärftlighet. I vårt material kunde vi fastställa en genetisk orsak till blödningsbenägenhet hos 22 procent av patienterna, säger Eva Zetterberg.

HON TILLÄGGER ATT rätt diagnos är viktigt både för att man ska få rätt behandling vid blödning och vid operativa ingrepp och för att familjemedlemmar ska kunna utredas om det finns blödningsproblem i släkten.

De patienter som deltar i studien informeras noggrant om vad forskningsstudien går ut på. Merparten är intresserade av att få veta orsaken till att de blöder för mycket, men

det finns en liten risk att man kan få oönskad information.

–De flesta ovanliga blödningsrubbningar har med trombocyter att göra.

Och en del gener som är inblandade i processen att göra trombocyter kan – om genen är defekt – bidra till utvecklingen av blodcancer, och det är en sak som man kanske inte önskar veta, säger Eva Zetterberg.

VID VISSA FORMER av ärftliga blödningsrubbningar måste också barnet ha fått ett anlag från varje föräldrar. I ovanliga fall kan man då upptäcka att den man har trott varit ens biologiska pappa saknar det anlaget.

ITP (immunologisk trombocytopeni) som beror på för lågt antal blodplättar finns inte med i kartläggningen eftersom det inte är en ärftlig sjukdom, utan orsakas av att kroppens immunförsvar angriper egna friska blodplättar. Det leder i sin tur till förhöjd risk för olika typer av blödningar.

–Jag stöter naturligtvis på ITP i min forskning. Det är ganska vanligt att man tror patienter har ITP när det i själva verket handlar om en ovanlig blödningsrubbning. Risken är då att patienten utsätts för en tuff immunteransbehandling i onödan, säger Eva Zetterberg.

FÖRUTOM ATT KARTLÄGGNINGEN förbättrar diagnostiken hoppas hon att den på sikt kommer att leda till bättre läkemedel och behandlingar.

–Vissa av de här patienterna får ett väldigt bekymmersamt liv. Det finns en grupp med en ovanlig trombocytrubbning där man också får problem med immunförsvaret och med synen. I dag får de ingen behandling alls och här skulle man kunna tänka sig genkorrigeringande terapi. Men eftersom det är väldigt

få patienter vet jag inte om det finns något intresse från läkemedelsindustrin.

Under tiden forskar Eva Zetterberg och hennes kollegor i Köpenhamn vidare. En av de stora utmaningarna är att finansiera forskningen.

–Just nu finansieras den här forskningen av anslag och jag vill gärna fortsätta så eftersom det ger en möjlighet till fördjupning. Men det krävs att man lägger många timmar på administration och ansökningar, säger hon.

EN AV DE OMKRING 100 patienterna som deltar i studien i Malmö är Cecilia. Hon har levt med sin ökade blödningsbe-



Eva Zetterberg.

”I vårt material kunde vi fastställa en genetisk orsak till blödningsbenägenhet hos 22 procent av patienterna.”

nägenhet hela livet, men en utredning gjordes först på 1980-talet, då hon skulle operera bort sina halsmandlar.

–Jag har alltid haft lätt för att få blåmärken och hade väldigt rikliga menstruationer. Jag kunde till exempel inte vara med på skolgymnastiken eftersom det blödde igenom direkt. Men jag hade lärt mig leva med det och hade aldrig sökt hjälp tidigare, berättar hon.

Utredningen visade en förlängd blödningstid, troligen i form av en trombocytdysfunktion, men någon närmare diagnos fick aldrig Cecilia. Det är också en anledning till att hon vill vara med i den aktuella forskningsstudien.

–Det skulle vara intressant att veta om det är ärftligt eftersom jag har två flickor. Jag tycker det är viktigt med ökad kunskap med tanke på andra unga i samma situation. Så här i efterhand önskar jag att någon hade noterat mina blödningar och fångat upp mina problem. Jag tror att många tjejer hamnar i skymundan och lider i tysthet också i dag, säger Cecilia.

Hon har redan lämnat sina blodprov till studien och kommer också att göra en ny blödningsutredning. På frågan om något fick henne att tveka inför att delta svarar hon att sekretessen är viktig.

