



En enkel gentest kan forutsi mangelfull effekt eller bivirkninger av medisin mot angst og depresjon.

Side 6 – 7

# Forskning og innovasjon til pasientens beste

| Nasjonal rapport fra spesialisthelsetjenesten 2017 |



Frå dødsdom til håp  
Side 8-9



Koppler skal redusere komplikasjoner etter kreftoperasjon  
Side 30-31



Nyfødte kan ta skade av for mye antibiotika  
Side 22-23

Nærmer seg sepsis-gåten



Genene påvirker hvor godt medisinen virker



Frå dødsdom til håp



Først i verden med unikt funn i hjernen



Hjertemedisin forebygger senskade



Trøndersk urin ble internasjonal døråpner



Dreper kreftceller med lys



Livet etter et slag i ung alder



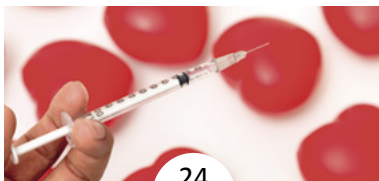
HoloViz - fra 2D til 3D



Nyfødte kan ta skade av for mye antibiotika



Betennelsesdempende medisiner med god effekt på hjerteinfarkt



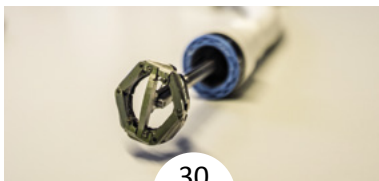
I mål med mottaksklinikken



Vil ruste opp kroppens soldater i kampen mot kreft



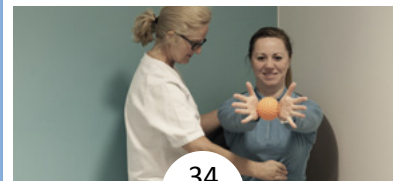
Kopler skal redusere komplikasjoner etter kreftoperasjon



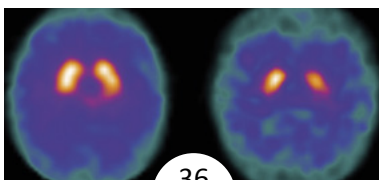
Forsket seg frem til behandling av kronisk kuldeagglutininsykdom



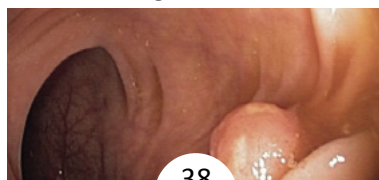
Individualisert gruppebasert fysioterapi



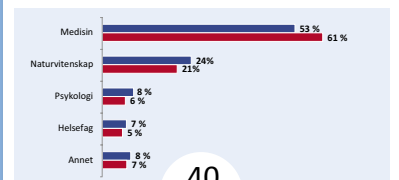
Vil revolusjonere behandlingen av Parkinsons sykdom



Kunstig intelligens finner sykdom som leger kan overse



Nasjonale nøkkeltall



## Forskning og innovasjon til pasientens beste

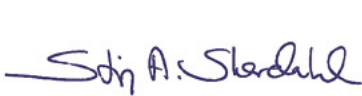
De siste fem årene har de regionale helseforetakene i fellesskap utarbeidet rapporten *Forskning og innovasjon til pasientens beste*. Rapportene er utarbeidet på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet. Oppdraget gir oss anledning til å vise hvordan forskning og innovasjon bidrar til kunnskapsutvikling i og forbedring av pasientens helsetjeneste.

Sykehusene har et spesielt ansvar for pasientrettet klinisk forskning og innovasjon i helsesektoren. Prosjektene som er presentert i rapporten viser viktigheten av registerforskning, befolkningsundersøkelser, store nasjonale kliniske studier, forskning på og bruk av teknologi, translasjonsforskning og samarbeid på tvers av profesjoner – for å nevne noe.

Prosjektene viser et lite utvalg av hva som skjer innen forskning og innovasjon i spesialisthelsetjenesten. I tillegg viser de at viktig forskning og innovasjon skjer i både små og store sykehus i alle våre fire helseregioner. Noen av prosjektene har utgangspunkt i forskning som har pågått over flere tiår, mens andre nylig er muliggjort grunnet ny teknologi. Pasientgruppene det forskes på er mange, ulike og i ulike alderskategorier. Det gjennomgående for alle prosjektene og forskerne er ønsket om å kunne forklare sammenhenger, finne en bedre behandling eller forebygge sykdom slik at pasienter i dag, og kommende generasjoner, får den beste behandlingen. Forskning og innovasjon er også en forutsetning for videre kunnskapsutvikling i sektoren.

Vi takker pasienter og pårørende som har deltatt i prosjektene, forskere som har utført dem, medlemmene av arbeidsgruppen og alle andre som har bidratt i arbeidet med utarbeidelsen av rapporten.


Oslo, 23. april 2018



Stig Slørdahl  
Administrerende direktør  
Helse Midt-Norge RHF



Lars H. Vorland  
Administrerende direktør  
Helse Nord RHF



Cathrine M. Lofthus  
Administrerende direktør  
Helse Sør-Øst RHF



Herlof Nilssen  
Administrerende direktør  
Helse Vest RHF



### Arbeidsgruppen for rapporten

- Tanja Katrine Schiøtz Wigley, Helse Sør-Øst, prosjektleder
- May Britt Kjelsaas, Helse Midt-Norge
- Erik Solligård, Helse Midt-Norge
- Tove Klæboe Nilsen, Helse Nord
- Helen Sagerup, Helse Nord
- Tore K. Kvien, Helse Sør-Øst
- Gunnar Sæter, Helse Sør-Øst
- Sølvi Lerfald, Helse Vest
- Inger Bleskestad, Helse Vest
- Anne Lisbeth Syvertsen, brukerrepresentant

### Arbeidsgruppen for kapittelet om nasjonale nøkkeltall

- Sølvi Lerfald, Helse Vest
- May Britt Kjelsaas, Helse Midt-Norge
- Helen Sagerup, Helse Nord
- Randi Vad, Helse Sør-Øst

### Redaksjon

Bjørn Svensen, Helse Sør-Øst

### Layout og trykk

Prepress Byråservice AS - [www.byraservice.no](http://www.byraservice.no)

### Forsidebildet:

Forskere ved Senter for Psykofarmakologi ved Diakonhjemmet Sykehus gjør klar blodprøver for farmakogenetiske analyser. Foto: Nicolas Turrenc

Vi gjør oppmerksom på at enkelte av bildene i rapporten er arrangerte

# Nærmer seg svar på sepsis-gåten

*Ved hjelp av kunstig intelligens og innsamlet genmateriale fra nær 3 000 trøndere, er leger ved St. Olavs hospital HF i ferd med å løse gåten bak en av sykdommene som tar flest liv ved norske sykehus.*

*Tekst: Anna Lian  
Foto: Nils Heldal*

Sepsis, populært kalt blodforgiftning, tar livet av seks millioner mennesker på verdensbasis hvert år. Likevel får sykdommen lite oppmerksomhet – i alle fall frem til nå.

## Vanskelig å gjenkjenne

– Sepsis er en av de dødeligste sykdommene du kan ha når du kommer inn i akuttmottaket. For hver time som går uten behandling øker dødeligheten med omtrent fem prosent, forteller Jan Kristian Damås, professor i infeksjonsmedisin og overlege ved St. Olavs hospital.

Sammen med overlege og forskningsleder i intensivmedisin, Erik Solligård, leder han forskningsprosjektet «Genetikk og kunstig intelligens skal bedre overlevelsen av sepsis», som er et samarbeid mellom St. Olavs hospital HF, Helse Nord-Trøndelag HF og NTNU.

Selv om den årlig tar livet av flere enn noen av de vanligste kreftformene – er ikke oppmerksomheten rundt sepsis like stor. Noe av utfordringen har vært at sykdommen har så sammensatte forløp og symptomer, at både sykepleiere og leger sliter med å gjenkjenne den.

– Mange studier har forsøkt å løse gåten med sepsis, uten å lykkes, forteller Solligård.

## Avgjørende med individtilpasset behandling

Det eneste som har vært sikkert er at tidlig behandling er avgjørende, og at dagens praksis med å behandle alle pasienter etter samme regime, ikke fungerer godt. Til det er både pasientene og de ulike bakteriene som forårsaker sepsis, for forskjellige.

– Vi vet at individtilpasset behandling er svært viktig for disse pasientene, men vi har hatt liten kunnskap om hvem som er i risikogruppen for å få sepsis. Og om hvorfor noen blir veldig dårlige og dør av det, mens andre klarer seg bra, forteller Solligård.

## Kunstig intelligens kan gi svar

Ved hjelp av en enorm mengde biologiske data er de i ferd med å finne svar på nettopp disse spørsmålene. Allerede i 1994 begynte overlege Arne Mehl ved Sykehuset Levanger å registrere informasjon og fryse ned blodkulturer fra sepsis-pasienter. Og sammen med data fra Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT) har de nå informasjon fra nesten 3 000 pasienter og 65 000 kontroller, som de bruker i forskningen.

– Det er verdens største samling av sepsis-pasienter. Det gir oss et unikt grunnlag til å se på genetikk, bakterier og risikofaktorer i en sammenheng – og til å kunne bruke den informasjonen til å skreddersy riktig behandling til hver enkelt pasient, sier Solligård.

Og det er der den kunstige intelligensen kommer inn. Sepsis-forskerne på St. Olavs hospital jobber tett med teknologer, genetikere og miljøer som jobber med kunstig intelligens, som blant annet IBM Watson. Målet er å finne en metode som kan gi hver enkelt pasient en individuelt tilpasset risikovurdering og behandling.

– Vi jobber med en løsning der vi digitalt kan mate inn all informasjon vi har om en pasient når han eller hun kommer inn



*Leder prosjektet: Professor i infeksjonsmedisin Jan Kristian Damås (t.v), og overlege og forskningsleder i intensivmedisin, Erik Solligård, ved St. Olavs hospital er i ferd med å løse gåten bak sepsis.*

på akuttmottaket, og få en automatisk og presis risikovurdering, informasjon om den spesifikke bakterien og anbefalt behandling, sier Damås.

#### 40 prosent lavere dødelighet

Parallelt med at forskerne jobber for å gjøre datamaskinene smarte nok til å redde liv, har de også utviklet et verktøy som gjør det enklere for helsepersonell å gjenkjenne symptomer og risikofaktorer.

– Sykepleiere er gode på observasjon, og de er i førstelinje til å oppdage sepsis når de tar imot pasientene, sier Solligård.

Forskningen har blant annet bidratt til prosjektet «Stopp Sepsis Sykepleier» på Sykehuset Levanger, som vant Norsk Kvalitetspris for helsetjenesten i 2017. Strukturerte observasjoner og sjekklistene førte til at dødeligheten blant sepsis-pasienter ved sykehuset ble redusert med cirka 40 prosent, noe som tilsvarer 17 til 18 menneskeliv årlig. Nøkkelen er individuelt tilpasset behandling.

– Hver pasient er unik, og ved å skreddersy behandlingen til den enkelte pasienten ut fra dennes historie og arvemateriale, tror vi både dødeligheten og komplikasjonene til denne fryktede sykdommen endelig vil avta, sier Damås.



*- Vi har hatt liten kunnskap om hvem som er i risikogruppen for å få sepsis, sier Jan Kristian Damås*



*- Mange studier har forsøkt å løse gåten med sepsis, uten å lykkes, forteller Erik Solligård.*



*Sepsis er en av de dødeligste sykdommene du kan ha når du kommer inn på akuttmottaket.*

## FAKTA

- Prosjekttittel: Genetikk og kunstig intelligens skal bedre overlevelsen av sepsis
- Prosjektledere: overlege og forskningsleder i intensivmedisin Erik Solligård og overlege/professor i infeksjonsmedisin Jan Kristian Damås ved St. Olavs hospital HF. [www.sepsis.no](http://www.sepsis.no)
- Midtnorsk senter for sepsisforskning består av over 15 forskere med bakgrunn som leger, sykepleiere, epidemologer, dataingeniører, genetikere og teknologer. Senteret er bygget opp gjennom et nært samarbeid mellom St. Olavs hospital HF, Helse Nord-Trøndelag HF, NTNU og Yale University i USA. Helse Midt-Norge RHF finansierer med forskningsmidler gjennom helseforetakene.
- Sepsis, populært kalt blodforgiftning, er slett ikke en forgiftning, men en infeksjon. Sepsis oppstår når bakterier kommer over i blodbanen og kroppens eget infeksjonsforsvar overreagerer på dette. Det kan føre til skade og funksjonssvikt på en rekke av kroppens organer, og i verste fall død.
- Stopp Sepsis Sykepleier: Et samarbeid mellom Nord Universitet og Midtnorsk senter for sepsisforskning ved NTNU og St. Olavs hospital. Ved hjelp av enkle observasjonskart ble dødeligheten av sepsis redusert med nær 40 prosent. I tillegg ble utviklingen av alvorlig blodforgiftning under sykehusopphold redusert med 30 prosent og antall dager på intensivavdelingen i gjennomsnitt redusert med 3,7 dager per pasient.

#### Publikasjoner

- Early identification of sepsis in hospital inpatients by ward nurses increases 30-day survival. Crit Care. 2016 Aug 5;20(1):244. doi: 10.1186/s13054-016-1423-1. PMID: 27492089.
- A common variant at the T-cell receptor  $\alpha/\delta$  locus protects against gram-positive bloodstream infection: A genome-wide association study. Under revision.

# Genene påvirker hvor godt medisinen virker

*Ved hjelp av en enkel gentest kan mangelfull effekt eller bivirkninger forebygges hos flere tusen pasienter som behandles med Norges mest brukte medisin mot angst og depresjon. Det viser en ny studie fra Diakonhjemmet Sykehus.*

Tekst: Martine Frich  
Foto: Nicolas Tourrenc

Angst og depresjon er en av de vanligste årsakene til sykemelding og uførhet i Norge. Cipralex (virkestoff: escitalopram) er et av verdens mest brukte legemidler i behandling av depresjon- og angstlidelser. I 2016 var det 112 648 personer som hentet ut en resept på Cipralex i Norge, dvs. mer enn 60 prosent av alle reseptutleveringer av såkalte serotoninreopptakshemmere (SSRI). Bivirkninger og mangelfull effekt er en av de største utfordringene ved medikamentell behandling av psykiske lidelser.

– I vår studie har vi undersøkt drøyt to tusen pasienter, og vi fant i to av tre tilfeller der pasientene avbryter behandlingen, så skyldes det medfødt (genetisk) variasjon i nedbrytningshastighet av medisinen. Hos disse medfører gentyper at de ikke oppnår god nok effekt eller får bivirkninger av behandlingen, og dermed må bytte til andre medisiner, sier professor Espen Molden, forskningsleder ved Senter for Psykofarmakologi ved Diakonhjemmet Sykehus.

Molden forklarer at pasientene med varianter i gentyper til leverenzymer CYP2C19, som bryter ned Cipralex, skiller ut medisinen for raskt eller for sakte. Dermed får de enten for lite medisin i kroppen slik at behandlingen ikke virker, eller så får de for høye nivåer av medisinen i kroppen slik at forekomst av bivirkninger, som kvalme, diaré, søvnløshet og nedsatt libido, øker. For begge gruppene er resultatet det samme: behandlingen avbrytes.

## Billig test, stor effekt

En enkel blodprøvebasert gentest, som koster om lag det samme som en måneds behandling med Cipralex, kan forutsi hvilken dosering pasienten trenger for å oppnå antidepressiv effekt med minst

mulig sjans for bivirkninger. I dag tilpasses medisindosene sjelden til den enkelte person, og de fleste leger forskriver standarddoser til alle pasientene.

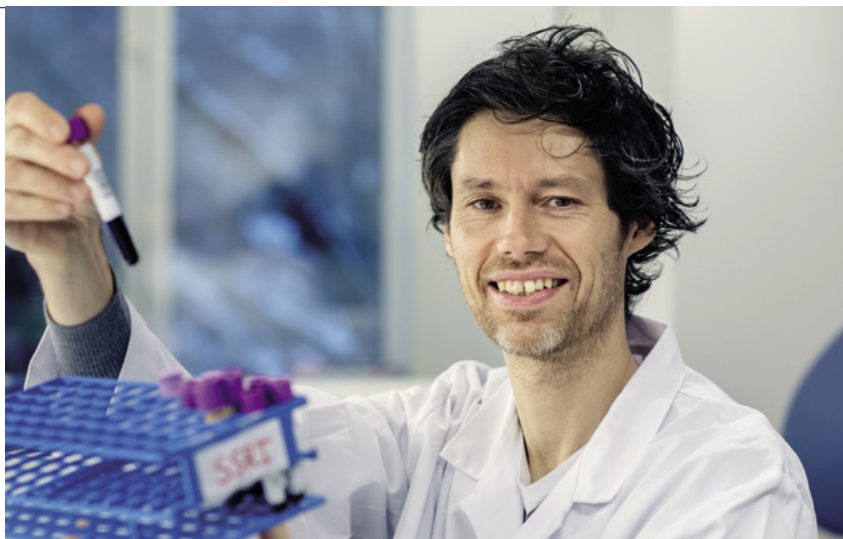
– I Norge kan en slik test anslagsvis forebygge 5-10 000 tilfeller av terapivikt med Cipralex per år, og i europeisk målestokk unngå at rundt 700 000 pasienter årlig slutter med medisinen grunnet manglende effekt eller bivirkninger. Tatt i betraktning de alvorlige konsekvensene depresjon kan ha, betyr det at testen kan bidra til store helsemessige gevinster og samfunnsmessige besparelser, sier Molden.

## Gir anbefalinger til leger

Senter for Psykofarmakologi utfører farmakogenetiske og psykofarmakologiske analyser for hele Helse Sør-Øst, og er ledende i Norge innen dette fagområdet. Senter for Psykofarmakologi er også det eneste laboratoriet i landet som både gjør farmakogenetiske tester og analyserer legemiddelkonsentrasjoner i blodprøver. For pasienter og leger er dette en klar fordel ettersom man kan koble målinger av nivåer av medisiner i blodet sammen med genanalyser.



Senter for Psykofarmakologi er ledende i Norge innen farmakogenetiske og psykofarmakologiske analyser. Espen Molden og kollega Marianne Kausberg gjør klar blodprøver for farmakogenetiske analyser.



Forskningsleder ved Senter for Psykofarmakologi, Espen Molden.

– I norsk og internasjonal sammenheng er dette helt unikt. Når vi både har informasjon om blodkonsentrasjoner av legemidler og pasientenes medfødte evne til å bryte ned medisiner, kan vi gi person-tilpassede råd til legen om fornuftig valg av legemiddel og dosering til den enkelte bruker. Dette styrker pasientbehandlingen og bidrar til målrettet medisineringsier Molden.

#### Samme gen styrer nedbryting av flere medisiner

Et prøvesvar på en farmakogenetisk analyse er gyldig hele livet. På Senter for Psykofarmakologi har man over lengre tid jobbet for å gjøre prøveresultatene fra de

farmakogenetiske analysene tilgjengelig for livslang gjenbruk i hele helsevesenet. I dag lagres resultatene kun i journalen til den legen som bestilte analysen. Genet som styrer nedbrytingen av Cipralex påvirker også nedbrytingen av en rekke andre legemidler som brukes på tvers av ulike sykdomsområder. Derfor er det viktig at helsepersonell får tilgang til denne informasjonen slik at medisineringsien kan målrettes og persontilpasses for best mulig behandlingsresultat.

– For eksempel kan en person, som tidligere har utført farmakogenetisk testing i forbindelse med Cipralex-behandling, havne på sykehuset med

hjerterinfarkt. Dersom vedkommende har genetisk treg nedbrytning av Cipralex, vil effekten av den blodpropphemmende medisinen Plavix (virkestoff: klopidogrel) bli dårlig. Dette kan unngås ved at hjerterlegen har tilgang til det farmakogenetiske prøvesvaret. Da kan hjerterlegen velge en annen blodpropphemmende medisin som ikke berøres av denne problemstillingen. Dermed tilpasses behandlingen til den aktuelle pasienten, forklarer Molden.

## FAKTA

Studiens navn: "Impact of CYP2C19 Genotype on Escitalopram Exposure and Therapeutic Failure".

- Utført av forskere ved Senter for Psykofarmakologi, Diakonhjemmet Sykehus, i samarbeid med Karolinska Institutet i Stockholm, Sverige.
- En retrospektiv studie av 2 087 pasienter.

#### Fakta om Cipralex

- Blant verdens mest brukte antidepressiva.
- De mest brukte antidepressiva tilhører gruppen av selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI). Det mest brukte SSRI er escitalopram som hovedsakelig markedsføres under navnet Cipralex®.

#### Fakta om Senter for Psykofarmakologi

- 25 ansatte.
- Landets største laboratorium innen farmakogenetisk testing og psykofarmakologiske analyser.
- Mottar årlig 40 000-50 000 pasientprøver til legemiddelanalyser, rusmiddelanalyser og farmakogenetiske analyser.
- Har en egen poliklinikk.

