

## Historik över koagulationsverksamheten vid Karolinska Sjukhuset, Solna

Margareta Blombäck, senior professor, Karolinska Institutet med tillägg av överläkarna Margareta Holmström och Pia Petrini om nuvarande verksamheter vid Karolinska Sjukhuset.

Pionjärer inom koagulationsforskningen var makarna Margareta och Birger Blombäck som disputerade 1958 vid Karolinska Institutet hos professor Erik Jorpes.



### Erik Jorpes (1894-1973)

*Född på Kökar, Åland. Började läsa medicin i Helsingfors, med kand 1918. Kämpade på den röda sidan i finska inbördeskriget, flydde till Sverige 1919. Blev så småningom professor i medicinsk kemi vid KI 1947-63. Många viktiga insatser i medicinsk kemi, först vad avser insulin men mest berömd för sin beskrivning av heparinets kemi.*

*Bland studenterna berömd och omtyckt för sin självständiga och ofta dråpliga inställning till ett och annat inom det akademiska livet. Så t ex valde han att tentera samtliga studenter på en gång VT 1962, en av hans sista kurser. Detta med motiveringen att "jo, detta med rättvisa är ju något ganska relativt..."*

Hos Erik Jorpes hade makarna Blombäck, i syfte att framställa rent fibrinogen, utarbetat en procedur där de i ett mellansteg kallad fraktion I-0 vid undersökning av ev föroreningar funnit att denna också innehöll stora mängder koagulationsfaktor VIII (FVIII) som saknas vid hämofili A. Detta fann Margareta Blombäck (MB) tillsammans med Inga Marie Nilsson från Malmö (då gästforskare hos Erik Jorpes – undersökte heparin i blod) som kunde metoden för att undersöka detta. Fraktion I-0 prövades med lyckat resultat på blödarsjuka typ A men också på patienter med svår Von Willebrands sjukdom (VWD) som likaledes saknade FVIII förutom en blödningsstidskorrigerande faktor. De tre kunde tillsammans på olika patienter med olika fraktioner som de framställde konstatera att det måste finnas en särskild faktor (VWF) som saknades hos patienter med VWD. Så fort de kunde (1957) behandlades såväl patienter med hämofili A som med VWD med lyckade blödningsstoppande resultat. De började också behandla patienterna profylaktiskt för att förhindra ledblödningar och under operationer. Fraktion I-0 som inte kunde filtreras för att ta bort bakterier framställdes under helt sterila förhållanden och kunde så hållas fri från bakterier och pyrogener. Arbetet gick förhållandevis snabbt-kanske för att det då inte fanns forskningsetiska kommittéer.



*Birger Blombäck Inga Marie Nilsson och Margareta Blombäck vid Forum Romanum 1958*

### Laboratoriet flyttar till Karolinska Sjukhuset

1966-67 flyttade MB från Karolinska Institutet över vägen till Karolinska Sjukhuset(KS) till lokaler i tidigare marsvinslokaler vid Thoraxkliniken (lokaler avsedda för tuberkulosdiagnostik) för sin alltmer växande diagnostiska laborieverksamhet och rådgivning vid trombos och blödarsjuka, för poliklinisk behandling av blödarsjuka, speciellt barn, samt för kontroll av antikoagulantia-behandling. Då MB inte var legitimerad läkare blev hennes dåvarande man Birger Blombäck erbjuden tjänst som överläkare. Birger fullföljde sin läkarutbildning tack vare att professor Clarence Crafoord skrev intyg om tjänstgöring vid thoraxkirurgiska kliniken, han deltog dock knappast i någon operation. Han kom emellertid egentligen aldrig att utöva sin tjänst på KS. MB fick efter legitimation 1968 så småningom överläkartjänsten vid laboratoriet och blev 1986 professor i Blodkoagulation vid KI.

På 60-talets slut skapade Birger och Margareta Blombäck samt Per Olsson en firma för reagenser till koagulationsverksamhet som ej fanns tillgängliga annorstädes. Avdelningsföreståndaren vid laboratoriet anmälde detta till sjukhusledningen. De tre ovanstående kallades till möte med Jan Lindsten (representant för forskningen) och Björn Tengroth (chefsläkare). Per Olsson (då överläkare i thoraxkirurgi) slängdes ut då de trodde han var firmans jurist. Det hela slutade med att sjukhuset blev skyldig MB en miljon kronor, som hon aldrig fick.