–För mig var det också viktigt att man kunde välja bort information om eventuellt andra elakartade sjukdomar. Den informationen vill jag inte ha. Däremot hoppas jag få en förklaring till mina blödningsproblem. På något sätt skulle det vara lättare att leva med om det fanns en diagnos. Då kan man också informera om sjukdomen så att fler kan få hjälp, säger Cecilia. ●

Mer om ovanliga blödningsrubbningar

- Här ingår dels allvarliga trombocytdefekter i form av bland annat Glanzmanns trombasteni och Bernard Soulier's syndrom, dels brister på koagulationsfaktor II, V, V + VIII, VII, X, XI och XIII samt brist på fibrinogen.
- Trombocytddefekter som grupp är vanliga, men gruppen består i sig av många olika (genetiska)

defekter som var och en kan vara mycket ovanliga. De flesta är milda och relativt ofarliga.

- Trombocyterna har till uppgift att initialt stoppa en blödning. Det går till så att den fäster sig vid kärlväggen, ändrar form, blir taggiga, och släpper ut "paket" med aktiva substanser som stärker koagulationsprocessen.

- Antalet patienter är svårt att uppskatta eftersom många har så lätta blödningssymtom att de inte ens vet om att de är drabbade.
- Vanliga symptom är näsblödning, blödning vid tandborstning, riklig mens hos kvinnor, ökad blödning vid operationer och förlossning.
- Mediciner är cyklokapron (tranexamsyra) och/eller octostim.

Kunskapen ökar om ITP

Behandlingen av patienter med ITP har blivit bättre de senaste åren. Men vetenskapen vet fortfarande inte varför kroppens eget immunförsvar angriper friska blodplättar.

–Som vid många andra autoimmuna sjukdomar har vi inte svaret, även om vi förstår sjukdomens mekanismer mycket bättre i dag, säger docent Honar Cherif.



Honar Cherif är överläkare och verksamhetschef på hematologiska kliniken vid Akademiska sjukhuset i Uppsala och en av Sveriges främst experter på immu-

nologisk trombocytopeni, ITP. På frågan varför ITP brukar räknas in bland blödarsjuka, trots att det är en autoimmun sjukdom svarar han att det främst beror på patienternas symptom, som innebär en ökad blödningsbenägenhet.

–Om man ser till patienternas situation och symptom känns det naturligt att koppla den till blödarsjuka. Även om orsak och sjukdomsmekanism skiljer sig, eftersom ITP orsakas av en immunologisk rubbning och inte är ärftlig, säger Honar Cherif.

Det senaste decenniet har det kommit flera nya läkemedel mot ITP. Det har

gjort att man i många fall inte behöver operera bort mjälten tidigt under sjukdomsförloppet, som har varit vanligt.

– I dag kan vi vänta med operation som alltid innebär en risk och istället vänta och se vilken behandling som passar bäst för patienten. Det handlar antingen om att reglera immunsystemet så att det inte reagerar med att angripa blodplättarna eller att få kroppen att producera fler blodplättar, säger Honar Cherif.

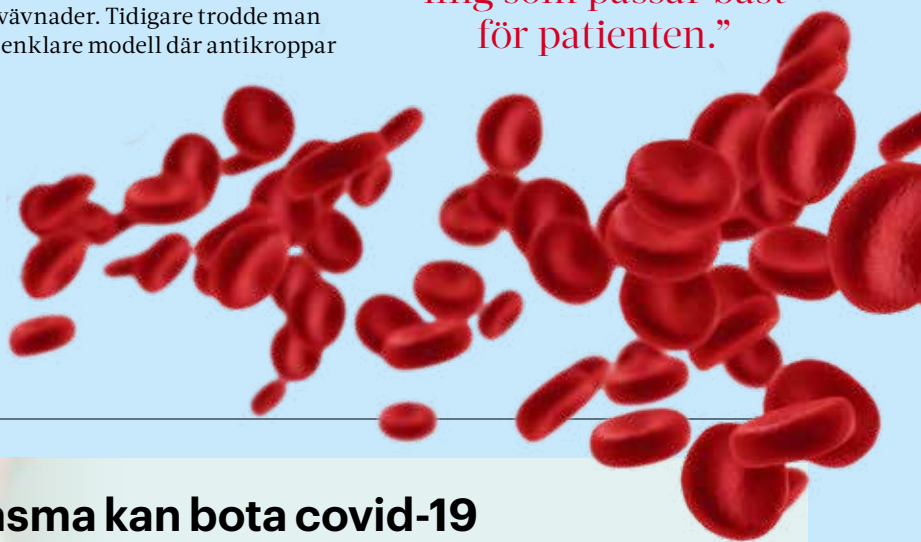
DÄREMOT VET MAN fortfarande inte exakt vad som orsakar sjukdomen. Den kan utlösas efter en infektion eller genom att man ätit ett visst läkemedel, som i sin tur kan vara allt från penicillin till malariamedicin.