#### Publikasjoner

Impact of CYP2C19 Genotype on Escitalopram Exposure and Therapeutic Failure: A Retrospective Study Based on 2,087 Patients. The American Journal of Psychiatry, 2018; published online January 12.

# Frå dødsdom til håp

*Å få diagnosen kreft i bukspyttkjertelen blir ofte omtalt som ein dødsdom. Ein fersk studie frå Haukeland universitetssjukehus viser at ein kombinasjon av ultralyd og kontrastbobler med cellegift kan doble levetida for desse pasientane.*

Tekst: Ragnhild Dårflot Olsen

Foto: Øystein Fykse

I tillegg kan behandlinga føre til så stor reduksjon av tumor at svulsten kan opererast.

Ved å ta i bruk ultralydteknikken sonoporasjon for å betre effekten av cellegiftbehandling, har prosjektet opna opp moglegheita for behandling av ein langtkomen krefttype som tidlegare har vore nærast umogleg å behandle med godt resultat. Berre 20 prosent av dei som får kreft i bukspyttkjertelen kan opererast, og av desse igjen får dei færreste eit langt liv.

- Det er ikkje snakk om å kurere, men studien gir håp om betre helse og overleving hos menneske som tidlegare var i

håplause situasjonar med ein dødsdom hengande over seg, seier overlege og professor Odd Helge Gilja ved Nasjonal kompetansetjeneste for gastroenterologisk ultralyd på Haukeland Universitetssjukehus.

## Frå ni til 18 månader

Gilja er saman med dr. Dimcevski prosjektleiar for den nyleg avslutta studien «Ultralydassistert behandling av inoperabel kreft i bukspyttkjertelen», verdas første studie i sitt slag. - Dei ti pasientane som deltok hadde alle fått sin diagnose då studien starta i 2008.

Med ny behandlingmetode fekk pasientane i snitt 14 cellegiftbehandlingar. I sterk kontrast til dette, tolererte pasientar som

fekk vanleg cellegiftbehandling berre 8 behandlingar. Pasientar behandla med sonoporasjon overlevde i gjennomsnitt 18 månader, mens pasientar som fekk vanleg cellegift overlevde berre 9 månader.

- Sonoporasjonsbehandling er heilt trygt og alt i alt gir behandlinga ein lengre periode med betre helse, utan komplikasjonar, forklarar Gilja.

## Bankar på celleveggen

Sonoporasjon endrar permeabiliteten i cellemembranen, altså kor porøs cellemembranen er.

- For å seie det med enkle ord så bruker vi kontrastbobler som bankar på celle



Sonoperasjon er basert på allereie eksisterande teknologi i ultralydapparatet. Professor og prosjektleiar Odd Helge Gilja undersøker pasienten, medan stipendiat Ingrid Nordaas følgjer nøye med. Nordaas er no i gang med å planlegge ny studie neste år.





Professor og prosjektleiar Odd Helge Gilja viser stipendiat Ingrid Nordaas korleis ultralyd verkar og korleis kontrastboblene kan «banke på» celleveggen for å lage opning der cellegifta slepper inn.



Fra venstre: Ingrid Nordaas, Georg Dimcevski, Odd Helge Gilja og Spiros Kotopoulos.

veggen og lager hol slik at andre stoff kan sleppe inn. Deretter lukkar celleveggen seg igjen, utan å bli øydelagt, forklarar Gilja. Stoffet som blir sleppt inn i denne studien er cellegifta Gemcitabin, som dermed kan angripe kreftcellene direkte.

Ifølgje Gilja er sonoporasjonsbehandlinga basert på allereie eksisterande teknologi i ultralydapparatet. Ekspert innan akustikk, Spiros Kotopoulos, er heilt sentral i prosjektet for å betre ultralydteknologien som ligg til grunn for behandlinga.

- Kontrastbobler har vore brukt til diagnostikk i 20 år, og både ultralyd og mikrobobler er tilgjengeleg i dagens kliniske verksemd. Men at denne kombinasjonen blir brukt til denne type behandling, er banebrytande nytt, seier Gilja.

#### Stor overføringsverdi

I Noreg får 5 - 600 menneske kreft i bukspyttkjertelen kvart år. Krefttypen rammar både menn og kvinner, hovudsakleg middelaldrande og eldre.

Den dårlege prognosen for pasientgruppa var årsaka til at Gilja si forskingsgruppe valde kreft i bukspyttkjertelen som utgangspunkt for studien sin, ikkje fordi det var best eigna.

- Det finst andre typar kreft som ville vore betre eigna for denne studien, for eksempel kreft i lever, bryst eller prostata. Men studien har stor overføringsverdi, så metoden vil forhåpentlegvis kunne prøvast ut i behandlinga av andre krefttypar også, seier prosjektleiaren.

Forskningsarbeidet har alt resultert i eit mangfald av nasjonale og internasjonale samarbeidspartnarar og interessantar. Forskningsgruppa har mottatt støtte frå det amerikanske National Institute of Health (NIH), og forskingsmidlane skal nyttast i vidareutviklinga av teknikk og implementering i større kliniske studiar.

Eit industrielt samarbeid med GE Global Research i USA har som formål å ytterlegare forbetre og forsterke den terapeutiske sonoporasjonsbehandlinga ved

bukspyttkjertelkreft. - Vi har også samarbeid med eit norsk farmasøytisk firma med mål om å undersøke andre variantar av ultralyd og mikroboble-behandling, fortel Gilja.

- Sidan dette er verdas første kliniske studie kor sonoporasjon blir brukt til behandling av bukspyttkjertelkreft, er det behov for optimalisering av metoden i vidare studiar.

Ifølgje Gilja er ein ny studie planlagt starta til neste år, og stipendiat Ingrid Nordaas skal inkludere omlag 60 pasientar frå hausten av. I denne studien vil også anna cellegift bli nytta, og ein vil optimalisere bruken av ultralydbølgjene. Dette kan gi framtidig håp om betre helse og overleving for fleire menneske med alvorlege kreftdiagnosar.

## FAKTA

- Prosjektets navn: Ultralydassistert behandling av inoperabel kreft i bukspyttkjertelen.
- Prosjektleiaren er overlegane og professorane Odd Helge Gilja og Georg Dimcevski, Haukeland universitetssjukehus og Universitetet i Bergen.
- Cellegifta Gemcitabin blir administrert til pasientar med ulike krefttypar. Resultata frå dette prosjektet viser at kombinasjonen av ultralyd og mikroboble med Gemcitabin er trygt å administrere til pasientar med kreft i bukspyttkjertelen.
- Forskningsgruppa har mottatt støtte frå det amerikanske National Institute of Health (NIH), og forskingsmidlane skal nyttast i vidareutviklinga av teknikk og implementering i større kliniske studiar. Det er også etablert eit industrielt samarbeid med GE Global Research i USA.

#### Publikasjon

A human clinical trial using ultrasound and microbubbles to enhance gemcitabine treatment of inoperable pancreatic cancer. *Journal of Controlled Release* 243, 172-181, 2016.

# Først i verden med unikt funn i hjernen

*Tenk deg at du ved å få se på utseendet til biler skal forutse hvilke av dem som i fremtiden kommer til å bli totalvrak i en ulykke. Akkurat så umulig er oppgaven som hjerneforskere i Tromsø har tatt på seg. Svarene de nå har funnet vekker derfor stor internasjonal oppsikt.*

Tekst: Oddny J. Johnsen

Det handler om utposninger på blodårer i hjernen, såkalte aneurismer, og det å kunne forutsi hvilke av dem som er farlige og kan komme til å sprekke.

Årlig blir det ved en tilfældighet funnet en del aneurismer i hjernen hos pasienter, som følge av at stadig flere får tatt en eller annen form for røntgen av hodet sitt i form av CT- eller MR-undersøkelser.

## Opp mot 25 prosent er farlige

– Aneurismer kan være bifunn i forbindelse med at man av ulike årsaker får tatt røntgenbilder av hodet. Noen av utposningene som oppdages er store, andre små, og kan sitte på ulike steder i hjernen. De aller fleste vil kunne leve fint med et aneurisme uten å merke noe til det, og som regel gir aneurismet ingen symptomer i seg selv. Usikkerheten rundt dette med risiko er stor, men vi antar at opp mot 25 prosent av de vi oppdager er farlige, og kommer til å sprekke på et tidspunkt. Dette vil da forårsake en kraftig hjernehinneblødning i eller rundt hjernen, forklarer Jørgen Gjernes Isaksen. Han er overlege ved nevrokirurgisk avdeling på NOR-klinikken ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) i Tromsø, og har vært prosjektleder for forskningsprosjektet.

I Nord-Norge får rundt 50 pasienter denne spesielle formen for hjernehinneblødning hvert år. Dette er den tredje vanligste formen for hjerneslag i Norge, men er mer alvorlig og rammer yngre mennesker enn de to vanligere typene. Statistisk sett er det bare litt over halvparten av de som rammes som overlever blødningen. Av de som overlever er det mange som får permanente hjerneskader og funksjonsnedsettelse. Totalt rammes cirka 10 per 100 000 personer av en slik hjerneblødning hvert år.

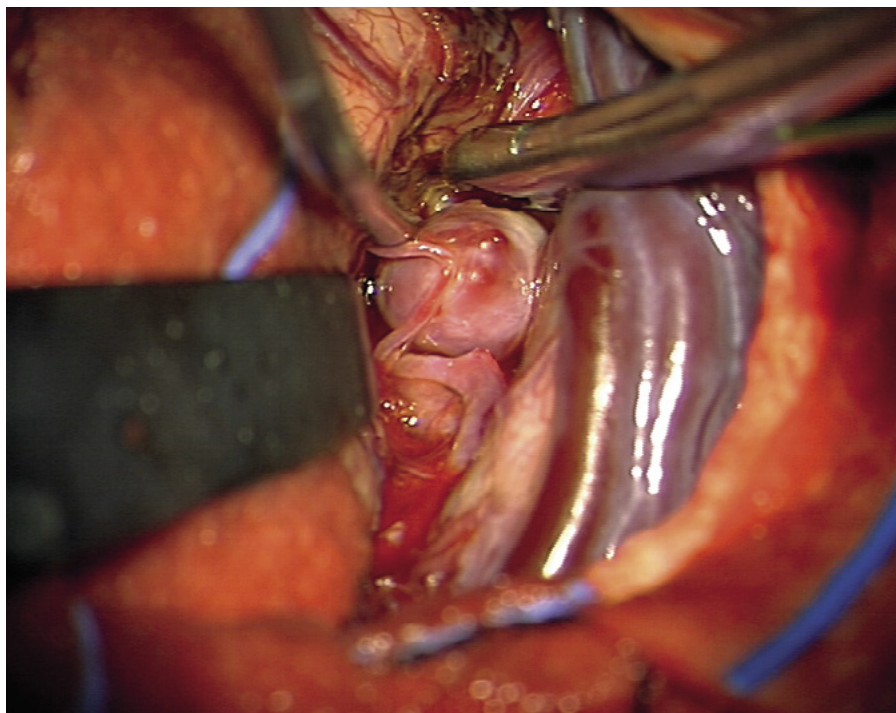
## Risikofylt behandling

Alle som får konstatert aneurisme kan ikke behandles «for sikkerhets skyld». Å skulle sikre en slik utposning er ikke bare kostbart, men også svært risikofylt. Behandlingen alene har 10-15 prosent risiko for alvorlig hjerneskade, og mellom en og to prosents dødelighet. Dilemmaet er derfor å avgjøre hvem som skal opereres og hvem som kan fortsette å leve med aneurismet. Funnene som forskerne fra Tromsø nå har gjort tyder på at man bør legge mindre vekt på retningslinjene man har gått ut fra til nå, fordi utposningen trolig endrer utseende like før den sprækker.

Til nå har man gjort seg opp sine vurderinger basert på forsøk på å rekonstruere hvordan aneurismer kan ha sett ut like før de sprakk. Det unike ved dette prosjektet er at man ved gjennomgang av data fra alle de involverte nevrokirurgi-avdelinger i Norge mellom 2003 og 2013, fant 52 tilfeller hvor man faktisk hadde bilder av aneurismet både før og etter at det sprakk.

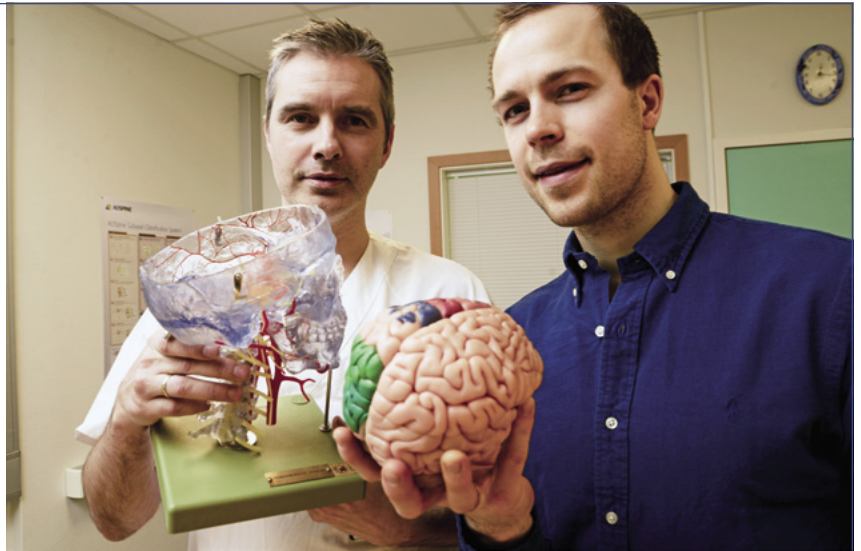
## Før- og etter-bilder

– Det funnet er unikt. Blant annet på grunn av at vi i Norge har god personoppløsing, personnummer og gode registre fant vi altså at 52 av de som fikk hjerne-



*Bilde tatt gjennom operasjonsmikroskopet. Kirurgen har dissektert seg forsiktig mellom hjernens pannelapp og tinningslapp til aneurismet, og er i ferd med å sikre dette med å sette på et metall-klips (instrumentet som fører klipset sees oppe fra høyre). Foto: UNN*

Prosjektleder Jørgen Gjernes Isaksen (tv) og forskerlinjestudent Torbjørn Skodvin ved Universitetssykehuset Nord-Norge kan presentere funn om aneurismer i hjernen som vekker internasjonal oppsikt.  
Foto: Rune Stoltz Bertinussen



hinneblødning, tidligere hadde fått MR eller CT og påvist et aneurisme som man valgte å ikke behandle. Vi sammenliknet deretter disse med hvordan aneurismet så ut etter at det sprakk, og med aneurismer hos andre pasienter hvor utposningen ikke sprakk, forklarer Isaksen.

Forskerne har ved hjelp av avansert datasimulering ved Simula Research Laboratory i Oslo kunnet se hvor og hvordan veggene i blodårene blir slitt i de ulike aneurismene, og hvilke som til slutt risikerer å sprekke. De oppdaget relativt fort også at aneurismene som sprekker gjerne har en vinkel som gjør at blodet kan strømme rett inn i utposningen.

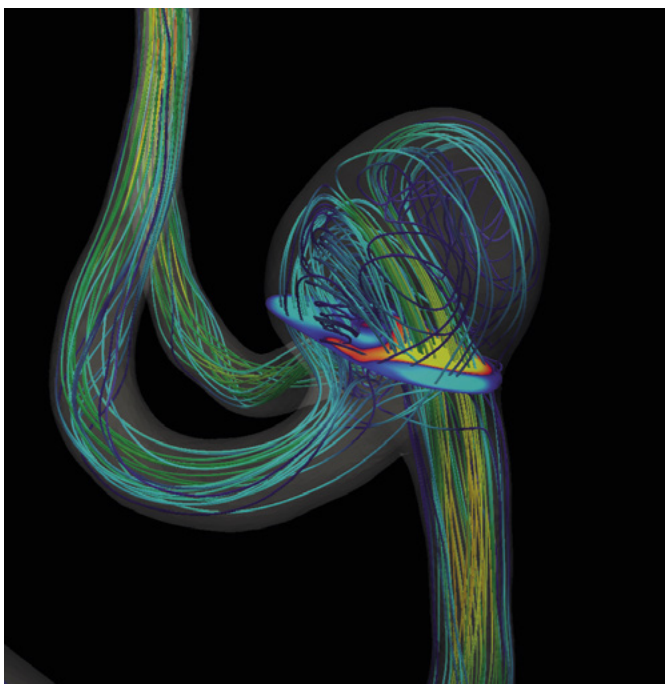
### Prisvinner

Ingen andre i verden har tidligere klart å finne fram til slike data, og funnene som presenteres fra Tromsø vekker derfor stor internasjonal oppsikt. Forskerlinjestudent ved medisnutdanningen i Tromsø, Torbjørn Skodvin, er en av de sentrale forskerne i prosjektet. Han vant den nasjonale finalen i Forsker Grand Prix 2017 for sin presentasjon av problemstillingen, og har også fått førstesiden i det anerkjente fagtidsskriftet «Stroke» med prosjektets første forskningsartikkel, hvor han var hovedforfatter.

Det man ifølge Skodvin vet om disse aneurismene er at de kan oppstå hos voksne i alle aldre, at det kan ramme

presumptivt friske folk, og mest sannsynlig ikke er medfødt. Genetikk eller «sårbarhet» i blodårer kan være en medvirkende årsak til at de oppstår. I tillegg øker risikoen ved for eksempel røyking og høyt blodtrykk.

– Disse aneurismene rammer kvinner oftere enn menn, særlig i tiden rundt og etter menopause. Risikoen for blødning er størst i 45-50-årene. Det er også litt flere i Nord-Norge som får denne hjerneblødningen enn ellers i landet, og det er en høyere forekomst i Finland. Hvorfor er ennå uklart. Her er mye å forske videre på, fastslår Skodvin.



Datasimulering av blodstrøms hastighet og -retning i et aneurisme lokalisert i delingen til en hjernearterie. Simulering og visualisering er utført av Simula Research Laboratory, Oslo.

## FAKTA

### Aneurisme i hjernen

- Prosjektet har vært ledet fra Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN), og ved siden av Jørgen G. Isaksen og Torbjørn Skodvin har Angelika Sorteberg ved nevrokirurgisk avdeling Oslo universitetssykehus et hovedansvar for denne forskning.
- Prosjektet er et samarbeid mellom alle de fire nevrokirurgiske avdelingene i Norge (Tromsø, Trondheim, Bergen og Oslo) og Simula Research Laboratory i Oslo.
- Nevroradiologene Liv-Hege Johnsen ved UNN Tromsø og Øivind Gjertsen ved OUS har analysert røntgenbilder av aneurismene.
- Prosjektet har vært finansiert av Norges forskningsråd og Helse Nord RHF.

### Publikasjoner

- Cerebral Aneurysm Morphology Before and After Rupture – Nationwide Case Series of 29 Aneurysms. Stroke. 2017;48:880-886
- Rupture prediction of intracranial aneurysms: a nationwide matched case-control study of hemodynamics at the time of diagnosis. J Neurosurg. 2017 Nov 3:1-7.

# Hjertemedisin forebygger sensskader av brystkreftbehandling

*De som overlever brystkreft har økt sjans for å få hjertesikader som følge av kreftbehandlingen. Forskning ved Akershus universitetssykehus (Ahus) har vist at dette kan forebygges ved bruk av hjertemedisin under kreftbehandlingen.*

Tekst: Anne W. Haga

Brystkreft er den vanligste kreftformen blant kvinner, men med dagens kreftbehandling er sjansen stor for å overleve diagnosen. I dag er nesten ni av ti kvinner i live fem år etter diagnosen. Dette har ført til økt interesse for hvordan det går med de overlevende og hvordan sensskader kan forebygges.

Tidligere ble det brukt høye doser med cellegift som førte til en klart økt fare for hjertesvikt. Men dagens cellegiftbehandling benytter lavere cellegiftdoser enn før.

- Da vi begynte studien var det uklart i hvilken grad moderne cellegiftbehandling kunne øke risikoen for hjertesikade, sier hjertespesialist og professor Torbjørn Omland. Han ledet studien PRADA ved Akershus universitetssykehus, som omhandler forebygging av hjertesikade hos pasienter som får brystkreftbehandling.

- Vi ønsket derfor å benytte de mest følsomme metodene som foreligger til å bedømme hjertesikaden: hjerte-MR og hjertebloodprøven troponin.

## Størst på feltet

Studien har kartlagt omfanget og alvorlighetsgraden av hjertesikade ved moderne brystkreftbehandling. I tillegg ble det undersøkt om behandling med hjertemedisiner under kreftbehandlingen kunne redusere sjansen for hjertesikader.

Forskerne undersøkte 120 tidligere friske kvinner mens de gjennomgikk brystkreftbehandling av tidlig brystkreft. Dette er så langt det største antallet deltakere i en randomisert studie av forebyggende behandling hos brystkreftpasienter.

Under kreftbehandlingen fikk 25 prosent av pasientene hjertemedisinen metoprolol og 25 prosent fikk candesartan. 25

prosent fikk begge hjertemedisinene, mens 25 prosent fikk ingen hjertemedisin (placebo).