Under en period på 70-talet blev några patienter med blödarsjuka behandlade med så mycket läkemedel/faktorkoncentrat att kostnaderna blev skyhöga. MB kallades upp till sjukhusledningen-argiklädd kortkort. Blev tillsagd att ledningen ville bestämma sådan behandling. Den ende som försvarade mig var Blodcentralschefen. Jag tänkte jag skulle ta upp någon från ledningen till vederbörande



*Koagulationslaboratoriet har personalfest i det fria i början av 70-talet. Som synes hade laboratoriet då stor personalstyrka, upp till 30 st.*

patient om det blev aktuellt. Jag visade efter mötet att min behandling var billigare än den i Malmö. Apotekaren som var med vid mötet rådde mig efteråt att se till att patienterna tog ut medicin på recept innan de skulle behandlas på sjukhuset.

Laboratoriet arbetade som en självständig enhet men infogades år 1983 i klinisk kemi. Behandling av patienter hörde ju egentligen inte till ett laboratorium. Patienterna överfördes då till medicinkliniken först under ledning av docent Hans Johnsson och efter några år under ledning av docent Sam Schulman. Sedan 2004 leds den kliniska verksamheten av överläkarna docent Margareta Holmström (vuxna) och doktor Pia Petrini (barn). Många avhandlingar har under åren producerats i samarbete mellan laboratoriet och kliniken.

Laboratoriet var ett av de första i världen som införde automatisering av många koagulationsmetoder vilket numera resulterat i en kraftig reduktion av antalet laboratorieassistenter. Vid laboratoriet tillkom också en helt ny area av metoder genom införande av kromogena substrat i bestämningen av koagulationsfaktorer och hämmare som hade utvecklats på Kabi Diagnostika i Mölndal på grundval bl.a. av idéer av Birger Blombäck. Inom några år tillkom tusentals artiklar där man använde sådana substrat



## *Koagulationslab och Koagulationsforskning 2001*

*Forskare och laboratorieassistenter 2001 vid Koagulationslaboratoriet/ klinisk kemi, i den vackra hall som då fanns i bottenvåningen på Laboratoriehuset.*

Ett flertal gånger fick Margareta Blombäck uppgiften att rita om laboratoriet att bli mer anpassat till verksamheten - detta tog mycket tid. När ritningen var färdigt fanns inga pengar till ombyggnation. Laboratoriet har under åren flyttat mellan olika ställen inom klinisk kemi (senast till L7 vån 4).



*Några koagulationsforskare vid klinisk kemi och koagulationsmottagningarna för vuxna och barn, Karolinska sjukhuset 2004. Från vänster: Björn Wiman, Margareta Sten-Linder, Margareta Blombäck, Anna Eelde, Katarina Bremme, Hans Johnsson, Jan Svensson, Dieter Lockner, Pia Petrini, Monika Lindstedt, Nils Egberg, Margareta Holmström, Doris Schulman, Sam Schulman. Flera doktorander saknas på bilden*