–För majoriteten av patienterna vet vi inte vad som sätter igång autoimmuniteten så att kroppen skadar sina egna vävnader. Tidigare trodde man på en enklare modell där antikroppar

producerades mot trombocyterna, men i dag vet vi att det är många andra mekanismer på flera olika ställen i kroppen som är inblandade. Det förklarar variationen i sjukdomsförloppet.

Honar Cherif har deltagit i epidemiologiska forskningsstudier för att mäta effekten av olika behandlingar och hur patienterna mår. Däremot pågår i dag inga studier om nya läkemedel i Sverige eftersom patientgruppen är så pass liten. ●

”I dag kan vi vänta med operation som alltid innebär en risk och istället vänta och se vilken behandling som passar bäst för patienten.”



Plasma kan bota covid-19

Vissa patienter som blir sjuka i covid-19 får virus i blodet. Nu visar tidiga resultat från forskare vid Karolinska institutet att dessa personer kan bli av med viruset med hjälp av blodplasma från de som tillfrisknat från sjukdomen.

– Det tidigaste fyndet som vi ser är att om man har virus i blodet, så blir man av med viruset i blodet om man ger blodplasma med neutraliserande antikroppar vanligtvis redan nästa dag, säger Joakim Dillner, professor i infektionsepidemiologi, till Ekot som rapporterar om resultatet.

Det lovande utfallet gör att forskarna nu går vidare med nästa steg, där fler patienter som insjuknat i covid-19 ska få prova behandlingen. Minst 100 personer ska ingå i den kommande fasen, där hälften av patienterna lottas till att få blodplasma och hälften inte. ●





Genterapi ger långvarig effekt

Genterapi har tre år efter behandlingen fortfarande god effekt hos 13 patienter med svår hemofili A. Tre år efter behandlingen har samtliga klarat sig utan förebyggande behandling med faktorkoncentrat.

Det var år 2017 som brittiska forskare rapporterade om de första lovande kliniska resultaten om en genterapi som bygger på så kallade adenoassocierade virus. 85 procent av de behandlade patienterna hade ett år senare normala eller nästan normala nivåer av faktor VIII. Nu har forskarna följt patienterna under längre tid och publicerat en tre-årsuppföljning i New England journal of medicine.

STUDIEN OMFATTAR 13 män med svår hemofili A som före genterapin var beroende av regelbundna injektioner av faktor VIII-koncentrat för att förebygga farliga blödningar. Under de tre år som gått sedan engångsbehandlingen har samtliga 13 klarat sig utan profylax.

Efter genterapin har också antalet blödningar minskat kraftigt och inga allvarliga biverkningar har rapporterats.

Genterapibehandlingen innebär att den skadade genen ersätts med frisk arvs massa som tillförs patientens leverceller via en typ av virus – i detta fall ett modifierat så kallat adenoassocierat virus (AAV). Behandlingen ges i form av ett dropp där virusvektorn letar sig fram till sin målcell. I cellen faller virushöljet sedan av och genen börjar producera den koagulationsfaktor som saknas. ●

Carina Järvenhag

Ditt medlemskap gör skillnad



Ju fler som engagerar sig desto starkare blir vår röst! Förbundet Blödarsjuka i Sverige arbetar med att sprida kunskap och driva opinion. Vi vill förbättra villkor och livskvalitet för blödarsjuka och deras familjer. Våra medlemmar är personer med von Willebrands sjukdom, hemofili, ITP och andra blödningsrubbningar.

Förbundet blödarsjuka i Sverige arbetar för att:

- ta tillvara blödarsjukas intressen i samhället
- verka för kvalificerad vård och behandling
- samla och sprida kunskap om blödarsjuka
- föra samman våra medlemmar.

Har du blödarsjuka eller är anhörig?

Bli medlem hos oss.

Tillsammans är vi starkare!



Förbundet Blödarsjuka i Sverige | The Swedish Hemophilia Society
Veddestavägen 19, 175 62 Järfälla | 08-546 405 10, info@fbis.se

fbis.se

POSTTIDNING B

Returadress:

Förbundet Blödarsjuka i Sverige

Veddestavägen 19

175 62 Järfälla

Hjälp oss göra skillnad!



Aroseniusfonden

Blödarsjuka var i praktiken en dödsdom bara för några decennier sedan. I dag kan personer med blödarsjuka leva nästan som alla andra, tack vare forskningen.

Ditt stöd kan bidra till nya genombrott! Swisha en gåva på 9019555.



aroseniusfonden.se

För att stimulera forskningen och sprida kunskap har Förbundet Blödarsjuka i Sverige tagit initiativet till Aroseniusfonden.