Studien kommer med to gode nyheter for brystkreftpasienter.

## Mindre skadelig enn fryktet

Den ene gode nyheten er at risikoen for hjertesikade har vært overvurdert.

Den vanligste cellegifttypen som brukes i brystkreftbehandling heter antrasyklin. Studien viste at antrasyklin i de fleste tilfeller kun førte til et lite fall i hjertefunksjon under pågående behandling hos kvinner som tidligere er hjertefriske.

- Vår studie viser at alvorlig hjertesikade hos ellers friske brystkreftpasienter er sjelden med de cellegiftdoser som gis i dag. Får man hjertesikade, er den vanligvis mild til moderat. Det betyr at pasienter sjeldent må stoppe kreftbehandlingen på grunn av hjertesikaden, sier Omland.

Faren for fall i hjertefunksjon økte imidlertid med økende cellegiftdose. Høy cellegiftdose var forbundet med tegn på diffus arrdannelse (fibrose) i hjertet ved hjerte-MR. Cellegiftbehandling var også forbundet med økte blodprøveverdier for hjertesikade, betennelse og fibrose.

Imidlertid er det ennå uklart om den milde hjertesikaden kan være forbundet med økt risiko for hjertesvikt på lang sikt.

## Candesartan reduserte fall i hjertefunksjon

Den andre gode nyheten er at hjertesikader kan forebygges allerede under kreftbehandling.

- Studien har gitt holdepunkter for at slik hjertesikade kan reduseres og til en viss grad forebygges ved å starte hjertesvikt-

behandling parallelt med den hjertesikadelige kreftbehandlingen, sier Omland. Studien viser nemlig at ved behandlingsslutt var fallet i hjertefunksjon mindre hos pasienter som samtidig fikk hjertesviktmedisinen candesartan, men ikke hos de som fikk hjertemedisinen metoprolol.

Metoprolol reduserte imidlertid nivået av hjertemuskelproteinene troponin, som gjenspeiler graden av hjertesikade.

- Dette tyder på at metoprolol kan ha effekt på tidlige skader av cellegiften, mens candesartan har større effekt på hjertefunksjon – altså på sensskaden av kreftbehandlingen, sier Omland.

## Bidrar til samarbeid mellom fagområder

Studien er blant de største innenfor fagfeltet kardio-onkologi, forskning som ser på sammenhengen mellom kreftbehandling og hjertesikader. Feltet er nokså nytt, men interessen øker raskt.

-Vi fikk ekstremt mye oppmerksomhet. Artikkelen ble mye sitert på kort tid, og resultatene har vakt interesse verden over, sier Omland.

Den første presentasjonen av studie-resultatene førte til over 2,1 millioner treff på internett på kort tid. Omland tror økt bevissthet rundt det nye fagområdet er positivt for fremtidens kreftbehandling.

- Studien er med på å skape bevissthet og bedre samarbeid mellom to fagområder som ikke har tradisjon for å samarbeide. Et mer aktivt samarbeid mellom kreftleger og hjerteleger vil komme pasienter til gode, sier Omland.

Som resultat av studien er det opprettet en egen kardio-onkologisk poliklinikk på Ahus, som landets første.



Prosjektleder og veileder Torbjørn Omland og hans to stipendiater f.v. Siri Lagethon Heck og Geeta Gulati, har vakt stor internasjonal oppmerksomhet med funnene i PRADA-studien. Foto: André Øien

#### PRADA II

Studien videreføres med PRADA II. Den vil inkludere 300 pasienter, og forskerne vil forsøke å rekruttere flere pasienter med høyere hjertesisiko.

- I PRADA II vil vi forsøke å bekrefte resultatene i en større undersøkelse og se om det er undergrupper som har ekstra stor nytte av slik behandling.

Til PRADA II er det bevilget 20 millioner kroner fra Program for klinisk behandlingsforskning i spesialisthelsetjenesten, som finansieres via egen post på statsbudsjettet.

- Kan vi finne ut hvilke kvinner som er i risikosonen? Kan behandlingen begrenses til en undergruppe? avslutter Omland.

*Fall i hjertefunksjon (EF) ble målt ved hjerte-MR fra studiestart til studieslutt i PRADA-studien.*



#### FAKTA

- PRADA (Prevention of cArdiac Dysfunction during Adjuvant breast cancer therapy) er en randomisert, dobbeltblind og placebo-kontrollert studie som omhandler forebygging av hjerteskaade hos pasienter som får brystkreftbehandling.
- Prosjektleder: Torbjørn Omland, Akershus universitetssykehus
- Deltakere i prosjektet:
  - o Akershus universitetssykehus: PhD-stipendiater Geeta Gulati og Siri Lagethon Heck. Jürgen Geisler, Helge Røsjø, Anne H Ree, Berit Gravdehaug, Kjetil Steine og Tor-Arne Hagve.
  - o Oslo universitetssykehus: Pavel Hoffmann, Åse Bratland, Morten Fagerland og Tryggve Storås.
  - o Charité Universitetet i Berlin, Tyskland: Jeanette Schulz-Menger og Florian von Knobelsdorff-Brenkehoff
- Varighet: 2010-2016

#### Publikasjoner

- Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 21, 1 June 2016, Pages 1671–1680.

# Trøndersk urin ble internasjonalt døråpner

*I to gigantiske fryserom på Levanger oppbevares dyrebare dråper med trøndersk urin. De kan nemlig bidra til å forutsi om du står i fare for å utvikle alvorlig nyresvikt.*

Tekst: Anna Lian

Foto: Nils Helda

Helt siden middelalderen har mennesket kikket, luktet og til og smakt på urin for å se hvordan det står til med helsa. Og fortsatt er urin en viktig kilde til informasjon for forskerne, selv om metodene er blitt en god del mer vitenskapelige enn den gangen.

## Unik datakilde

På Sykehuset Levanger, Helse Nord-Trøndelag HF, sitter to av dem og forteller om oppdagelsene de har gjort. Blant annet ved hjelp av urinprøver og annen informasjon fra Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT), en av verdens største og best gjennomførte befolkningsstudier.

– Da vi startet som nyreleger for 15 år siden, var det ikke satt fokus på forebygging eller hvordan vi kan bremse utviklingen av nyresykdom. I stedet handlet det stort sett om behandling for helt ødelagte nyrer, som dialysebehandling eller transplantasjon, sier overlege Solfrid Romundstad.

Sammen med overlege og professor Stein Hallan, som til daglig er tilknyttet St. Olavs hospital og NTNU, har hun forsket på hvilke faktorer som kan øke risikoen for alvorlig nyresykdom og hvordan den kan forebygges.

## Fant ny metode for å klassifisere risiko

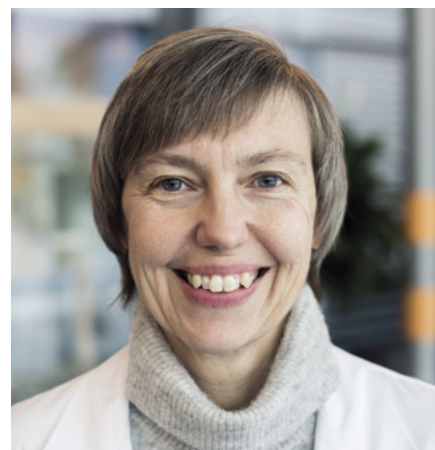
Da de to forskerne begynte å kikke nærmere på materialet fra HUNT-undersøkelsen, gjorde de flere viktige oppdagelser.

– Et av de viktigste funnene våre var at vi oppdaget at kronisk nyresykdom er svært vanlig også i Norge, med en forekomst på 11 prosent blant voksne. Men i motsetning til i USA, er det relativt få som utvikler full nyresvikt. Dette tror vi skyldes bedre forebyggende medisin i Norge, sier Hallan.

Deretter så de at risikoen for alvorlige komplikasjoner hos nyrepasienter kunne klassifiseres ved en kombinasjon av to



*– I tillegg til at vi kan forsinke utviklingen av sykdommen, kan vi også planlegge bedre for de pasientene som utvikler alvorlig nyresvikt – og som får behov for dialyse og eventuelt transplantasjon, sier forskerne.*



*Ny metode: Forskningen til nyrelegene Stein Hallan og Solfrid Romundstad har bidratt til å finne en metode som forutsier risikoen for alvorlig nyresvikt.*

prøver: En urinprøve som måler utskillelsen av proteinet albumin for å si noe om hvor aktiv sykdommen er, og en blodprøve som måler prosent nyrefunksjon for å si noe om hvor langt sykdommen har kommet. Dette prinsippet har de i samarbeid med 50 andre forskergrupper fra hele verden studert videre, og det danner grunnlaget for en ny internasjonal klassifisering av kronisk nyresykdom (KDIGO).

Et annet viktig funn var den nære sammenhengen mellom nyresykdom og utvikling av hjerte- og kar-sykdommer.

– Kronisk nyresykdom er en like stor risikofaktor for å utvikle hjerte- og kar-sykdommer som for eksempel diabetes, og albuminutskillelse i urinen er en viktig markør for hjerte-helsa, forteller Romundstad.

### Livsstilssykdom

I USA anbefales det at store pasientgrupper, inkludert alle som er over 60 år, undersøkes med tanke på nyresykdom. I Norge er vi noe mer restriktive, men alle fastleger ute i kommunene kan ta i bruk den samme metoden.

Det betyr at pasienter som står i faresonen kan få praktisk oppfølging tidlig – og dermed forebygge eller forsinke utviklingen av nyresvikt. Dette vil kunne spare både liv og penger.

– I tillegg til at vi kan forsinke utviklingen av sykdommen, kan vi også planlegge bedre for de pasientene som utvikler alvorlig nyresvikt – og som får behov for dialyse og eventuelt transplantasjon. Da kan vi sørge for at flere pasienter får riktigere henvisning til riktig tid. Det betyr færre pasienter på sykehus, noe som er av stor samfunnsmessig betydning, sier Hallan.

Selv om noen også er genetisk disponert, er dette først og fremst en livsstilssykdom. Det betyr at når det kommer til forebygging så er det de klassiske rådene som gjelder.

– Mange av sykdomstilfellene er livsstilsrelatert, og faktorer som overvekt, blodtrykk og røyking har mye å si for utviklingen, bekrefter Hallan.

### Internasjonal døråpner

Forskerne er klare på hvor avgjørende den store mengden biologisk data og annen helseinformasjon de har tilgjengelig gjennom HUNT-undersøkelsene har vært for prosjektet.

– HUNT-materialet har vært en døråpner for oss internasjonalt. At vi har så mange helseopplysninger fra en befolkning i et helt fylke, over så mange år, er helt unikt – også i verdensammenheng. Flere forskere i utlandet har også søkt om å få bruke materialet derfra i sin forskning, forteller Romundstad.

Og selv om de allerede har oppnådd mye, har ikke de to nyrelegene noen planer om å avslutte forskningen ennå.

– Det er fortsatt lite fokus på nyrer innen medisinen, men vi holder på med flere spennende forskningsprosjekter nå, sier Romundstad.

## FAKTA

- Prosjekttittel: Kronisk nyresvikt og hjerte/karsykdom
- Prosjektledere: Stein Hallan og Solfrid Romundstad
- Helseforetak/sykehus og enhet: Samarbeidsprosjekt mellom (Sykehuset Levanger) Helse Nord-Trøndelag HF, St. Olavs hospital HF, Helse Midt-Norge RHF, Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT) og Norges Teknisk- Naturvitenskapelige Universitet (NTNU). Helse Midt-Norge RHF delfinansierer forskningsprosjektene gjennom helseforetakene.
- Til sammen har 120 000 personer samtykket til at avidentifiserte helseopplysninger kan gjøres tilgjengelig for godkjente forskningsprosjekter, og nesten 80 000 har avgitt blodprøver.
- Data fra HUNT har gitt opphav til 170 doktorgrader og 1 700 vitenskapelige publikasjoner.

### Publikasjoner

- Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. JAMA, 2012.
- Long-term changes in albuminuria: underlying causes and future mortality risk in a 20-year prospective cohort. J Hypertens, 2016.

### HUNT

- Helseundersøkelsene i Nord-Trøndelag er Norges største samling av helseopplysninger om en befolkning.

# Dreper kreftceller med lys

*Et forskerteam ved Oslo universitetssykehus Radiumhospitalet er med og utvikler en metode hvor vanlig lys dreper kreftceller. Metoden fotokjemisk internalisering (PCI) er en ny måte å bekjempe kreft på, uten kirurgi, vanlig strålebehandling eller gjentatte cellegiftkurer.*

Tekst: Berit Lagaard

– Med denne metoden kan forhåpentligvis fremtidens kreftbehandling i mange tilfeller reduseres til én enkelt behandling i stedet for mange - uten operasjoner og bivirkninger, og med mindre resistensutvikling og forstyrrelser i livet for pasientene, sier forsker Kristian Berg ved Oslo universitetssykehus.

## «Selvmordsbobler»

Dagens kreftmedisiner er i stor grad giftmolekyler eller molekylære hemmere som trenger inn i kreftcellene og dreper dem. Disse har også effekt på normalceller, noe som gir mange bivirkninger. Fordi kreftmedisinene gis over lang tid, utvikler pasientene ofte resistens mot behandlingen. Biologiske legemidler som antistoff, immunotoksiner, antistoff koblet til aktive legemidler og genterapi forventes å ha bedre effekt på kreftvevet. De av disse legemidlene som er godkjent for kreftbehandling i dag virker utenfor kreftcellene, mens de som skal virke inne i cellene fungerer dårlig. Dette skyldes at medisinene ikke trenger gjennom cellemembranen, men innkapsles i og blir 'fanget' inni bobler kalt lysosomer inne i cellen (endocytose). Dermed får ikke medisinen gjort jobben sin – nemlig å drepe kreftcellen.

– Da jeg på 80-tallet forsket på såkalt fotodynamisk behandling (PDT), hvor jeg brukte fluorescerende stoffer som lignet fotosensitiserende legemidler, kunne vi se at enkelte av disse stoffene hopet seg opp i klynger inni cellene. Disse klyngene er lysosomer. Senere fant vi ut at lysosomene, når de inneholder fotosensitivt stoff, sprekker når de utsettes for kraftig lys (de begår «selvmord»). Når et lysosom som også inneholder celledrepende medisiner sprekker, drepes cellen fra innsiden, sier Berg.

## Effektivt og uten kirurgi

De fotosensitive medisinene brukt i PCI-behandling har ingen virkning dersom de ikke utsettes for lys. De har minimale bivirkninger; betydelig færre enn vanlig kreftbehandling.

Etter PCI-behandling dør kreftcellene gradvis; svulster krymper og forsvinner av seg selv i løpet av noen uker.

– Hvis vi får finjustert denne metoden slik at den blir god nok til å brukes i vanlig pasientbehandling, er det et stort fremskritt for pasientene. De slipper både operasjoner, langvarige og slitsomme cellegiftkurer, og vanlig strålebehandling.

Med denne metoden kan vi behandle pasientgrupper som tidligere hadde veldig dårlige framtidsutsikter, sier Berg.

Lyset leveres vanligvis via optiske fibre med en laser, og kan brukes til å behandle kreft uten operasjon: Laseren kan føres inn via spiserøret, ned til magesekken og til og med gallegangene, deler av lungene, via endetarmen og urinrøret. Man kan også føre fibre inn i kreftvev og bestråle operasjonsflater under operasjoner.

- Vi bruker rødt lys til denne behandlingen da rødt lys trenger godt inn i vev. Hold en lommelykt mot hånden din og se hvor effektiv det røde lyset trenger gjennom, sier Berg.

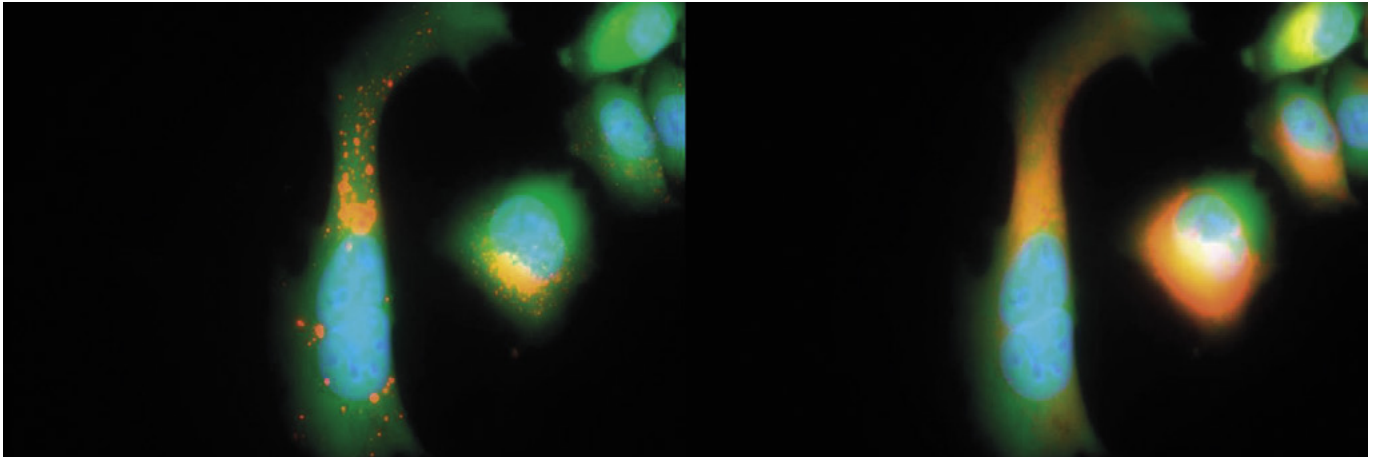
## Forsterker andre typer kreftbehandling

Berg og teamet hans har i over ti år forsket på hvilke medisiner som har best nytte av å bruke lysensitive lysosomer for å spre medisiner i kreftcellene. Og



PCI-behandling i halsen. Copyright: Scanpix / University College London

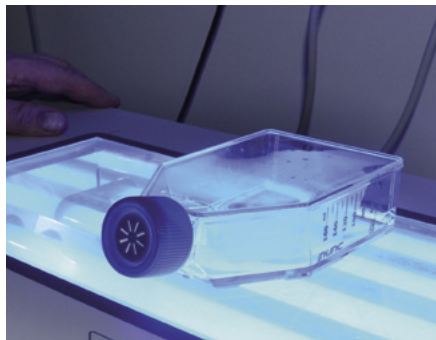




Bildet til venstre viser celler hvordan kreftmedisiner har hopet seg opp i lysosomer – bobler - inne i cellene. Disse utsettes for lys, og vi ser dem i øyeblikket da de sprekker. Til høyre ser vi døde kreftceller; lysosomene har blitt utsatt for lys, de har sprukket og medikamentene lysosomene inneholdt har fordelt seg i hele cellen. Nå får pasienten maksimal virkning av kreftmedisinen. Foto: Pål K. Selbo et al.

det de har funnet ut har overrasket. Denne metoden kan brukes som transportmiddel inn i kreftcellene for mange typer medisiner og av alle som hoper seg opp i lysosomer – for eksempel cellegift, immunotoksiner (immunterapi), gener (genterapi) og enkelte virus.

Ved Radiumhospitalet og mange andre sentre i Europa forskes det nå på PCI-behandling (fase I/II studie) for aktivering av cellegift hos gallegangskreftpasienter. Denne kreftformen er svært vanskelig å operere, og disse pasientene har dårlige framtidsutsikter. Men – siden det er mulig å føre en tynn slange opp i



Slik ser det ut når forskerne utsetter kreftcellene for kraftig lys. Foto: Berit Lagaard

galleveiene med laserlys i enden, kan svulster i galleveiene PCI-behandles. Håpet er at behandlingen - i tillegg til å fjerne kreftsvulstene - gjør at kroppen også utvikler en immunrespons mot denne typen kreftceller, som vil virke både i den aktuelle svulsten og dersom kreften har spredt seg.

– Ved å bruke PCI både til å gi cellegift og aktivere kroppens immunforsvar, kan vi både drepe nåværende kreftceller og forhåpentligvis forhindre at nye dannes. Det virker også som metoden kan benyttes til å utvikle kreftvaksiner, for å forsterke immunforsvarets motstandskraft mot at lignende svulster oppstår hos pasienten i fremtiden, sier Berg.

#### Bare solide svulster

– Denne typen eksperimentell behandling kan i dag kun brukes på solide svulster som sitter nært hudoverflaten eller andre steder vi kan komme til med en lyskilde. Metoden fungerer ikke på blodkreft, uten av vi egentlig kjenner årsaken til dette, sier Berg.

Forskning i Norge og utlandet viser at PCI-metoden kan være effektiv nok til å drepe kreftceller og svulster ved én-gangs behandling. I Storbritannia er det utført

en såkalt tidligfase-studie hvor man har behandlet kreft som kan nås med lysbehandling på overflater som kreft i hals/svelg og metastaser på eller nær huden. Denne studien viste meget lovende effekter og er nylig publisert i det anerkjente tidsskriftet Lancet Oncology.