### **Utvecklingen av behandlingen av blödarsjuka.**

Redan innan flytten till Karolinska Sjukhuset från Karolinska Institutet hade vi lärt oss vissa principer för behandlingen och att det vore bra med profylaktisk behandling med faktorkoncentrat såsom med vår fraktion I-0 för att förhindra ledblödningar. De flesta barn behandlades i samråd med oss medan den polikliniska behandlingen av vuxna i Stockholm länge utfördes på Blodverksamheten vid Sabbatsberg av dr Barbro Wiechel. Alla operationer av blödarsjuka från stora delar av Sverige skedde på Karolinska Sjukhuset först under skydd av fraktion I-0 vid hämofili A men snart stod det klart att tillgången av färskblod för tillverkning inte räckte för firman Kabi som övertog tillverkningen 1967. STU (Styrelsen för Teknisk utveckling) startade ett stort utvecklingsprojekt och blodtillgången blev bättre. Under tiden ökade tillgången av koncentrat från utlandet, speciellt USA, de kunde ges i mindre volymer än I-0 vilket naturligtvis patienterna tyckte var praktiskt. Då vi var oroade över om USA:s blodgivare var friska nog att ge blod åkte en läkare över till USA för att kontrollera och fann inga problem. 1982 uppkom misstanke om en sjukdom som kunde spridas med koncentraten (HIV) och 1983 ordnade vi en kongress om detta i Stockholm. Fraktion I-0 hade inte smittat någon med HIV men tillgången var fortfarande inte tillräcklig. HIV i de utländska koncentraten visade sig ha smittat ca 100 av 104 svårt blödarsjuka patienter med hämofili A varav många barn (de flesta avlidna inom några år). De få överlevande behandlas nu med bromsmediciner. Men något som observerades sent var att många drabbats av hepatit C – också de kan numera behandlas med speciella mediciner men en del har inte överlevt. Någon har levertransplanterats. Under tiden från år 1993 har s.k. rekombinanta koncentrat tillverkade med DNA-teknik tillkommit både för hämofili A och B. Man har under åren lärt sig hur ofta patienterna bör behandlas och att man bör starta i tidig ålder för att förhindra speciellt de handikappande ledblödningarna. Pia Petrini har lanserat hur vi gör över världen.



*Koagulationsmottagningen för barn 2015, från vänster Eva Strand, Margareta Blombäck, Evangelia Vlachon, Pia Petrini.*

Under åren har många olika koncentrat prövats på de två mottagningarna för vuxna och barn som tack o lov i nuläget ligger intill varandra. Nu utprövas nya rekombinanta koncentrat med längre halveringstid. De blödersjuka kan numera leva som friska svenskar med några undantag. Ett problem som måste lösas är att många utvecklar hämmare mot den faktor de saknar. Behandlingen blir mer komplicerad men kan oftast lösas genom att kombinera många behandlingsprinciper och koncentrat.

#### **Tillägg av överläkare Pia Petrini om barnbehandlingen**

Tidigt varnades bärare av blödersjuka för att skaffa barn och under 50-70-talen då man inte kunde bestämma kön på fostret gjordes många aborter på både pojkar och flickor. Med DNA teknik kunde aborterna begränsas till bara blödersjuka pojkar. Med bättre behandling har behovet av abort minskat. Anlagsbärande kvinnor informeras om möjligheterna till preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD) i samband med provrörsbefruktning och prenataldiagnostik. Föräldrarna skall erhålla tillräcklig information för att kunna fatta ett självständigt beslut. Hos cirka 50 procent av barnen med svår och medelsvår hemofili A och B är sjukdomen inte tidigare känd i familjen.

Under 1960-talet påbörjades blödningsförebyggande behandling på sjukhus med regelbundna injektioner av faktorkoncentrat. Tanken var att genom regelbundna injektioner omvandla den svåra formen av hemofili till en mildare form och därmed minska riskerna för spontana blödningar och bestående skador på leder och muskler. Behandlingen har successivt intensifierats, och i Sverige påbörjas den i dag redan vid ett års ålder, innan barnet haft upprepade ledblödningar. De barn som

påbörjar sin förebyggande behandling först i förskoleåldern hinner utveckla ledförändringar i framför allt fotlederna på grund av upprepade blödningar.

Samtliga faktorkoncentrat måste tillföras genom intravenös injektion. Behandlingen sker till en början på ett sjukhus eller en öppenvårdsmottagning nära hemorten. Den ställer stora krav på psykologisk förberedelse av barnet och familjen samt stor teknisk skicklighet hos behandlande sjuksköterska. När barnets stickrädsla minskat och injektionen är lättare att ge får föräldrarna lära sig intravenös behandlingsteknik. De kan därefter utföra behandlingen i hemmet Erfarenheten visar att föräldrar kan lära sig att sköta injektionerna även på barn mellan ett och tre år

De barn som inte kan behandlas på detta sätt på grund av rädsla eller för att det är svårt att finna vener, kan få medicinen genom en port-A-cath dosa. Dosan opereras in under huden så att faktorkoncentrat kan injiceras i ett större blodkärl via en slang. Med stöd av en sjuksköterska som är väl insatt i sjukdomen kan barn från skolåldern träna på att själva ta över uppgiften.