Kristian Berg ved Oslo universitetssykehus Radiumhospitalet leder gruppen som forsker på hvordan lysbehandling kan revolusjonere måten vi behandler kreft på. Foto: Berit Lagaard

## FAKTA

- Prosjekttittel: Fotokjemisk internalisering (PCI)
- Prosjektleder: Kristian Berg, Oslo universitetssykehus HF

PCI-prosjektet forsker på hvordan man bruker lys for å forsterke virkningen av cellegift mot kreft. PCI kan også brukes ved genterapi eller immunterapi, hvor målet er at kroppen selv skal finne og drepe kreftceller.

#### Publikasjoner

Disulfonated tetraphenyl chlorin (TPCS2a)-induced photochemical internalisation of bleomycin in patients with solid malignancies: a phase 1, dose-escalation, first-in-man trial. Lancet Oncology, 2016 (17:1217-1229).

# Livet etter et slag i ung alder

*Et slag kan endre livet totalt. For en mor i 30-årene vil et hjerneslag kunne påvirke alt fra jobbkarriere til lekselesing med barna. NOR-SYS-studien har som formål å gjøre livet hennes best mulig.*

Tekst: Marte Ingeborg Stangenes

Foto: Katrine Sunde

- Forskningsprosjektene har som mål å kartlegge årsakene til at unge mennesker rammes av hjerneinfarkt. Årsaker til hjerneinfarkt er mangfoldige og skadene etter et infarkt kan være sammensatte. Behandlingen av slagpasienter krever godt samarbeid mellom mange medisinske felt, men hovedfokus er på hjerne og hjerte, sier Ulrike Waje-Andreassen, professor i nevrologi og overlege ved Nevrologisk avdeling, Helse Bergen, leder NOR-SYS, Norwegian Stroke in the Young Studies.

Tidligere europeiske langtidsstudier viste høy dødelighet, stor forekomst av gjentatte hjerneslag, hjerte- og karsykdom, hukommelsesproblemer, og trøtthet blant mennesker under 50 år som hadde hatt et hjerneslag, sammenlignet med deres jevnaldrende.

Økt kunnskap om de slagrammede familier og deres risikofaktorer vil bidra til å bedre behandlingen av disse pasientene.

Tilpasset behandling må iverksettes så tidlig som mulig for å redusere fare for tidlig død, kognitiv svikt og redusert livskvalitet.

## Undersøker pasienter og pårørende

NOR-SYS I inkluderer deltakernes foreldre, barn og partnere. Pasienter, partnere, og deres voksne barn får arteriene sine undersøkt med ultralyd. Slik har forskerne fått tilgang til to generasjoners blodårer, men også en oversikt over pasient og pårørendes risikofaktorer og livsstil. I dag er høyt blodtrykk, overvekt og inaktivitet de største risikofaktorene for å utvikle hjerneinfarkt. Studien har, blant annet, avdekket at mange unge slagrammede lever med høyt blodtrykk uten å være klar over det.

De pårørendes deltakelse gir forskerne bedre kunnskap, og det bidrar også til at det er lettere for pasientene å endre livsstil og å akseptere medisinsk behandling. Familiemedlemmene får felles informasjon og forhåpentligvis felles forståelse for hvordan man minsker risikoen mest mulig.

Kombinert med individuell oppfølging vil dette trolig bidra til at pasienter fungerer bedre og lengre i både profesjonelle og sosiale sammenhenger.

NOR-SYS-studien er nå inne i en fem års oppfølgingsperiode.

## «Usynlige» konsekvenser

Flertallet av unge slagpasienter er etter kort tid oppegående og selvhjulpne, men i NOR-SYS I fant man at noen likevel sliter med dårlig syn, hørsel, hukommelse og språk.

Disse konsekvensene blir ofte oversett fordi slagpasienten tilsynelatende fungerer som før.

I arbeidet med NOR-SYS I kom det frem at konsekvensene, for noen av slag

pasientene, ikke viser seg før de er tilbake i jobb. Spesielt de med ekstra krevende jobber opplever at ting ikke går like fort og bra som tidligere. De sliter med dårlig konsentrasjon og hukommelse og mindre energi. Om disse problemene ikke fanges opp, kan det føre til utvikling av angst og depresjon. Tidlig og standardisert testing, samt god oppfølging, er derfor svært viktig for denne pasientgruppen.

En selvstendig næringsdrivende mann rammes av slag. Etter få dager med restitusjon har han tilsynelatende ikke problemer med å snakke. MR av hjernen viser likevel skader i språkregionen. En logoped gjør en klinisk vurdering av pasienten, og konkluderer med at han lider av lett afasi.

Mannen fungerer stort sett bra, men sliter med å lese og forstå dokumenter som han tidligere håndterte uten problemer. Han misforstår kontrakter på grunn av språkvanskene, og går på store økonomiske tap.

Kunnskap om slike «usynlige» konsekvenser etter hjerneslag øker forståelsen for hvorfor noen pasienter sliter med å komme tilbake sosialt og i arbeidslivet.

NOR-SYS II følger pasienter i et år for å avdekke mer av de «usynlige» konsekvensene, slik at slagpasienter i fremtiden kan få mer målrettet hjelp på et tidlig tidspunkt.

Pasientene blir testet standardisert, nettopp fordi disse problemene ikke kan fanges opp på andre måter. Det som er god nok oppfølging av pensjonister er ikke nødvendigvis godt nok for slagrammede som skal tilbake i arbeid.



Prosjektleder:  
Overlege Ulrike Waje-Andreassen.



*Bildeundersøkelse. Nevroradiolog, Gesche F. Neckelmann, analyserer bilder av slagpasientene.*

NOR-SYS gruppen er representert ved nevrologer, nevro-radiolog, studiesykepleiere, sosiolog, logoped, ergoterapeut, fysioterapeut, nevro-psykolog, hjerteleger, ØNH-spesialist, audiograf, øyeleger, kolleger fra rehabiliteringsmedisin og bio-statistikker.

### Dagens samfunn er spesielt krevende for slagrammede

Waje-Andreassen mener at dagens samfunn er spesielt krevende for de unge som rammes av hjerneslag. Det er blant annet fordi jobbsituasjonen er en helt annen enn tidligere, med mye flerfunksjonsarbeid, som for eksempel kombinert kunde- og kontorarbeid. Åpne kontorlandskap er godt egnet til å skille velfungerende hjerner fra hjerner som er redusert av skade. Presset i dagens arbeidsliv er høyt, og det er spesielt utfordrende for slagpasienter som også har omsorg for mindreårige barn og eventuelt syke foreldre. Rundt 90 prosent av de unge pasientene vurderes som bare lettere rammet etter et hjerneinfarkt. I realiteten kommer bare halvparten seg tilbake i full jobb. Med NOR-SYS I og NOR-SYS II, håper Waje-Andreassen at disse tallene kan endres til det bedre. Unge hjerner som ikke fungerer koster samfunnet dyrt, sier hun.



*Ekkofritt rom. Audiograf, Alexander Jenssen, i rommet der hørselen til de slagrammede testes.*

## FAKTA

### NOR-SYS I

Varighet: 2010-2015, med oppfølging av hver pasient i totalt 15 år.

Deltakere: 385 pasienter i alderen 15-60 år som har hatt akutt hjerneinfarkt, 262 pasientpartnere, 428 pasientbarn og 906 pasient- og partnerforeldre.

### NOR-SYS II

Varighet: 2016-2021, med oppfølging av hver pasient i ett år.

Deltakere: Pasienter i alderen 15-49 år som har hatt akutt hjerneinfarkt.

Prosjektene er basert på samarbeid mellom nevrologer, nevrordiologer, hjertespesialister, øyespesialister, øre-nese-hals-spesialister, fysioterapeuter, ergoterapeuter, logoped og rehabiliteringsmedisin i på Haukeland universitetssykehus.

Prosjektleder er Ulrike Waje-Andreassen, overlege, Senter for nevrovaskulære sykdommer ved Nevrologisk avdeling, Helse Bergen, og professor i nevrologi, Institutt for biologisk og medisinsk psykologi ved Universitetet i Bergen.

NOR-SYS I og NOR-SYS II har hittil resultert i ti publikasjoner i medisinskvitenskapelige tidsskrift.

### Publikasjoner

- Atherosclerosis in Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment Subtypes among Young and Middle-Aged Stroke Patients: The Norwegian Stroke in the Young Study. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 2016;25:825-30.
- Early vascular aging in young and middle-aged ischemic stroke patients. *PLoS One*, 2014 Nov18;9:e112814.

# HoloViz

## - fra 2D til 3D

*HoloViz er prosjektet som gjør at kirurgene kan planlegge kompliserte operasjoner ved hjelp av hologrammer.*

Tekst: Hedda Holth

Foto: Hanne Kristine Fjellheim

Det hele begynte med at Rahul Kumar, postdoktor ved Intervensjonssenteret (IVS) ved Oslo universitetssykehus, så en annonse for Microsofts HoloLens på nettet, noen såkalte mixed reality smartbriller. Dette ble han veldig fascinert av og tenkte at HoloLens kunne ha mange nyttige bruksområder innen helse. Men brillene var ikke mulige å få tak i.

Ett år senere, i 2016, tok konsulent-selskapet Sopra Steria kontakt med Ole Jakob Elle, leder av seksjon for medisinsk kybernetikk og bildebehandling ved IVS, og fortalte at de hadde fått tak i HoloLens-teknologien. De ønsket å bygge kompetanse på området og lurte på om Elle kjente til noe som kunne egne seg. Han fant ut at levermodellene de hadde jobbet med trolig ville det. Hele prosjektet ga dem et forsprang på det å jobbe med denne teknologien. Fire utviklere og en prosjektleder fra Sopra Steria satt på IVS i et halvt år og jobbet gratis med leverprosjektet.

- HoloLens er en teknologi med en sjelden wow-faktor innenfor helse. Vi har hatt flere ulike prosjekter på IVS, finansiert fra både Helse Sør-Øst RHF og EU som har ledet frem til den anatomiske 3D-modellen som vi nå visualiserer i HoloLens, forteller Ole Jakob Elle.

- Vi skjønnte ikke hva vi manglet før vi så det i dette prosjektet. En stor takk til Sopra Steria for å ta med seg HoloLens til oss og tenke på oss fra begynnelsen, sier Kumar. - Det er det tverrfaglige samarbeidet som gjør at dette fungerer så bra.

- Vi har hatt et veldig godt samarbeid med Sopra Steria. De ønsket å bygge kompetanse på området og det har vært stor egeninnsats fra dem, forteller Elle. Henrik Brun, barnekardiolog, og Gry Dahle, thoraxkirurg, er to av klinikerne som har jobbet mye med dette prosjektet.

### Barnehjarter

- Prosjektet knyttet til barnehjertekirurgi startet med 3D-print som en metode for å lage ekte 3D-kart av hjertene til barn med kompliserte medfødte hjertefeil. Modellene brukes til å planlegge vanskelige reparasjoner av hjerter som har store feil ved fødsel. Hologrammene er en ny måte å visualisere de samme hjertemodellene på som byr på en del fordeler, spesielt når det gjelder produksjonstid, deling og interaksjon. Vi bruker dem i møter der vi diskuterer strategi for tilgang til og reparasjon av hjertefeil hos barn. Vi har eksempler på barn der modellene har betydd mye for kirurgens valg av fremgangsmåte og gitt en økt sikkerhet i valgsituasjon for kirurgen, og dermed økt trygghet for pasienten. Det kan tyde på at de setter oss i stand til å gjøre veldig avansert kirurgi på en tryggere måte, sier Henrik Brun.

- Hologrammene kan håndteres med sterile hansker på. Dette gjør det



Fire leger og et hologram: fire leger studerer et hologram av et hjerte ved hjelp av HoloLens-brillene.

*Teamet HoloViz: (F.v.) Bjørn Edwin, Andre Amundsen, Henrik Brun, Ole Jakob Elle, Rahul Kumar, Kingsley Dankwah, Rafael Palomar, Christopher Tannum, Inge Henriksen, Gunnar Mørne, John Berland og Jørn Skaarås (ikke til stede da bildet ble tatt).*



attraktivt å utvikle løsningen videre for bruk også i intervensjonslaboratoriet der man gjør implantasjoner i hjertet gjennom katetre via blodårene, guidet av røntgengjennomlysning. En holografisk modell kan henge over pasienten og brukes av operatøren under prosedyren som et tilleggskart. Tenker man videre kan det være aktuelt å tracke instrumenter, så vi kan se selve prosedyren i hologrammet realtime.

- Vi jobber også med å utvikle virtuell kirurgi på hologrammene slik at kirurgen kan gjøre prosedyren på pasientens hologramhjerte før selve prosedyren, og skreddersy løsninger og implantater som pasienten skal ha, forklarer Henrik Brun.

### Hjerteklaffer

- Prosjektet knyttet til voksehjerte bygger på samme teknikk som for barnehjerte. Spesielt i planleggingen av operasjoner hos pasienter med unormal anatomi, som er operert tidligere og ved kateterklaffteknikk kan dette få en viktig rolle. Man kan på forhånd gjøre målinger og simulere implantasjon av hjerteklaffer. Fra 2009 har vi satt inn kateterbasert klaff i aortaklaffen, og det er nå tilgjengelig flere ulike klaffer med ulike egenskaper. Simulering av klaffeinnsettelse med holografi hjelper å finne den best egnede klaffen, man simulerer innsettning av klaff i pasientens hjerte på forhånd, forklarer Gry Dahle.

- Fra 2015 har vi satt inn kunstig klaff i mitralklaffen, via hjertespiessen uten bruk av hjertelungemaskin. Det er viktig å finne riktig størrelse på klaffen og se at den ikke stenger av for blodstrømmen gjennom aortaklaffen. Vi beregner vinkler for dette og ved holografisimulering av implantert klaff ser vi dette veldig godt. Vi har tidligere benyttet CT-rekonstruksjon for dette og senere 3D-printing, men det er tidkrevende og vanskelig å gjøre om på en printet modell.

### Lever

Bjørn Edwin, som jobbet med levermodellene, hadde egentlig lenge ønsket seg hologrammer å jobbe med, så for han passet dette perfekt. - Det gir bedre dybdeinformasjon om det vi ser. Det gjør planlegging av kirurgi enklere fordi kirurgene får mer eksakt informasjon med 3D og hologrammer, sier han, og legger til at lever- og hjerteprojektene jobber på samme måte med planlegging og navigering.

### Veien videre

IVS har fått forskningsmidler fra Helse Sør-Øst RHF til HoloViz-prosjektet. - Det har vært helt avgjørende for at vi har kunnet jobbe med det vi gjør, sier Elle. Første tanke med HoloLens og 3D-modellene var å bruke det til å planlegge operasjoner. I dag lager de en hel 3D-forestilling. - Du kan lage den faktiske modellen der alle ser det samme. Eksempelvis kan flere kirurger sitte og planlegge en operasjon av et barnehjerte gjennom denne teknologien. Alle ser det samme og kan vri og vende på organet og se alt, for så å planlegge en komplisert operasjon i detalj, forklarer Elle.

For videreutvikling er det nyttig å få bredt teknologien ut i nye disipliner, og flere fagmiljøer har begynt å se på den. HoloCare er utvidelsen og videreføringen av prosjektet. I et konsortium med Akershus universitetssykehus, Sunnaas sykehus og Sykehuset Østfold har IVS og Sopra Steria en felles ressurs plassert på Intervensjonscenteret for en videreføring av prosjektet. Prosjektet HoloCare bygger på kunnskapen fra de tidligere prosjektene med HoloLens og videreutvikler dem. Dette er åpent for andre som vil være med.



*Ole Jakob Elle og Bjørn Edwin demonstrerer bruk av HoloLens-brillene med et hologram av en lever.*

## FAKTA

- Kort om prosjektet: Å gjøre medisinske bilder til hologrammer for å gjøre det lettere for kirurger å planlegge kompliserte operasjoner. Prosjektet startet opp i januar 2017 med lever, barnehjerte og hjerteventiler.
- Prosjektledere: Ole Jakob Elle og Rahul Kumar, Intervensjonscenteret, Oslo universitetssykehus HF
- Samarbeidspartnere: Sopra Steria, leverkirurg Bjørn Edwin, barnekardiolog Henrik Brun, thoraxkirurg Gry Dahle, og barnehjertekirurg Sigurd Birkeland.
- Prosjektet vant Microsoft 2017 Global Health Innovation Award, Computerworlds E-helsepris 2017, samt 2.plass i Inven2s Idépris 2017.

# Nyfødte kan ta skade av for mye antibiotika

*Hvis nyfødte utsettes for langvarig antibiotikabruk, kan de få svakere immunforsvar, økt sykelighet og økt fare for antibiotikaresistens. Start antibiotikabehandling sjeldnere og stopp forttere, anbefaler forskere i Tromsø.*

Tekst: Oddny J. Johnsen

Foto: Rune Stoltz Bertinussen

Vesle Emilie og andre nyfødte skal selvsagt få det som er nødvendig av medisin for å bekjempe infeksjoner, men forskerteamet ved nyfødtavdelingen til Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) i Tromsø er opptatt av at nyfødte ikke skal få mer antibiotika enn absolutt nødvendig.

– Vi har gjennom dette forskningsprosjektet vist at antibiotika har åpenbare negative effekter, og at man trolig behandler norske nyfødte barn for lenge, sier overlege Claus Klingenberg. Han er prosjektleder for forskningen, og har vært veileder for ph.d.-studentene Eirin Esaiassen og Jon Widding Fjalstad som har levert doktorgrad og publisert flere artikler i dette prosjektet.

## Nedsatt immunforsvar

– Antibiotika er livreddende for de som trenger det, men kan ha alvorlige bivirkninger for de som ikke har behov for det. Målet er å optimalisere den behandlingen som gis, sier Klingenberg. En bivirkning av antibiotikabehandling er at den kan forstyrre babyens utvikling av tarmflora, og dermed dannelsen av eget immunforsvar. Samtidig som det kan oppstå økt forekomst av antibiotikaresistente bakterier i tarmen.

– Dette kan føre til at barna blir mer syke i tidlige leveår, sier Klingenberg.

Forskerne har derfor også sett på en slags motvekt til antibiotika: Hvordan behandling med probiotika, snille levende bakterier, kan hjelpe nyfødte til å få en «kickstart» på eget immunforsvar. Ikke minst hvis antibiotika står i fare for å hindre den prosessen.

## Legen får alarm

På bakgrunn av det de har publisert, er det blitt innført et kontrollsystem i det norske nyfødtmedisinregisteret. Leger som har gitt sine små pasienter antibiotika i flere dager, får en liten «advarsel». De må da gi en begrunnelse om årsak til behandlingen og eventuelt hvorfor den skal fortsette. Slik bevisstgjøres legene enda mer på å ikke gi antibiotika lenger enn nødvendig.

Norske barneleger er allerede blant de mest restriktive i verden på å gi antibiotikabehandling til nyfødte. Likevel fant Tromsø-forskerne at 2,3 prosent av alle terminfødte barn i Norge, totalt 3 964 barn over en treårsperiode, fikk antibiotika i løpet av sin første leveuke. Bare 0,05 prosent av alle terminfødte, det vil si 1 av 44 som startet med antibiotika, fikk imidlertid påvist en bekreftet bakteriell alvorlig infeksjon. I denne registerstudien var dødeligheten ved infeksjon (sepsis) meget lav.

– Vi så også at ved mistenkt, men ikke bekreftet infeksjon, foregikk behandlingen trolig lenger enn den burde, forteller Fjalstad.

Normalt tar det 36–48 timer å dyrke fram en prøve for å finne ut om barnet har en alvorlig infeksjon eller ikke. Selv om man ikke fant bakterier i barnets blod ved dyrkning, og man mente at barnet ikke hadde infeksjon, fikk terminfødte barn i gjennomsnitt fire døgn med antibiotika før man stoppet behandlingen. Mange barn fikk også antibiotikabehandling på «mistanke om infeksjon», men der man trolig også kunne redusert behandlingens lengden.

I den norske registerstudien som undersøkte alle barn født til termin var det kun fem per 10 000 barn som hadde alvorlig sepsis (blodforgiftning). Et av disse barna døde.



*For tidlig fødte Emilie trenger omsorg og kos ved siden av spesialisert medisinsk behandling. Legene rundt henne vet at de skal være restriktive med antibiotika for å unngå at hun får problemer med eget immunforsvar når hun vokser opp.*



*Emilie er et av barna ved nyfødtavdelingen til UNN Tromsø som kan nyte godt av forskningen til Eirin Esaiassen, Jon Widding Fjalstad og prosjektleder Claus Klingenberg (i midten).*

### Vanskelig og sårbar gruppe

Klingenberg understreker at det er en grunn til at antibiotika blir mye brukt. Nyfødte barn er en svært spesiell pasientgruppe, som er utfordrende å diagnostisere og behandle. De er sårbare, og omtales gjerne som små «bomber» fordi de fort kan bli veldig syke.

Derfor er legene raskt ute med å gi antibiotika ved mistanke om for eksempel sepsis, men for mange leger er det lettere å fortsette en igangsatt behandling enn å aktivt stoppe den. Den holdningen må endres.

For spesielt blant de barna som er født for tidlig, påviser forskerne at det er økt risiko for alvorlig tarmbetennelse og død ved langvarig «unødig» antibiotika-behandling.

– Våre systematiske litteraturstudier viser også at behandling med bredspektret antibiotika ga økt risiko for soppsepsis og økt forekomst av resistente bakterier i avføringen sammenlignet med barn som fikk smalspektret antibiotika. I den norske multisenter Preterm Infant Gut (PINGU) studien har vi med svært moderne analyser av avføringsprøver fra for tidlig fødte barn, funnet at barn som får bredspektret antibiotika har økt forekomst av gener som koder for antibiotikaresistens i avføringen, sier Klingenberg. De har også funnet holdepunkter for at probiotika kan virke beskyttende på utvikling av antibiotikaresistens.

### Probiotika som hjelp?

For tidlig fødte har i utgangspunktet en forsinket etablering av såkalte snille tarmbakterier i tarmfloraen sin. Prosjektet har derfor også sett på om det

å tilføre probiotika, snille bakterier som har helsebringende effekt, kan hjelpe de små i gang med tarmfloraproduksjonen.

– En rekke store internasjonale studier viser at probiotika reduserer faren for tarmbetennelse, en tilstand som medfører høy dødelighet og sykkelighet hos for tidlig fødte barn. Det gjenstår mye forskning her. Blant annet det å finne ut mer om hvilken type probiotika som egner seg best for disse små og hvordan de virker, sier Eirin Esaiassen.

I PINGU-studien har man samlet inn avføringsprøver fra barna fram til ett års alder. Forskerteamet ved UNN ønsker å følge med på utviklingen av snille tarmbakterier hos disse barna, og selvsagt på om de fortsatt har resistente bakterier eller gener som koder for resistens i avføringen sin når de vokser til.

## FAKTA

- Prosjektet «Antibiotikabehandling av nyfødte – hvor mye brukes og hva er uheldige konsekvenser av overforbruk?»
- Prosjektleder Claus Klingenberg. Ph.d.-studentene Eirin Esaiassen og Jon Fjalstad. Forsker Pauline Cavanagh og forskningsgruppelider professor Trond Flægstad.
- Lokal samarbeidspartner: Professor Gunnars Skov Simonsen, mikrobiologisk avdeling, UNN
- Øvrige samarbeidspartnere: Arild Rønnestad, Rikshospitalet, Ragnhild Støen, St. Olavs hospital, Siren Rettedal, Stavanger Universitetssykehus, Tanja Pedersen, Haukeland Universitetssykehus, Britt Nakstad, Akershus universitetssykehus, Jannicke Andresen, Ullevål sykehus og John van den Anker, Washington, USA.
- Ved hjelp av nasjonale register er bruken av antibiotika på nyfødte kartlagt. Prosjektgruppen har samlet tilgjengelig litteratur om uheldige effekter av antibiotikabehandling av nyfødte, og de har samlet inn og analysert avføringsprøver fra for tidlig fødte barn.

### Publikasjoner

- Early onset sepsis and antibiotic exposure in term infants: a nationwide population-based study in Norway. *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35:1-6.
- Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes - a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Antimicrob Chemotherapy* 2017; 72:1858-1870.

# Betennelsesdempende medisiner med god effekt på hjerteinfarkt

*Hva får du når tre innovative forskere vil finne en ny medisinsk behandling for hjerteinfarkt? Et spennende resultat etter utprøving av et betennelsesdempende preparat – brukt på hjerteinfarkt!*

Tekst: A. Stella Kyed Johnsen

De kommer fra tre ulike fagdisipliner innen medisinen – og nettopp dette fremhever de selv som essensielt for suksessen med forskningen. Lars Gullestad er hjertemedisiner og Pål Aukrust arbeider innen infeksjonsmedisin, immunologi og laboratorieforskning. Bjørn Bendz er invasiv kardiolog med bakgrunn i koagulasjon og forskning på trombose (blodpropp). Sammen har de ledet en viktig studie som viser at betennelsesdempende medisiner ser ut til å ha god effekt ved hjerteinfarkt.

## Hva har betennelser med hjerteinfarkt å gjøre?

Hvert år får cirka 13 000 personer i Norge hjerteinfarkt. Et hjerteinfarkt oppstår når blodforsyningen til deler av hjertet forstyrres. Påfølgende oksygenmangel gir skade og mulig død av hjertemusklatur.

Det har lenge vært kjent at aterosklerose (åreforkalkning) er en betennelsessykdom. Prosessen starter med fortykkelser i enkelte områder av åreveggen, kalt plakker. Når plakket sprekker og gir hjerteinfarkt eller hjerneslag er karveggen ofte ekstra betent. Selve infarktutøser også en

betennelsesreaksjon i hjertemuskulaturen som er nødvendig for normal tilheling.

– Dersom betennelsesreaksjonen skyter over mål eller varer for lenge kan den imidlertid føre til redusert hjertefunksjon, forklarer Gullestad.

Dette er bakgrunnen for at Gullestad, Aukrust og Bendz ville se om hjerteinfarkt kunne behandles med betennelsesdempende medisiner.

– Medisinen kunne dempe betennelsen i det ustabile plakket og dessuten motvirke skadelige effekter av betennelse på hjertemuskulaturen og slik hindre at betennelsen «skyter spurv med kanoner».

## Den spede begynnelsen

Det starter på Rikshospitalet i 1996. Etter en periode som postdoc. ved universitetet i Stanford har Lars Gullestad returnert til Rikshospitalet i Norge. Ved Stanford har han vært kliniker med dypdykk i basalforskningen og erfart betydningen av samarbeid mellom nettopp klinikk og basalforskning. Han har sett at det

er umulig å løse de store utfordringene i egne kliniske fag uten å få med seg framskrittene som skjer innen molekylærbiologi, immunologi og genetik.

Nå leter Gullestad etter mulige samarbeidspartnere. I korridoren på Rikshospitalet blir han kjent med Pål Aukrust som både er kliniker og laboratorieforsker. Dette blir starten på et samarbeid på tvers av vanlige faggrenser mellom Kardiologisk avdeling, Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonsmedisin og Institutt for indremedisinsk forskning.

Senere kommer Bjørn Bendz til med sin kompetanse innen invasiv kardiologi, kateterbaserte prosedyrer (blant annet utblokkning) på for eksempel kransårer og hjerteklaffer. Bendz erfarer framskrittene innen «oppstaking» av trange årer, men savner en metode for å angripe betennelsen som ofte blir forbigående verre rett etter at blodåren er åpnet.

## Medisin for det ene blir medisin for det andre

– Det er cirka 20 år siden vi begynte å blokke ut blodårer. Hele verden er på utkikk etter nye intervensjoner ved åreforkalkning, forklarer Gullestad.

Det å utvikle et nytt preparat er både tidkrevende og dyrt. Men å lete etter mulige virkninger ved eksisterende preparater som brukes ved andre sykdommer er en mulighet.

Forskerne vil finne ut om et eksisterende preparat som brukes ved betennelsestilstander kan ha effekt ved hjerteinfarkt. De lander på et medikament som hemmer betennelse, molekylet interleukin-6, og som blant annet brukes i behandling av leddgikt. Kan denne medisinen redusere betennelsesreaksjonen uten å hemme normal tilheling?



Kan et betennelsesdempende preparat ha effekt ved hjerteinfarkt?  
Illustrasjonsfoto: Shutterstock





*Tre innovative forskere har fått et spennende resultat etter utprøving av et betennelsesdempende preparat brukt på hjerteinfarkt. Fra venstre: Bjørn Bendz, Lars Gullestad og Pål Aukrust. Foto: A. Stella Kyed Johnsen*

### Trinn en, trinn to og trinn tre

Og her starter arbeidet. Kunne en enkelt dose betennelsesdempende medisin endre prognosen til pasientene som deltok i studien?

I den første studien deltok 115 pasienter med hjerteinfarkt (type NSTEMI). Ved ankomst, før eventuelt «oppsteking» av trange blodårer (PCI), fikk pasientene enten engangsdose av Tocilizumab (betennelsesdempende medisin) eller placebo. Det forskerne observerte ga grunn til optimisme.

– Vi sjekket resultatet etter tre dager og senere etter seks måneder. Tocilizumab reduserte betennelsesreaksjonen med 50 prosent de neste tre dagene. Videre førte dette til redusert infarktstørrelse. Samtidig ga ikke medisinen noen sikre bivirkninger. Funnet er så langt lovende og åpner for en helt ny tilnærming til

tilstanden, men må bekreftes i en større studie. Vi må se om behandlingen reduserer forekomsten av hjertesvikt og bedrer overlevelsen til pasientene, forklarer Gullestad.

Forskerne er allerede i gang med trinn to i arbeidet. De har startet en ny randomisert, placebokontrollert studie for å se om Tocilizumab kan redusere infarktstørrelsen ved en annen type hjerteinfarkt (STEMI; «blålys-hjerteinfarkt») der skaden på hjertemuskulaturen er større.

Trinn tre i studien blir å finne ut om medisinen påvirker langtidsprognosen hos pasientene med hjerteinfarkt, både de halvakutte og de hyperakutte.

**Tygger på karamellen en dag eller to**  
Artikkelen om betennelsesdempende medisiner til bruk ved hjerteinfarkt høstet pris for fremragende forskningsartikkel fra Oslo universitetssykehus i 2017.

I tillegg fikk Gullestad tildelt Nasjonalforeningens hjerteforskningspris.

Men priser dveler ikke forskerne ved.

– Det blir som med idrettsgutta. Vi tar ikke av og feirer. Vi tygger på karamellen en dag og blir inspirert til å gå videre, sier de samstemt.

Gullestad presiserer at forskningen ikke er drevet av enkeltpersoner, men av forskningsmiljøer.

– Det tverrfaglige samarbeidet mellom kardiologi og immunologi, mellom klinisk forskning og basal forskning og innen molekylærbiologi og inflammasjon er unikt. – Det at forskningen gir resultater som kanskje vil endre praksis i medisinen er en viktig drivkraft. Får vi til noe som endrer overlevelsen er det virkelig flott, avrunder Gullestad sammen med sine to forskerkolleger.

## FAKTA

### Forskerne

Lars Gullestad, professor i kardiologi ved Universitetet i Oslo og overlege ved kardiologisk avdeling, Hjerte-, lunge- og karklinikken, Oslo universitetssykehus.

Pål Aukrust, professor ved Institutt for indremedisinsk forskning og seksjonsleder ved Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonssykdommer, klinikk for kirurgi, inflammasjonsmedisin og transplantasjon

Bjørn Bendz, Seksjonsoverlege ved Kardiologisk avdeling, diagnostikk og behandling ved hjerte-, lunge- og karklinikken og førsteamanuensis ved Universitetet i Oslo.

### Publikasjoner

Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-STelevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *European Heart Journal*. 2016 Aug 7;37(30):2406-13.

### Hypotesen

Kan det betennelsesdempende medikamentet Tocilizumab, en potent blokker av det pro-inflammatoriske cytokinet interleukin (IL)-6, og som brukes blant annet ved leddgikt, være gunstig ved hjerteinfarkt både for å stabilisere det aterosklerotiske plakket som utløste selve infarkt og for å begrense skaden på hjertemuskulaturen, som følge av infarkt.

Studien var forskerinitiert og hadde til å begynne med ikke økonomisk støtte fra legemiddelindustrien. Den ble blant annet finansiert med midler fra Helse Sør-Øst RHF.

Brukermedvirkning: samtaler både med brukerrepresentanter fra Oslo universitetssykehus og Landsforeningen for hjerte- og lungesyke.

Studien var et samarbeidprosjekt mellom de to kardiologiske avdelingene ved Oslo universitetssykehus Rikshospitalet og St. Olav hospital - og varte fra august 2011 til november 2013.

# I mål med mottaksklinikken

*Det er snart ti år siden man på Haukeland universitetssjukehus begynte å jobbe med et konsept som fundamentalt har endret hvordan sykehuset tar imot «øyeblikkelig hjelp-pasienter». Endringen får også store konsekvenser for driften i resten av sykehuset.*

Tekst: Anette Hellstrøm

Foto: Katrine Sunde / Øystein Fykse

I 2016 kom det 36 000 pasienter til Haukeland for å få øyeblikkelig hjelp. Det betyr rundt 100–120 pasienter hver dag. Dette tallet øker med rundt tusen pasienter hvert år, og i 2025 regner man med at det somatiske akuttmottaket skal ta imot 45 000 akuttpasienter.

– Måten vi drev på fram til 2015 hadde passert grensen for hva bygningsmassen og organisasjonen kunne tåle. Kapasiteten var allerede sprenget og prognosene for økning i tilstrømning av pasienter pekte stadig oppover. Vi var nødt til å gjøre store endringer, forklarer spesialrådgiver i seksjon for helsetjenesteutvikling og leder for prosjekt mottaksmodellen, Johannes Kolnes.

– Det er nesten ikke noe mer alvorlig man kan røre ved på et sykehus, enn mottaksstrømmen av akuttpasienter. Dette er kanskje den største endringen i pasientflyten vi har gjort på sykehuset på mange år. Jeg er overbevist om at denne måten å gjøre det på vil være til det beste for pasientene og samfunnet, konstaterer administrerende direktør Eivind Hansen.

Arbeidet med endringen av mottaksmodellen har involvert alle de aktuelle klinikker rundt det somatiske akuttmottaket på sykehuset; Lungeavdelinga, kirurgisk klinikk, hjerteavdelinga, ortopedisk klinikk, medisinsk avdeling og nevroklinikken.

Sammen har de bidratt med ressurser og kompetanse inn i det som i dag heter «Mottaksklinikken».

## Eneste i sitt slag

Denne mottaksmodellen, med Mottaksklinikken i sentrum, er i dag den eneste i sitt slag i Norge.

– Målet i Mottaksklinikken er å vurdere og sortere pasientene så tidlig så mulig. Dette gjelder både pasienter som kommer i full hast med ambulans, og andre pasienter som det ikke haster så mye med. Pasientene blir møtt av et tverrfaglig team som raskt skal prøve å finne ut hva som feiler dem og hva slags hjelp vedkommende trenger. Pasienter som trenger kortvarig behandling legges inn ved korttidsposten, de som trenger enda

mer utredning legges inn på utredningsmottaket. Bare de pasientene som trenger høyspesialisert behandling, skal legges inn ved sykehusets høyspesialiserte avdelinger, forklarer leder av Mottaksklinikken, Anne Taule.

– Ved å redusere trykket av «øyeblikkelig hjelp-pasienter» videre inn i sykehuset kan spesialavdelingene konsentrere seg om alvorlige og kompliserte forløp, i tillegg til deres regionale og nasjonale funksjoner. Gjennom ny mottaksmodell har vi klart to ting: styrke akuttmedisinen på sykehuset, og skape et helt nytt rom for den høyspesialiserte medisinen, utdyper Kolnes.

## Nøkkelen er å få alt til å virke i lag

Mottaksklinikken består av akuttmottak, korttidsposten, utgreiingsmottak og akuttpost. De tre første er lokalisert på sykehuset mens Akuttposten holder til i Bergen helsehus.

– For å klare å realisere den nye Mottaksklinikken måtte vi iverksette både strukturelle tiltak, reduksjon av sengetall, tilpasninger i vaktordninger, og andre nødvendige tiltak, sier Eivind Hansen.

– Formelen på suksess for mottaksmodellen er å få alt til å virke i lag. Rutiner, organisering, vaktordning og pasientstrømmen.

## Ikke uproblematisk å være pioner

Det er ikke uproblematisk å være pioner og jobbe med nybrottsarbeid. Direktør ved Lungeavdelinga, Kahtan Al-Azawy, forteller at prosessen fra planlegging til gjennomføring har vært lang og utfordrende. Direktørene på Hjerteavdelinga, Kjell Vikenes, ved Kirurgisk klinikk, John-Helge Heimdal og ved Medisinsk avdeling, Lars Birger Nesje, er helt enige.



Sykepleiere Aksel (etternavn) og Berit (etternavn) på plass i resepsjonen



Leder for prosjekt mottaksmodellen,  
Johannes Kolnes



Administrerende direktør  
Eivind Hansen



Leder for Mottaksklinikken  
Anne Taule



Fra en øvelse hvor en "markør" var pasient.

– Det har vært krevende å bygge opp noe nytt som innebærer endrede arbeidsoppgaver, ressuroverføringer, nye pasientforløp, samtidig som høy faglig kvalitet skal opprettholdes. Jeg tror de fleste synes det er godt at vi nå ser at prosjektet nærmer seg mål, sier Vikenes.

– Dette har vært et omfattende prosjekt som har berørt og engasjert mange. Det har vært en del motstand mot konseptet og ikke alle har vært like optimistiske. Men inntrykket er nå at de fleste har forventninger til det Mottaksklinikken skal kunne bidra med i årene fremover, sier Heimdal.

#### Uventede resultater

I planleggingsfasen av mottaket regnet Haukeland universitetssjukehus med at 80 prosent av pasientene ville bli sendt videre til mer spesialiserte sykehusavdelinger og 20 prosent bli skrevet ut fra Mottaksklinikken.

Nå har Mottaksklinikken fungert i ett år og fasiten gir et helt annet bilde: 70–80 prosent av pasientene skrives direkte ut

fra Mottaksklinikken, ofte samme dag. Bare 20–30 prosent sendes videre til en spesialavdeling.

– Vi har snudd pyramiden på hodet. Pasientene møter leger med breddekompetanse tidlig etter innleggelse. Det har vist seg å være så effektivt at sykehuset taper inntekter, sier klinikkdirektør Taule.

En utfordring med nybrottsarbeid er at takstsystemet henger etter, men prosesser for å korrigere dette er kommet godt i gang.

#### Følgforskning

- Mottaksklinikken har i prosjektperioden vært monitorert i forhold til definerede endepunkter ved hjelp av statistisk prosesskontroll. Målene var reduksjon i «langliggerdager» (4 dager+), ventetid før første radiologiske undersøkelse,

gjennomstrømningstid i mottaket, og reinnleggelse. I tillegg har en kunnet lese av effekter i en standard driftsmonitorering man har ved Haukeland Universitetssykehus, forklarer Kolnes.

For å dokumentere bedre at de synlige positive effektene av Mottaksklinikken ikke bare er uttrykk for tilfeldigheter eller for den generelle medisinske utviklingen, har vi startet et forskningsprosjekt. Her vil vi gjøre bruk av tyngre vitenskapelige metoder for å dokumentere sammenhengen mellom årsaker og virkninger.

- Vi skal se på hele den diagnostiske prosessen fra akuttpatienten ankommer Mottaksklinikken, til den tentative diagnosen er stilt. Den første PhD'en vil gjøre en analyse av bruken og verdien av innleggelsesdiagnosen, bruken og effekten av det tverrfaglige utgreiingsmottaket og om dette gir kostnadsbesparelser, avslutter Kolnes.

## FAKTA

### Hva er konseptet Mottaksklinikken?

- **Primærvurdering av erfaren lege**  
Alle pasienter skal umiddelbart etter ankomst få en første vurdering av erfaren lege basert på triagering, aktuell sykehistorie og undersøkelse av aktuelt organsystem.
- **Tidlig bildediagnostikk**  
Det er etablert en egen radiologisk satellitt i tilknytning til Mottaksklinikken med kapasitet til å ta CT-, røntgen- og ultralydundersøkelser fortløpende.
- **Tverrfaglig utredning av sammensatte tilstander og uklart sykdomsbilde i utgreiingsmottak**  
Dette er et akuttmottak med tverrfaglig og tverrprofesjonell bemanning som umiddelbart kan utrede pasienter med uklare eller sammensatte sykdomsbilder.
- **Korttidspost for pasienter med klar diagnose og kort forventet liggetid**  
Denne posten skal behandle pasienter med klar diagnose og forventet liggetid på mindre enn 24 timer.

# Vil ruste opp kroppens soldater til å bli bedre i kampen mot kreft

*Kreftforsker Johanna Olweus har vist at immunceller fra friske blodgivere kan gjenkjenne mutasjoner i kreftcellene til pasienter. Dette åpner nye muligheter for genterapi av kreft.*

Tekst og foto: Anders Bayer

Immunterapi har nærmest blitt et moteord de siste årene. Det bugner for håp og fremgang i den ellers så dystre verden av kreft. Men så er vel bildet mer nyansert. Ikke alt som skinner er gull. Men det er veldig mye lovende innen immunterapien, og som en behandlingsform i tillegg til stråling, cytostatika og kirurgi er immunterapi et potent verktøy i kampen mot kreft.