Profylaktisk behandling med faktorkoncentrat innebär att barn med sjukdomen i dag i stort sett kan leva som de flesta andra barn och delta i vanliga aktiviteter i förskolan och skolan. Individuellt anpassad behandling, till exempel daglig behandling i lägre dos för den som tränar aktivt, provas ut i samråd med behandlande hemofilcenter. Den förebyggande behandlingen fortsätter vanligen i vuxen ålder men anpassas efter livsstilen och riskerna för blödning. Ökat internationellt samarbete inom forskning och utveckling har medfört ökade möjligheter att verifiera de goda behandlingsresultaten för tidigt startad profylax (friskare leder, förbättrad livskvalitet, färre antal livshotande blödningar).

### **Tillägg av överläkare Margareta Holmström om vuxenbehandlingen**

Under 2000-talet ser vi ett långsamt ökande antal patienter med hemofili. Anledningen till ökningen är att patienterna lever allt längre tack vare tillgång till tidig behandling. Idag är den förväntade medellivslängden densamma för patienter med hemofili som för en svensk kontrollpopulation om man undantar patienter smittade med HIV. Det gör att vi idag för första gången möter åldrade patienter med hemofili. Detta faktum ger vården en utmaning då patienter drabbas av det som ålderdom innebär; hjärtkärlsjukdom, demens och cancer etc. Tidigare decenniers kamp mot hepatit C och HIV är idag ett betydligt mindre problem då ingen nysmitta sker i Sverige. Vi har dock patienter med dessa sjukdomar och idag finns mycket effektiva läkemedel mot HIV och sedan några år även mot hepatit C. Vården av blödarsjuka organiseras enligt principen Comprehensive Care och vårt center har certifierats på högsta nivå enligt europeisk standard. Antalet läkare som arbetar med hemofili har ökat under de senaste åren, inte minst har behovet ökat genom en ökad jourbörda. Genom en särskild strategisk satsning har professor Jacob Odeberg rekryterats till koagulationsmottagningen. Han är verksam vid SciLifeLab och har en professur som finansieras av SLL och KTH.

Mellan de olika behandlingscentra i Sverige sker regelbundet utbyte och också mellan de olika centra i Norden som regelbundet träffas inom Nordic Hemophilia Council. Under september 2015 har ett nytt svenskt kvalitetsregister startats, det svenska hemofilregistret med finansiering av Sveriges Kommuner och landsting(SKL). Även på europeisk och global nivå sker mycket samarbete inom forskning och utveckling. Mycket utveckling sker f n på läkemedelssidan och flera s k långverkande

faktorkoncentrat testas f n i klinisk prövning och några kommer sannolikt att registreras under nästa år. Dessutom pågår mycket lovande undersökningar med genterapi som idag blivit en realitet för patienter med hemofili B. Framtiden ter sig ljus även om det finns utmaningar, inte minst risken för antikroppsutveckling ff a hos barn och de höga läkemedelskostnader som måste hanteras. Många patienter med hemofili kan idag leva helt normala liv med allt vad det innebär i form av familjebildning, utlandsresor och sport. Under senare år har den medicinska professionen medverkat till framtagandet av rapporter och genomgång av evidens för behandling av hemofili via olika myndigheter; Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) och tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV).

Omfattande forskning kring behandling av venös trombos och antitrombotiska läkemedel har genom åren också haft ett starkt fokus. Flera av enhetens nuvarande och tidigare läkare, Hans Johnsson, Per Lindmarker, Margareta Holmström, Ammar Majeed har disputerat på avhandlingar om venös trombos och antikoagulantia. Sam Schulman, som blev professor vid McMaster i Hamilton och flyttade från Karolinska Sjukhuset 2004, har fortsatt att samarbeta med koagulationsmottagningen. Jacob Odeberg, med sin kombinerade professur, har forskning med fokus på venös trombos med nya tekniker som proteomik. Med utvecklingen av NOAK, s.k. nya antikoagulantia, har intresset för koagulation som område ökat vilket inte minst märks på det ökade behovet av konsultationer.