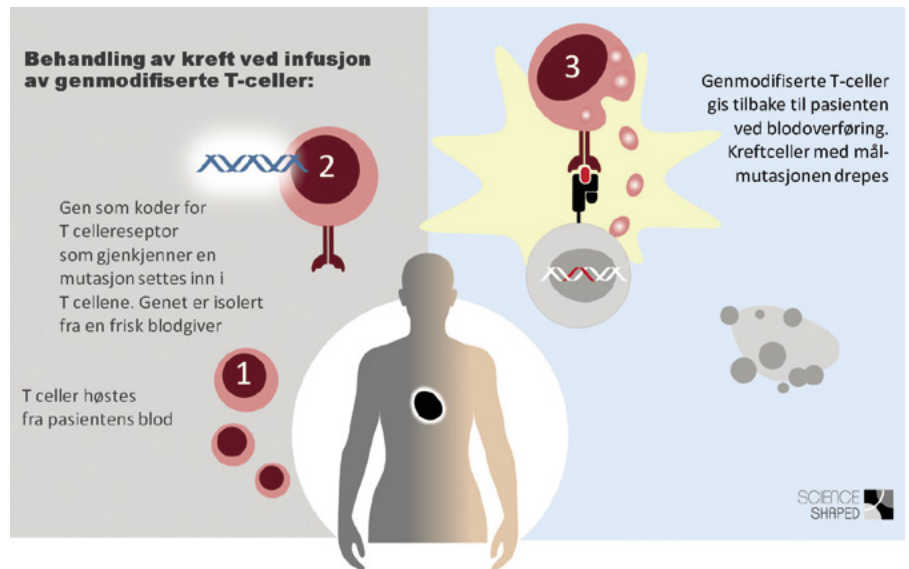
## Hvordan føre immunterapien ut til flest mulig?

- De to hovedformene for immunterapi som er i bruk i pasientbehandling i dag er checkpoint-hemming, og CAR-terapi (Chimeric antigen receptor). CAR-terapi kan være kurativ ved behandling av noen former for leukemi og lymfekreft, men er foreløpig en smal behandlingsform med begrenset effekt på andre kreftformer. CARs er kunstige immunreseptorer som settes inn i pasientens immunceller ved genoverføring og gjør dem i stand til å drepe kreftceller.

Olweus forskergruppe arbeider med noen alternative immunreseptorer til CARs

- T-cellerreseptorer. Fordeler med T-cellerreseptorer i forhold til CARs er at de kan gjenkjenne mål som sitter inne i cellene, og de kan gjenkjenne målene på en mer følsom måte enn CARs - de trenger langt færre mål-molekyler for å være effektive. Johanna Olweus forklarer:

- En forutsetning for at immuncellene skal kunne gå til angrep på kreften er at de ser noen av kreftcellenes proteiner som fremmede og farlige. Kreftcellene har mange mutasjoner, som i prinsippet kan oppfattes som fremmede av T-cellene. Mange kreftformer kan ha hundrevis av dem. Men problemet er at veldig få av disse blir oppdaget av pasientens T-celler. - Da blir spørsmålet hva vi kan gjøre med det? T-celler fra en frisk blodgiver har ikke vært utsatt for de hemmende mekanismene som kreftcellene tar i bruk



- I behandlingsøyemed er den videre tanke at vi kan høste T-celler fra en pasient og sette inn gener i disse som koder for T-cellerreseptorer målrettet mot mutasjoner i kreftcellene. Da vil de genmodifiserte T-cellene, når de settes tilbake til pasienten, være i stand til å oppsøke kreftcellene og drepe dem, forklarer Olweus.

overfor pasientens immunsystem. De er på en måte jomfruelige i sin kontakt med kreftcellene. Vår hypotese var derfor at T-celler fra en frisk blodgiver ville ha en bedre evne til å gjenkjenne disse mutasjonene som fremmede enn pasientens egne T-celler.

- Vi designet et cellekultursystem i laboratoriet som gjorde oss i stand til å identifisere T-celler fra friske blodgivere som gjenkjenner mutasjoner i pasientens kreftceller. Vi visste at T-celler fra friske kunne gjenkjenne fem ganger flere mutasjoner enn T-celler fra pasienten som infiltrerte kreftsvulsten.

Genene som settes inn er isolert fra friske blodgivere. Resultatene ble publisert i et av verdens høyest rangerte vitenskapelige tidsskrifter – Science. Artikkelen fikk stor oppmerksomhet internasjonalt og var fokus for fire kommentarartikler, blant annet i Science, New England Journal of Medicine, og Molecular Therapy, og scorete top 5

prosent med hensyn til medie-output- i Science sitt eget mediescoringsystem.

## En krigsmetafor

- Så du gir egentlig kroppens utmanøvrerte soldater nye våpen?

- Ja - et godt bilde. Jeg sier noen ganger at vi utstyrer dem med varmesøkende missiler, for det nesten utrolige er at immuncellene kan da oppsøke kreftcellene selv om de måtte befinne seg i en eller annen obskur avkrok i kroppen, hvor du ellers ikke kan komme til hverken med cellegift eller stråling for å drepe kreftcellene effektivt, som f.eks. i benmargen.

## Når motkraften svekkes

- For problemet i utgangspunktet er at kreften og immunsystemet til pasienten har fått lov å utvikle seg sammen over lang tid. Kreftcellene har klart å utmanøvrere T-cellene, som mer eller mindre har overgitt seg.

- En forutsetning for at immuncellene skal kunne gå til angrep på kreften er at de ser noen av kreftcellenes proteiner som fremmede og farlige, sier Johanna Olweus.



- Vi målretter skytset mot mutasjonene, men utfordringen er at de forskjellige kreftsvulstene har helt ulike mutasjoner. Mutasjonene i tarmkreft hos én pasient er dessverre ikke identisk med en annen tarmkreftpasients mutasjoner. Dette gir utfordringer, som fordrer persontilpasset medisin. Behandlingen må skreddersys til hver enkelt pasient. Det er arbeidskrevende og kostbart, men til gjengjeld kan den være mér treffsikker og med potensielt svært få bivirkninger.

- I dag benytter man virus for å overføre gener. Hvis denne og andre strategier for genterapi skal komme mange pasienter til gode i fremtiden må vi finne frem til bedre og billigere måter å overføre gener til immuncellene på, og forskriftene på området bør forenkles.

#### Lovende samarbeid

- Vi har nylig signert en avtale om et forskningssamarbeid med det store amerikanske legemiddelkonsernet Kite Pharma, som er kjøpt opp av Gilead. De ønsker å bruke vår teknologi for å utvikle T-cellereseptorer mot definerte mål i kreftcellene, i samarbeid med oss. Kite er en av de største aktørene i verden på dette feltet, så for vår forskning er dette et viktig suksesskriterium og noe vi er stolte av å ha fått til, sier Olweus.

#### Europa sakker akterut – en myndighetsutfordring

- Pr. i dag har Kina gått forbi USA i antall genterapibaserte kliniske studier, mens USA igjen ligger langt, langt foran Europa. Vi er i ferd med å bli akterutseilt. I Norge har vi forskningsmiljøer med gode konsepter og idéer som vil kunne hevde seg

godt internasjonalt. Men da må alle være med på å legge forholdene best mulig til rette. De regulatoriske forskriftene har vært diktert av en til dels ubegrunnet frykt mot genterapi, som kanskje henger igjen fra forskningen på blodstamceller, der det viste seg at man fikk noen uheldige effekter. Nå er det viktig at man sørger for at forholdene legges til rette for utvikling og implementering av ny immunogenterapi, som kan komme mange pasienter til gode raskt, avslutter Olweus med en klar oppfordring oppover.

## FAKTA

- Prosjektets navn: «Immunterapi mot kreft ved hjelp av lånte immunresponser fra friske givere».
- Starttidspunkt og varighet: 2013-2016, cirka 3,5 år.
- Prosjektleder: Johanna Olweus – Oslo universitetssykehus Radiumhospitalet, Institutt for Kreftforskning, Seksjon for Kreftimmunologi. Cand. med 1992 / Dr. med. 1998 ved avdeling for Patologi, Universitetet i Bergen. Spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin 2006.
- Følgende tre forskningsgrupper, som alle er partnere ved K.G. Jebsen Senter for Immunterapi mot kreft, ledet av Olweus, deltok i prosjektet:
  - o Oslo universitetssykehus Radiumhospitalet; Johanna Olweus
  - o Oslo universitetssykehus Rikshospitalet; Fridtjof Lund-Johansen
  - o The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam; Ton N Schumacher

#### Publikasjoner

- Targeting of cancer neoantigens with donor-derived T cell receptor repertoires. Science. 2016 Jun 10;352(6291):1337-41. doi: 10.1126/science.aaf2288. Epub 2016 May 19.
- Alloreactive cytotoxic T cells provide means to decipher the immunopeptidome and reveal a plethora of tumor-associated self-epitopes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Jan 7;111(1):403-8. doi: 10.1073/pnas.1306549111. Epub 2013 Dec 16.



# Koppler skal redusere komplikasjoner etter kreftoperasjon

*Frustrasjonen over alvorlige komplikasjoner etter kreftoperasjon satte de to kirurgene på ideen om en bedre løsning. Resultatet: Den sammenleggbare stiftemaskinen koppler.*

Tekst: Anna Lian  
Foto: Nils Helda

Overlegene Lars Cato Rekstad og Brynjulf Ystgaard ved St. Olavs hospital HF har operert en rekke pasienter for kreft i mage, tarm og i spiserøret. Derfor var de begge smertelig klar over komplikasjonene som ofte kan oppstå etter en tilsynelatende vellykket operasjon. Disse ønsket de å gjøre noe med.

– Kirurgi er veldig personlig. Det er vi som står der med pasienten og ser hvilke utfordringer og behov vi faktisk har for å kunne gi den beste behandlingen, forteller Ystgaard.

## Lekkasjer fører til nye operasjoner

I dette tilfellet er problemet at den sirkulære stiftemaskinen som brukes til å skjøte sammen tarmen eller spiserøret etter en kreftoperasjon, også kan forårsake alvorlige komplikasjoner når den skal tas ut igjen. I tillegg er den både utfordrende og tidkrevende å få på plass.

– En slik stiftemaskin må ha større diameter enn åpningen den skal skjøte. Det gjør at den kan lage rifter i stifteraden når den tas ut, noe som igjen kan forårsake lekkasje, forklarer Rekstad.

Forskning viser at lekkasjer kan oppstå i så mange som 20-30 prosent av disse operasjonene, og dødeligheten er på nesten ni prosent i enkelte pasientgrupper. Ved lekkasjer må pasienten på nytt gjennom en omfattende operasjon. I tillegg til å være svært belastende for pasienten, medfører det også store samfunnsmessige kostnader.

## Drivkraften er å spare liv

– Kan vi spare én komplikasjon eller ett dødsfall, så er hele prosjektet verdt det. Det er jo dette som er drivkraften vår. Som leger får vi ofte et personlig forhold til pasientene våre. Vi sender dem gjennom et forløp med både strålebehandling og cellegift, og så kanskje en operasjon

der du vet at svært mange får alvorlige komplikasjoner etterpå. Det er ingen god følelse, sier Rekstad.

Selve ideen bak koppler oppsto i 2015 da de to legene var sammen på en kongress i Sverige, der nettopp slike lekkasjer var tema. Hva om de kunne lage en stiftemaskin som kunne legges sammen – og dermed bli mindre i diameter?

– Vi begynte å jobbe med en prototype som kunne føres inn og foldes ut når den er på plass. For så å foldes sammen igjen slik at den kan trekkes ut uten å ødelegge det stiftede området. I tillegg vil den også bli enklere å føre inn og gjøre selve operasjonen raskere, forteller Ystgaard.

## Får hjelp til kommersialisering

Hvis prosjektet blir realisert, kan det bety kortere tid i narkose, mindre sykefravær, raskere rekonvalesens, færre reoperasjoner og mindre belastning på operasjonsstuer og intensivheter.

– Det er fint å kunne bidra til å gi pasientene enda bedre behandling, samtidig som det vil kunne lette egen arbeidshverdag. Å kunne realisere slike ideer som oppstår i jobben vår som leger er også med på å øke arbeidstilfredsheten, sier Rekstad.

Med seg i prosessen har de konsultent-selskapet Inventas som har stått for den tekniske utviklingen av prototypen. I tillegg jobber de tett med NTNU Technology Transfer – et selskap som skal bidra til å kommersialisere forskning og oppfinnelser fra NTNU og Helse Midt-Norge. Prosjektet har fått tildelt innovasjonsmidler fra Helse Midt-Norge RHF.

Det tette samarbeidet mellom forskerne, Inventas og NTNU Technology Transfer har vært avgjørende for å kunne realisere ideen. Og nå har de kommet så langt at de har fått presentert prototypen til store

internasjonale aktører innen medisinsk-teknisk utstyr.

– Disse var svært positive, men vi fikk også noen konkrete tilbakemeldinger på hva vi må løse, så det holder vi på med nå, sier prosjektleder i NTNU Technology Transfer, Tonje Steigedal.

## Testet på grisearm

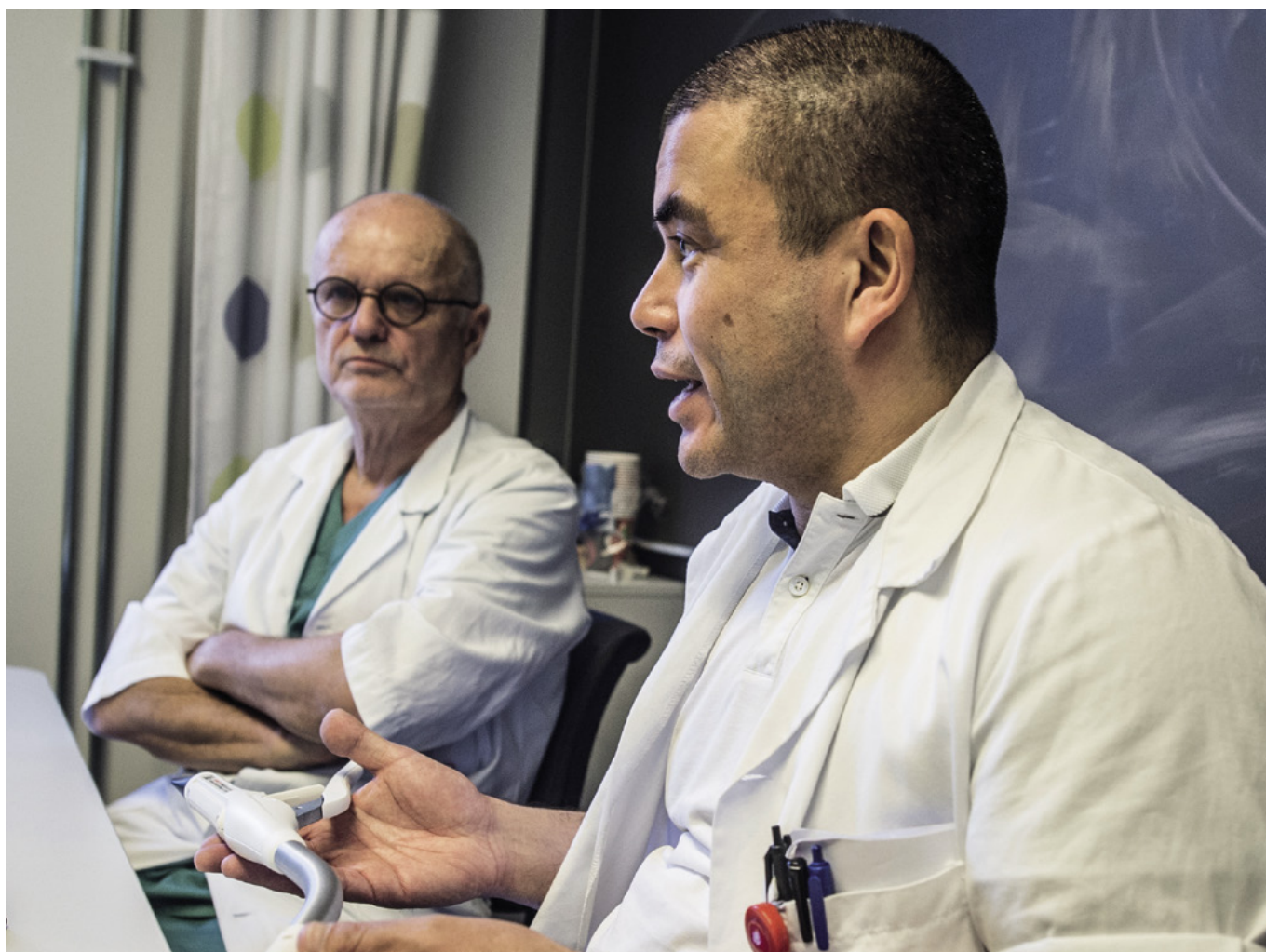
For det å utvikle et helt nytt medisinsk verktøy er krevende, og en god idé er ikke nok i seg selv. Etter at prototypen var på plass, har det aller viktigste vært å sørge for at verktøyet er solid nok til å gjøre jobben like godt hver eneste gang.

– Dette er en sirkulær stiftemaskin som stifter 24 stifter på en gang. Det betyr at den må tåle et trykk på 100 kg, noe som har vært utfordrende å få til, innrømmer Rekstad.

Etter å ha gjort en rekke tester, blant annet på grisearm, er de nå i ferd med å få på plass en stabil konstruksjon. Og når den er klar, er målet å få til en vellykket kommersialisering av produktet.

– Vi har kommet langt i produktutviklingen, men når det nå er snakk om å sette koppler i produksjon og distribusjon er vi avhengige av større aktører som er rigget slik at produktet kan komme samfunnet til gode, sier Ystgaard, før han haster videre til en ny operasjon.

*Sammenleggbare stiftmaskin: Koppler er et nytt instrument for skjøting av tarm etter tarmkreftoperasjon som skal bidra til å forebygge alvorlige komplikasjoner.*



*Drivkraft: – Kan vi spare én komplikasjon eller ett dødsfall, så er hele prosjektet verdt det. Det er jo dette som er drivkraften vår, forteller Lars Cato Rekstad (t.h) som står bak ideen sammen med Brynjulf Ystgaard.*

#### FAKTA

- Prosjekttittel: Koppler – et nytt instrument for skjøting av tarm etter tarmkreftoperasjon
- Prosjektleder: Lars Cato Rekstad og Brynjulf Ystgaard
- Helseforetak/sykehus og enhet: St. Olavs hospital HF
- Ideen er å utvikle et nytt instrument, koppler, som skal forbedre og forenkle dagens sirkulære stiftmaskin. Dagens løsning er utformet slik at det er stor risiko for å rive opp igjen stifterekken etter endt operasjon. Koppler er sammenleggbare og blir dermed lettere å føre på plass og trekke ut etter operasjon, noe som minsker risikoen for alvorlige komplikasjoner betraktelig.

# Forsket seg frem til behandling av kronisk kuldeagglutininsykdom

*I Norge lever 150 personer med kronisk kuldeagglutininsykdom (CAD). Tidligere har behandlingen for disse vært redusert til å måtte holde seg innendørs på vinterstid og unngå å bli nedkjølt. Et forskningsprosjekt med Geir Erland Tjønnfjord i spissen har gitt disse pasientene normale liv med fravær av symptomer.*

*Tekst: Mari Glommen*

Vi har alle B-celler i benmargen. Hos pasienter med kronisk kuldeagglutininsykdom produserer B-cellene et antistoff, som ved temperaturer lavere enn 37 grader binder seg til overflaten på røde blodlegemer. Dette medfører at blodlegemene klumper seg sammen og ødelegges. Pasientene blir derfor blodfattige (anemiske) og får sirkulasjonsforstyrrelser.

Det er kroppsdeler som stikker ut som er mest utsatt for symptomer; nesetipp, ører, tær og fingre. Mange av de rammede har også Raynauds fenomen, ofte kalt «likfingre».

Geir Erland Tjønnfjord, prosjektleder og leder ved Avdeling for blodsykdommer ved Oslo universitetssykehus forteller at det mest tyngende symptomet for pasientene har vært anemi. I tillegg sjeneres man ofte av å være svært iøyenfallende for omgivelsene.

- En av våre pasienter var sogneprest. Han fortalte at han fant det nærmest umulig å forrette i begravelser på vinteren fordi han ble veldig blå i ansiktet, forteller Tjønnfjord.

## Fra ingen til effektiv behandling

Med forskningsprosjektet «Befester B-celle rettet behandling som beste alternativ ved primær kuldeagglutininsykdom», som startet i 1995 kan man nå tilby effektiv behandling.

Behandlingen er ikke kurativ, men vil gi sykdomsfrihet i opptil 10 år, den lengste sykdomsfrie perioden som så langt er observert er 12 år. Det er lenge nok til at pasientene kan leve normale liv og gjøre ting de tidligere måtte unngå. Man kan også behandle i flere runder dersom symptomene kommer tilbake.

- Noen få av våre pasienter har vært behandlet mer enn en gang. Slik er de nesten som Tordenskiolds soldater å regne i studiene våre, sier Tjønnfjord.

De aller fleste som får sykdommen er personer over 70 år, og etter første behandling vil de derfor kunne være sykdomsfrie resten av livet.

Pasientene opplever sjelden å ha smerter i forbindelse med sykdommen, med unntak av de tilfellene hvor det har oppstått nekrose. Amputasjon er sjelden eller aldri aktuelt fordi de har klart å unngå å utsette seg for så ekstreme situasjoner.

- Men vi hadde en pasient som jobbet med hummerfiske på Sørlandet. Han opplevde at huden på fingertuppene kunne falle av, på samme måte som man tar av seg et fingerbøl. Huden faller av, men vokser ut igjen, forteller Tjønnfjord.

## Flere runder med forsøk

Prosjektet startet etter at samarbeidspartner Sigbjørn Berentsen presenterte

tre pasienter på et hematologisk vintermøte. Han viste at pasientene hadde klonale B-celler som årsaken til sykdommen. Sykdommen endret seg ikke over tid og var ikke aggressiv, men det fantes ingen behandling.

Første forsøk var med medikamentet cladribin, som vi hadde benyttet med hell ved en annen indolent B-celle sykdom. Dette reduserte B-celle klonen, men pasientenes symptomer var fortsatt til stede.

Deretter ble det forsøkt med rituximab. Dette ble et gjennombrudd for B-celle-rettet behandling, da 54 prosent av pasientene hadde god klinisk respons og enkelte pasienter nådde komplett fravær av sykdomstegn.

I neste runde ble rituximab kombinert med fludarabin, dermed økte responsraten til 76 prosent. Flere av pasientene er symptomfrie i mer enn 10 år etterpå.



*Det er kroppsdeler som stikker ut som er mest utsatt for symptomer; nesetipp, ører, tær og fingre. Mange av de rammede har også Raynauds fenomen, ofte kalt «likfingre».*  
Foto: Shutterstock





- Det har vært svært tilfredsstillende å få holde på med et prosjekt, om enn lite, over lang tid og oppleve å få internasjonal anerkjennelse for det, sier Geir Erland Tjønnfjord.

Foto: Mari Glommen

- Vi hadde klart å vise at man kunne finne de klonale B-cellene i benmargen, og at B-celle rettet behandling var veien å gå for å behandle kronisk kuldeagglutinin sykdom.

#### Suksess med fjerde runde

Fludarabin i kombinasjon med rituximab gav god effekt på sykdommen, men den viste seg å være giftig for eldre personer som de fleste CAD-pasientene er. Fludarabin ble derfor erstattet med bendamustin som er et alkylerende medikament.

Responsraten etter denne endringen var den samme (75 %), men toleransen hos pasientene var betydelig bedre og andel pasienter helt uten sykdomstegn var høyere.

Andelen pasienter helt uten sykdomstegn etter bendamustine og rituximab var 40 prosent.

#### Arbeider videre

Tjønnfjord forteller at det i dag pågår et samarbeidsprosjekt med en institusjon i Italia og en i London. I tillegg fortsetter arbeidet med å beskrive og behandle sykdommen. Han forteller at forskningsgruppen ønsker å forstå biologien til B-cellene enda bedre.

Studien og resultatet av den har vekket oppmerksomhet både nasjonalt og internasjonalt. Tjønnfjord og Berentsen har blitt invitert til å holde foredrag, skrive artikler og delta på internasjonale møter.

- Det har vært svært tilfredsstillende å få holde på med et prosjekt, om enn lite, over lang tid og oppleve å få internasjonal anerkjennelse for det. Det har ikke vært så stor konkurranse, for vi har funnet en nisje, sier Tjønnfjord.  
B-celle rettet behandling er i dag primærbehandlingen ved kronisk kuldeagglutinin sykdom.



Med dette forskningsprosjektet, som startet i 1995, kan man nå tilby effektiv behandling.

Foto: Scandinavian StockPhoto

## FAKTA

### Prosjektleder

Geir Erland Tjønnfjord, PhD, avdeling for Blodsykdommer, Oslo universitetssykehus.

### Tidspunkt

Startet opp i 1995. Pågår fortsatt.

### Helseforetak og enhet

Oslo universitetssykehus HF, avdeling for blodsykdommer.

### Samarbeidspartnere

Sigbjørn Berentsen, Helse Fonna HF, Ulla Randen, Oslo universitetssykehus (nå ved Akershus universitetssykehus). Jan Delabie og Anne Tierens, Oslo universitetssykehus (nå i Toronto, Canada). Klaus Beiske, Agnieszcka Malecka og Gunhild Trøen, alle Oslo universitetssykehus.

### Publikasjoner

- Frequent somatic mutations of KMT2D and CARD11 in primary chronic cold agglutinin disease. Br J Haematol 2017 Dec; Epub ahead of print (SL)
- Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. Blood Rev 2012;26(3):107-15 (R)

# Individualisert gruppebasert fysioterapi positivt for personer med MS

*Forskere ved Nordlandssykehuset har utviklet en ny fysioterapitilnærming for pasienter med MS: Intensiv og tilpasset gruppebasert trening. Resultatene viser at pasientene blir bedre – og det varer!*

*Tekst og foto: Inger Ellen Eftevand Orvin*

Det er prosjektleder Britt Normann, førsteamanuensis ved UiT og spesialist i nevrologisk fysioterapi ved Nordlandssykehuset, som sier dette. Sammen med doktorgradsstipendiat Ellen C. Arntzen har hun gjennom flere år utviklet en gruppebasert fysioterapiintervensjon, kalt GroupCoreDIST.

I forskningsprosjektet fikk 40 personer med MS tilbud om gruppebasert trening over en periode på seks uker. I tillegg trente de på egen hånd to dager i uka, nøye dokumentert gjennom treningsdagbok. En kontrollgruppe på 40 MS-pasienter mottok i samme periode tradisjonell oppfølging.

Utgangspunktet var likt i begge gruppene, og medikamentbruken var stabil. Konklusjonen er klar: *Målrettet og individuelt tilpasset fysioterapi i gruppe, i kombinasjon med egentrening, virker positivt – både på kort og lang sikt.*

## Viktige deltakererfaringer

– Vi ønsket å sammenligne effekten av intensiv trening med standard oppfølging fordi dette er den oppfølgingen denne gruppen normalt sett har, sier Normann.

Prosjektet var ledet fra Nordlandssykehuset, og her ble deltakerne før behandlingen startet testet i balanse og gange. Dette ble gjentatt etter avsluttet treningsperiode, samt etter tre og seks måneder. Fysioterapeutene fikk omfattende opplæring i GroupCoreDIST-intervensjonen.

Funksjonsnivået blant deltakerne var alt fra relativt funksjonsfriske, til at de kun klarte å gå 20 meter med eller uten hjelpemidler. Deltakerne ble delt inn i treningsgrupper på

tre personer. I forkant av oppstart ble alle undersøkt individuelt av den lokale fysioterapeuten. Deltakerne trente én time tre ganger i uken, og treningsperioden varte i seks uker.

Et 30-talls øvelser ble utviklet med hovedfokus på kjernestabilitet og balanse. Alle øvelser har mulighet for individuell tilpasning, og krever lite utstyr.



*Målrettet og individuelt tilpasset fysioterapi i gruppe, i kombinasjon med egentrening, virker positivt for MS-pasienter, både på kort og lang sikt.*

### Vedvarende effekt etter seks måneder

Normann forklarer at treningen utfordrer kroppens og sentralnervesystemets latente potensial.

— I perioder der sykdommen er forverret, er det naturlig å legge seg til noen kompensatoriske strategier for å greie hverdagslige oppgaver. Dette fortsetter gjerne uten at det er nødvendig. Vi ønsket å vektlegge mestring, bevegelseskontroll og muligheter, og målet var å komme nærmest mulig det funksjonsnivået pasientene hadde før sykdomsforverringen.

Testene etter treningsperiodens slutt viste at gruppen som hadde trent GroupCoreDIST, hadde signifikant bedring av balanse og gange. Det var spesielt oppsiktsvekkende at deltakerne etter seks måneder ikke var gått tilbake til startnivå. Effekten av treningen var vedvarende, selv om de ikke hadde opprettholdt treningsnivået.

### Gjenvant kontroll

De fleste deltakerne opplevde også markant forskjell på hvordan MS påvirket deres daglige liv. De opplevde trygghet i det å trene spesifikt og intensivt, og ga uttrykk for at de i gruppen fikk bekreftet at de mestret mer enn tidligere.

- Noen brukte så sterke ord som «å gjenopplage kroppen». De fikk en nyvunnen tro på at det var mulig å ta tilbake kontroll over livet og bevegelsene, og fikk et mer aktivt liv ved å trene hensiktsmessig, sier Normann.

Studien viser at det er fullt mulig å kombinere det positive ved å være en del av en gruppe, samtidig som behandlingen er spesifikt tilpasset den enkelte pasients ulike utfordringer og funksjonsnivå. Dette forutsetter imidlertid at pasientene undersøkes nøye av fysioterapeuten som leder gruppen før treningsperioden starter, og at fysioterapeuten fokuserer både på gruppen som helhet, og på enkeltindividet.

- Studien viser med tydelighet at GroupCoreDIST bidrar til bedring av balanse, gange og egenopplevelse av funksjonsnivå. Det er en billig investering å satse på slik gruppetrening, sier Britt Normann.



*Britt Normann, førsteamanuensis ved UiT og spesialist i nevrologisk fysioterapi ved Nordlandssykehuset.*

## FAKTA

- Prosjekttittel: Innovative Physiotherapy and Coordination of Care for People with MS: A Randomized Controlled Trial and a Qualitative Study
- Prosjektansvarlig: Britt Normann, førsteamanuensis ved UiT og spesialist i nevrologisk fysioterapi ved Nordlandssykehuset, i samarbeid med ph.d.-student og spesialist i nevrologisk fysioterapi ved Nordlandssykehuset, Ellen C. Arntzen
- Forskningsansvarlig institusjon: Nordlandssykehuset, Bodø
- Prosjektet ble gjennomført i seks nordlandskommuner i perioden 2015–2016
- Resultatene viser at seks uker med GroupCoreDIST har signifikant effekt på balanse og gange på kort og lang sikt

### Samarbeidspartnere

- Gunn Kristin Øberg, Institutt for helse og omsorgsfag, UiT, Tromsø
- Bjørn Straume, klinisk forskningsavdeling, UNN
- Nevrologisk avdeling, Nordlandssykehuset, Bodø / IKM, UiT
- University of Hasselt, Belgia
- MS-forbundet

### Publikasjoner

- Innovative physiotherapy and continuity of care in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial and a qualitative study (GroupCoreSIT). *Journal of Clinical Trials*. 2016
- Group-based individualized core stability and balance training in ambulant people with multiple sclerosis: a pilot feasibility test–retest study. *European Journal of Physiotherapy*; 2016

# Vil revolusjonere behandlingen av Parkinsons sykdom

*Ved å finne "the missing link" mellom miljø og genetikkk mener Charalampos Tzoulis at han vil kunne revolusjonere både forståelsen og behandlingen av hjernesykdommen Parkinsons sykdom.*

Tekst: Anne Christine Olsen

Foto: Katrine Sunde

Fra sitt kontor på nevrologisk avdeling ved Haukeland universitetssjukehus er hjerneforsker og overlege i nevrologi, Charalampos Tzoulis, på god vei til å finne ut hva som kan gi behandling til pasienter med Parkinsons sykdom.

Den kroniske sykdommen som rammer nervesystemet, medfører at hjernevev svinner, og tilstanden forverres gradvis. Foreløpig finnes kun behandling som gir bedring på symptomene, men ingen har klart å finne en kur for den alvorlige sykdommen som rammer flest menn over 50 år. På verdensbasis er det mer enn ti millioner mennesker som har diagnosen, og rundt 8 000 av disse er nordmenn.

- Parkinsons sykdom er blant de hyppigste sykdommene innen hjernealdring, og utgjør en stor samfunnsutfordring. Fordi levealderen øker, og det blir flere eldre mennesker, regner vi med en dobling av antall personer som vil få

denne sykdommen i løpet av de neste 20 årene. Målet er å finne en medisin som kan stoppe eller bremse forfallet i hjernen som forårsakes av sykdommen, sier Charalampos Tzoulis.

## Vil finne kur

Tzoulis har jobbet som nevrolog på Haukeland siden 2005, og fullførte doktorgraden sin ved Universitetet i Bergen i 2010 og sin postdok i 2013. Siden 2014 har han ledet en forskningsgruppe på 15 forskere som heter «Translational Science in Neurodegeneration & Aging (TSNA)». Tzoulis sin forskningsgruppe studerer Parkinsons sykdom og prøver å belyse mekanismene som ligger bak celledøden i hjernen, slik at det kan utvikles behandlinger. Gruppen har vært spesielt interessert i rollen mitokondriene spiller ved Parkinsons sykdom. Mitokondrier er mikroskopiske kraftstasjoner som finnes i nesten alle cellene i kroppen vår.

De omdanner næringsstoffer til drivstoff, som cellene trenger for å overleve og fungere normalt.

- Jeg har alltid vært interessert i hjernealdring. Målet mitt er å finne ut hvordan kan vi bremse eller stoppe Parkinsons sykdom som er den nest hyppigste aldersrelaterede sykdommen etter Alzheimers sykdom, sier Tzoulis.

## Viktige funn

Forskergruppen til Tzoulis har i løpet av de siste årene gjort flere viktige oppdagelser. De har oppdaget at personer med Parkinsons sykdom har en svikt i mitokondriene som gjør at de ikke blir beskyttet mot aldring i hjernen. De har også funnet ut at dårlig mitokondriefunksjon ved Parkinsons sykdom delvis skyldes arvelighet. Gjennom en studie har de også klart å oppdage at en bestemt type diabetesmedisin som støtter mitokondriefunksjonen, kan beskytte mot Parkinsons sykdom. En fersk studie i samarbeid med Universitetet i Cambridge viser at funksjonen i mitokondriene er endret i hele hjernen hos personer med Parkinsons sykdom. Forskerne har nå kommet så langt i sitt arbeid at de skal undersøke om de ved å gi en medisin som «booster» mitokondrie-produksjonen, kan forebygge utviklingen av sykdommen.

## Skal teste ut ny medisin

- Vi går snart i gang med en klinisk utprøvningsstudie av en medisin som vil gi påfyll av et stoff som heter NAD. Analyser av hjernevev har nemlig antydnet at personer med Parkinsons sykdom mangler NAD som er et stoff mitokondriene og cellene våre trenger for å kunne fungere, forklarer Tzoulis. Han håper at medisinen de skal teste, kan støtte og forbedre mitokondriefunksjon i hjernen. Forskerne skal også lage et «Parkinson-kart» som skal gi en samlet oversikt over all kunnskapen de nå har om sykdommen.



Hjerneforsker Charalampos Tzoulis ved Haukeland universitetssjukehus og Universitetet i Bergen har mottatt flere store bevilgninger fra blant annet Helse Vest, Forskningsrådet og Bergens forskningsstiftelse, og leder en forskergruppe på 15 personer.

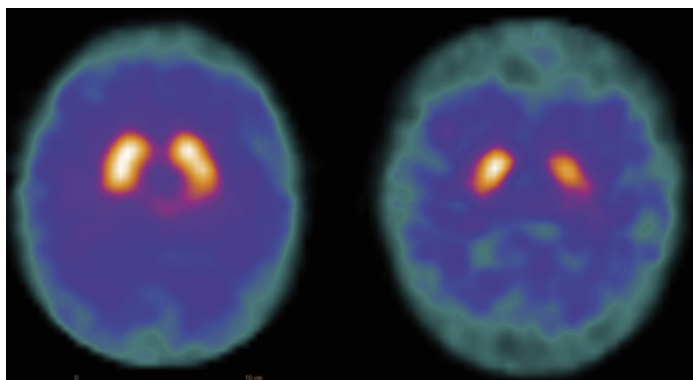
*Tzoulis og kollegene har sett nærmere på hjernevev fra døde personer som har hatt Parkinsons sykdom og sammenlignet med hjernevev fra friske personer. Gjennom disse studiene har de blant annet oppdaget at personer med Parkinsons sykdom mangler NAD i hjernen, et stoff mitokondriene trenger for å kunne fungere.*



Tzoulis er optimistisk, og håper verden gradvis nærmer seg en behandling mot sykdommen som først ble beskrevet av den britiske legen James Parkinson i 1817.

- Jeg håper virkelig vi kan finne en behandling mot denne alvorlige sykdommen, det er jo derfor jeg og teamet mitt bruker all vår tid og alle våre krefter på dette. Vi vet ikke hvordan resultatet av

den nye studien blir, men vi må prøve, ellers finner vi ikke ut av mer. Viser det seg at det fungerer, har vi noe å bygge videre på, og noe som kan åpne opp for bred bruk både for å forebygge og behandle Parkinsons, smiler Tzoulis.



*Hjernescan (DAT-scan) fra en person med Parkinsons sykdom (til høyre) og en frisk person på samme alder (til venstre). Bildene viser at personen med Parkinsons sykdom har mindre opptak av en markør for dopaminproduserende hjerneceller (de to hvit-oransje områdene i midten av hjernen). Det er ukjent hvorfor og hvordan nervecellene dør ved Parkinsons sykdom.*

## FAKTA

- Hjerneforsker Charalampos Tzoulis ved Nevrologisk avdeling ved Haukeland universitetssjukehus og Universitetet i Bergen leder en forskningsgruppe på 15 personer som siden 2014 har jobbet med forskningsprosjektet «Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Parkinson's disease: identifying novel disease mechanisms and designing treatments».
- Hypotesen i forskningsprosjektet har vært at svekket funksjon i mitokondriene som er cellenes energifabrikker, spiller en avgjørende rolle i å utløse Parkinsons sykdom. Forskerne har gjort flere viktige oppdagelser i dette prosjektet: De har funnet ut at mitokondriene svikter ved Parkinsons sykdom. De har oppdaget at dårlig mitokondriefunksjon ved Parkinsons sykdom delvis skyldes arvelighet. De har oppdaget at medisiner som støtter mitokondriefunksjon kan beskytte mot Parkinsons sykdom. Gjennom en studie i samarbeid med Universitetet i Cambridge har de klart å kartlegge at funksjonen i mitokondriene er endret i hele hjernen hos personer med Parkinsons sykdom.
- Forskningsteamet håper funnene kan føre til en behandling mot sykdommen, og skal snart teste ut en medisin som vil gi påfyll av stoffet NAD som mitokondriene trenger for å kunne fungere.

- Her kan du lese mer om forskningen: <http://www.uib.no/en/rg/neurodegeneration>

### Parkinsons sykdom

Parkinsons sykdom er en av de vanligste hjernesykdommene, og sykdommen fører til at hjernevevet svinner. Den rammer cirka 8 000 personer i Norge, og totalt mer enn ti millioner mennesker på verdensbasis, vanligvis de som er eldre enn 50 år. Parkinsons sykdom medfører en kombinasjon av invalidiserende symptomer, inkludert skjjelving, trege bevegelser, stivhet i muskulatur, tap av balanse, lavt blodtrykk, blære- og fordøyelsesproblemer, søvnforstyrrelser og demens. Til tross for intensiv forskning på feltet finnes foreløpig ingen kur, og de som er rammet av sykdommen dør tidligere enn friske på grunn av økende invaliditet.

### Publikasjoner

- Neuronal complex I deficiency occurs throughout the Parkinson's disease brain, but is not associated with neurodegeneration or mitochondrial DNA damage. *Acta Neuropathol.* 2018 Mar;135(3):409-425. doi: 10.1007/s00401-017-1794-7.
- Defective mitochondrial DNA homeostasis in the substantia nigra in Parkinson disease. *Nat Commun.* 2016 Nov 22;7:13548. doi: 10.1038/ncomms13548.

# Kunstig intelligens finner sykdom som leger kan overse

*Ny forskning kan gi bedre pasientbehandling og øke effekten av tarmkreftscreening.*

Tekst: Vibeke Buan

Foto: Vestre Viken HF

- Vi ønsker å bidra til å redusere utvikling og forekomst av tarmkreft, først og fremst. Og at det blir igangsatt riktig behandling og oppfølging for de som trenger det, sier Sigrun Losada Eskeland, PhD og lege ved Vestre Viken Bærum sykehus. Hun holder opp en svart slange, på tuppen sitter et bittelite digitalkamera. Det er dette utstyret som brukes under endoskopiske undersøkelser (gastroskopi og koloskopi), for å undersøke blant annet magesekken eller tykktarmen og påvise sykdom i slimhinnen.

## Varsel når softwaren oppdager sykdom

Tarmkreft er i dag den nest vanligste kreftsykdommen i Norge. Hvert år får rundt 4 200 nordmenn diagnosen, og årlig dør rundt 1 500 av sykdommen.

Som med alle undersøkelser som utføres av mennesker og ikke maskiner, er det imidlertid en uønsket variasjon i endoskopørers, altså mage- og tarmlegers, evne til å gjenkjenne patologi og sykdom. Det kan føre til at kreftdiagnoser forsinkes og at små polypper, som kan være forstadier til kreft, blir oversett, og dermed ikke fjernes. Forskningen som Eskeland og kolleger står bak vil hindre nettopp dette:

- Enkelt forklart vil vi utvikle datasystem og software som kan brukes i klinisk praksis til å forenkle og heve kvaliteten på de endoskopiske undersøkelsene. Det er blant annet for å kunne oppdage og behandle sykdom på et så tidlig stadium som mulig, og forhindre utvikling av tarmkreft og andre sykdommer. Støtteverktøy for endoskopørene vil bidra til å bedre pasientsikkerheten, forklarer Eskeland.

## Sparer tid og penger

Dersom forskerne klarer å utvikle et helautomatisk system for å oppdage sykdom i mage- og tarmkanalen, kan dette bidra til bedre diagnostikk av alvorlige tilstander, og dermed bedre pasientbehandling: Et slikt system kan sikre at sykdom ikke blir oversett, det hjelper legene til å stille mer nøyaktige diagnoser, og gjør at de i

enda større grad kan ta beslutninger om behandling på et riktig grunnlag.

Professor Pål Halvorsen ved Simula Research Laboratory (SRL) understreker at hurtighet også har vært et mål i utviklingen av teknologien.

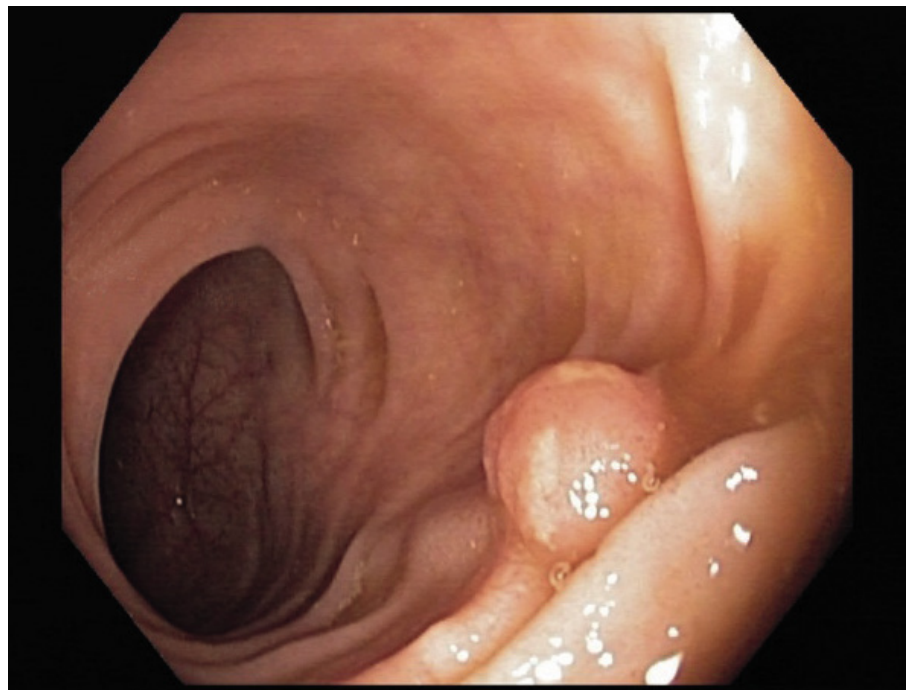
- Analysene fra disse undersøkelsene må ikke bare være presise, men må også utføres i sanntid. Mens pasienten undersøkes analyseres dataene der og da, og hvis legen får varsel fra systemet om noe unormalt kan hun se grundigere etter akkurat der. Hvis vi i stedet bare hadde tatt opp video og latt systemet analysere bildene i ettertid, måtte vi ha gjennomført en ny undersøkelse og finne frem til funnstedet på nytt, forklarer han.

Et helautomatisk system kan også gi en stor helseøkonomisk gevinst: Leger kan spare tid, og behandlingstkostnader kan bli lavere.

Koloskopi brukes i tillegg til å gjenkjenne betennelse i tarmen, for eksempel med sykdommer som ulcerøs colitt og crohns. Da er det også viktig å kunne klassifisere hvor stor grad av betennelse det er, fordi det blant annet har betydning for hvilken behandling legen skal gi. Også her vil automatisk software kunne bidra til å gi riktigere behandling.

## Ute i klinikkene

Sammen med PhD Michael Riegler og andre kolleger ved Simula Research Laboratory har Halvorsen utviklet teknologien i forskningsprosjektet. I 2015 kom han i kontakt med Sigrun Losada Eskeland og førsteamanuensis Thomas de Lange. Eskeland jobbet da ved Forskningsavdelingen ved Vestre Viken Bærum sykehus, mens de Lange var leder for pilotprosjektet for tarmkreftscreening ved Kreftregisteret.



*Slik ser bildene ut når endoskopørene foretar undersøkelser i tarmen. Datasystemene og softwaren som forskerne har utviklet er trent opp til å varsle når det oppdages slike polypper, som kan være forstadier til kreft. Polyppen på dette bildet er godt synlig, ikke alle er like store og synlige.*



Sigrun Losada Eskeland, Thomas de Lange (i midten) og Pål Halvorsen på Vestre Viken Bærum sykehus. Her forsker de for å lage et hel-automatisk system for å avdekke sykdom i mage- og tarmkanalen.

Siden har prosjektgruppen bygget opp en omfattende database med endoskopibil-der og videoer som brukes til å trene opp programvaren. De tre har også samarbeid-et tett med flere andre helseinstitusjoner i dette prosjektet – deriblant Oslo universitetssykehus og Karolinska Universitetssjukhuset.

Når vi skriver 2018 er flere viktige milepæler i forskningsprosjektet allerede nådd:

- Vi kan nå slå fast at vi har et system som fungerer, og at vi klarer å oppdage bortimot 90 prosent av polyppene i en eksperimentell setting i laboratoriet. Neste skritt er å koble systemet på

utstyret vi bruker i klinikk og teste det ut på pasienter. Altså sette i gang klinis-ke studier, og sammenligne hvor mye vi oppdager av sykdom når vi bruker dette systemet, versus når vi ikke bruker det, sier Thomas de Lange.

#### Bedre screening

Han forteller at også denne testingen kommer til å skje på Vestre Viken Bærum sykehus.

- Vi har et godt samarbeid med Forskningsavdelingen. Sigrun Losada Eskeland har vært sentral i dette prosjektet hele veien, og vil være det fremover.

Den nye forskningen vil også kunne øke effekten av det nasjonale tarmscreenings-programmet som skal innføres i 2019, ifølge de Lange.

- Hvis vi bedrer kvaliteten på koloskopi vil de to tingene kunne gi synergieffekter, slik at antallet tarmkrefttilfeller i Norge kan reduseres betydelig de kommende årene ved å optimalisere kvaliteten på screeningen så mye som overhode mulig. Og arbeidet vi gjør i dette forskningsprosjektet har relevans for, og er overførbart til, hele den vestlige verden.

## FAKTA

### Automatisk påvisning av sykdom i tarmen

- Prosjekttittel: DigSys - AICRIM – endoscopy study
- Helseforetak og sykehus: Vestre Viken HF, Bærum sykehus, Forskningsavdelingen.
- Prosjektledere: Sigrun Losada Eskeland, PhD og lege ved Vestre Viken Bærum sykehus. Thomas de Lange, tidligere Seksjon for tarmkreftscreening, Kreftregisteret, nå førsteamanuensis ved Oslo universitetssykehus (OUS) og Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo (UiO). Professor Pål Halvorsen, Simula Research Laboratory (SRL) og Institutt for Informatikk, UiO.
- Ved bruk av kunstig intelligens ønsker forskerne å utvikle en software som kan assistere endoskopører i å gjenkjenne sykdom ved gastroskopi og koloskopi i sanntid. Dette kan bidra til bedre pasientbehandling og øke effekten av det nasjonale tarmkreftscreening-programmet som skal innføres i 2019.
- Andre personer/samarbeidsinstitusjoner: PhD Michael Riegler (SRL), Konstantin Pogorelov (SRL), professor Lars Aabakken ved Oslo universitetssykehus og Klin. Med. UiO, Peter Thelin Schmidt, førsteamanuensis ved Karolinska Universitetssjukhuset, professor Dag Johansen (Universitetet i Tromsø) og PhD Andreas Petlund (ForzaSys AS).



# Nasjonale nøkkeltall

Forskning er en av de fire lovpålagte oppgavene i spesialisthelsetjenesten, og innovasjon har inngått i oppdraget til helseforetakene siden 2007. Både innovasjon og forskning er nødvendig for å utvikle ny kunnskap og gi bedre kvalitet i helsetjenesten. Artiklene i første del av denne rapporten er eksempler på at resultater og ny kunnskap anvendes til å forbedre helsetjenesten. En annen måte å synliggjøre denne aktiviteten i helseforetakene på er statistiske fremstillinger med utgangspunkt i tallmateriale fra forskning og innovasjon. Dette kapittelet tar utgangspunkt i helseforetakenes nasjonale nøkkeltall, i henhold til oppdraget som ble gitt av Helse- og omsorgsdepartementet i 2013.

## Bakgrunn, datagrunnlag og typiske resultater

Det er den femte rapporten i rekken, og som i fjor er analysene basert på et bredt datagrunnlag for hele 2017. Tallmateriale er hentet fra helseforetakenes rapportering i eRapport, fra CRISTin, fra TTO-ene og fra NIFU. Når datagrunnlaget hentes fra ulike kilder gir det mer perspektiv, relevante analyser og forhåpentligvis en mer komplett rapport basert på oppdaterte tall.

Helseforetakenes rapportering på de regionale forskningsmidlene inkluderer fordeling på helsekategorier (fagområder) og forskningsaktivitet, klassifisert ved Health Research Classification System (HRCS). Kreftforskning er fortsatt det fagområdet som rager på toppen med over 200 millioner kroner. Dette er dobbelt så høyt som neste fagområde på lista, målt både i penger og prosent. Kreftprosjektene er fordelt på både grunnleggende forskning, translasjonsforskning og kliniske prosjekter. De neste fagområdene på lista er inflammasjon og nevrologi. Deretter kommer psykisk helsevern og rusbehandling, som vanlig høyt på lista.

Oversiktene over antall vitenskapelige artikler og antall avlagte doktorgrader videreføres også i årets rapport, med tall fra 2006 - 2017. Antall unike publikasjoner øker fortsatt, og det totale antallet er nå over 4 000, som er dobbelt så mye

som i 2006. Antall avlagte doktorgrader øker også, og over 300 doktorgrader ble avlagt i 2017. Det er flest kvinner som disputerer.

Tallene for antall publiserende forskere har fram til nå vist at menn publiserer mest, men for 2017 er kvinneandelen 50,1 prosent, og det kan se ut som vi har kommet til et krysningspunkt. Totalt antall publiserende forskere har også økt totalt sett, og som en kuriositet kan det nevnes at 8 prosent av dem har publisert artikler hvert år de siste sju år. Over halvparten av de publiserende forskerne krediterer UH-sektor i tillegg til helseforetak, og over halvparten har internasjonalt samarbeid.

## Noen nye analyser og oversikter

Forskning på rusbehandling kan inngå både som del av kategorien psykisk helsevern og som del av andre fagområder, og er derfor vist særskilt i år. Rusforskning alene har en andel på 5 prosent, om lag 50 millioner kroner. Dette omfatter alle prosjekter hvor rus helt eller delvis inngår. Fordeling på type prosjekt viser høyere tall på klinikknære prosjekter med vekt på diagnose og behandling.

De større, flerårige forskningsprosjektene som gjerne har internasjonalt samarbeid er denne gangen bedt om å gi tilbakemelding på om de har søkt internasjonal finansiering. Svarene viser at 1/5 av prosjektene har søkt og fått internasjonal finansiering, ca 1/3 har søkt eller planlegger slik søknad, mens halvparten ikke har søkt internasjonal finansiering.

## Brukermedvirkning i helseforskning og kliniske studier

Helseforetakene rapporterer også på brukermedvirkning i forskning, som en naturlig følge av myndighetskravet. Andelen brukermedvirkning i forskning er fortsatt økende både totalt sett og innenfor ulike fagområder. For 2017 har nesten 60 prosent av prosjektene rapportert brukermedvirkning i forskning, og andelen innen psykisk helsevern og rusbehandling er enda høyere med 75 prosent (mot 71 prosent i 2016). Fordelingen på andre fagområder viser flere områder med høy andel brukermed-

virkning, som f.eks. nevrologi, hjerte-kar, mage-tarm og muskel-skjelett, mens f.eks. kreftforskning har en noe lavere andel med om lag 50 prosent.

Det er også gledelig at en økende andel prosjekter rapporterer brukermedvirkning i flere faser av forskningsprosjektene. Fordelingen på forskningsaktivitet viser høyest andel brukermedvirkning i kliniske prosjekter med vekt på diagnoser og behandling.

Det er også i år gjort analyser på kliniske studier og kliniske intervensjonsstudier. En klinisk intervensjon betyr at pasientene utsettes for en ytre påvirkning, en intervensjon, i form av f.eks. et legemiddel, en diett, eller type behandling. Tallene viser at det gjennomføres mest kliniske studier på voksne (67 prosent), men det gjøres også en god del studier på flere aldersgrupper (over 20 prosent). Under 10 prosent av forskningsprosjektene gjennomføres på barn og unge.

Antall kliniske intervensjonsstudier har vært varierende, og for 2017 ble det registrert 370 prosjekter. Andelen kliniske intervensjonsstudier hvor flere regioner deltar er økende. Dette er positivt og etter hvert som det kommer rapporter på flere multisenterstudier, også knyttet til det nasjonale forskningsprogrammet KLINBEFORSK, kan det tenkes økningen fortsetter.

## Kommersialisering og oppdragsforskning

Innovasjon i helsesektoren er som tidligere illustrert ved kommersialisering av ideer fra helseforetak som er registrert i TTO-ene. Antall forretningsideer og antall undertegnede lisensavtaler er økende, men det er fortsatt få årlige bedriftsetableringer. Under 20 prosent av prosjektene rapporterer at de har et samarbeid med næringslivet for øvrig. Prosjekter som samarbeider med næringslivet omfatter bl.a. legemiddelindustrien og medisinsk-teknisk utstyrsindustri.

Oppdragsforskning er studier initiert av industrien med en eller flere studiesteder i helseforetakene. Alle regioner har



kontrakter, og fordelingen samsvarer godt med regionenes størrelse. Listene over oppdragsprosjekter er kontrollert opp mot etiske godkjenninger så langt det er mulig, og oversikten viser studier som ble avsluttet i 2017. Totalt er det registrert over 450 studier, med over 700 studiesteder.

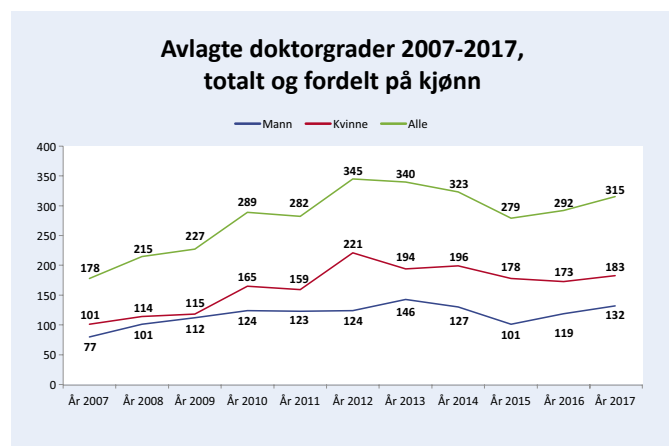
### Helseregistre og kvalitetsregistre

I Norge har vi flere typer helseregistre, både sentrale helseregistre og nasjonale medisinske kvalitetsregistre. De sentrale helseregistrene er etablert for å ivareta landsomfattende helseoppgaver med hjemmel i lov og forskrift. De nasjonale

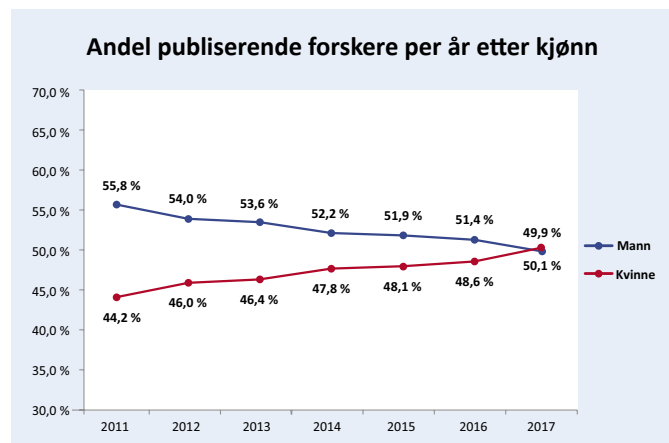
medisinske kvalitetsregistrene som finnes, (totalt 53 registre) skal bidra til bedre og mer likeverdige helsetjenester gjennom å redusere uønsket variasjon i helsetilbud og behandlingskvalitet.

Det er 14 prosent av prosjektene som rapporterer at de har benyttet ett eller flere helseregistre i sin forskning. De fleste har brukt sentrale registre som Dødsårsaksregisteret eller Norsk pasientregister, med det er også flere som har benyttet nasjonale medisinske kvalitetsregistre, fra områder som nyre, leddproteser, hjerteinfarkt eller hjerneslag. Mange forskere opplever at tilgangen

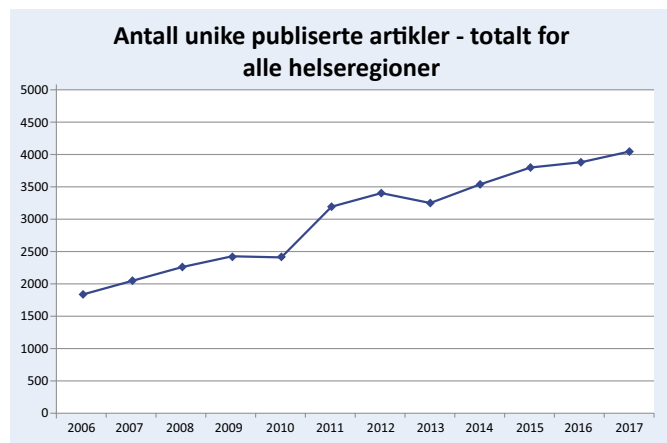
til registerdata er komplisert og at mange aktører er involvert. Dette er utredet i 2017 bl.a. gjennom Helsedatautvalget, og Direktoratet for e-helse er i ferd med å utvikle et nettsted som skal bidra med en samlet oversikt over sentrale helseregistre, nasjonale medisinske kvalitetsregistre og sosioøkonomiske data og med mange aktører (helsedata.org). Målet er å komme fram til et felles søknadsskjema hvor forskere skal kunne søke om tilgang til data fra flere registre samtidig. En slik løsning vil på sikt kunne bidra til høyere utnyttelsesgrad av registerdata som igjen kan bidra til forbedring av helsetjenesten.



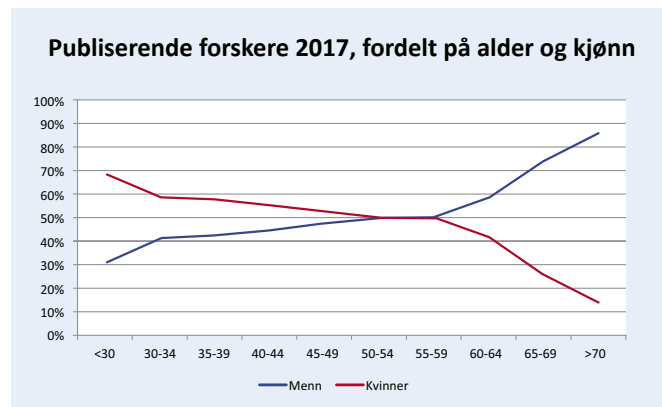
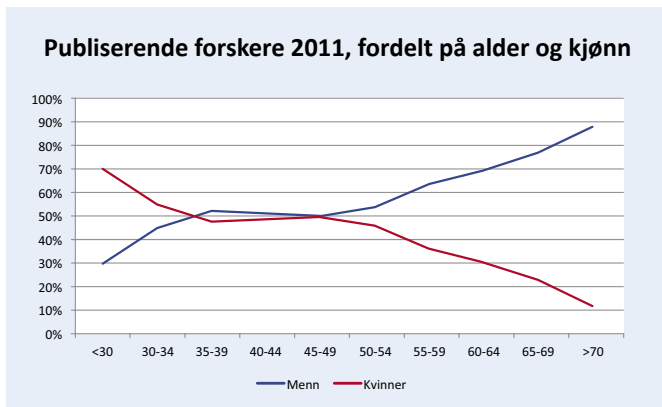
Figur 1. Antall avlagte doktorgrader for alle helseregioner i perioden 2007-2017, totalt og fordelt på kjønn. Data fra NIFU.



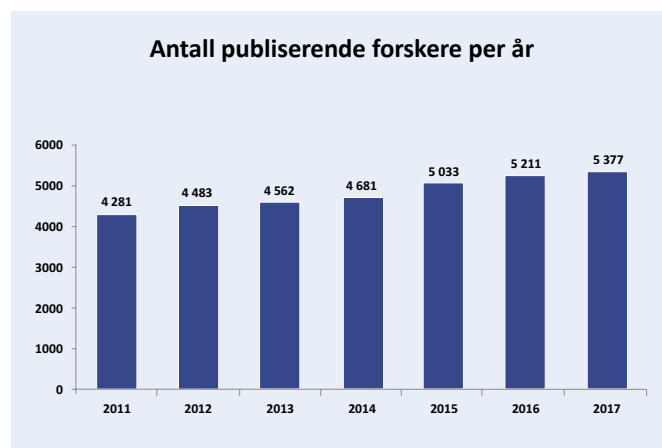
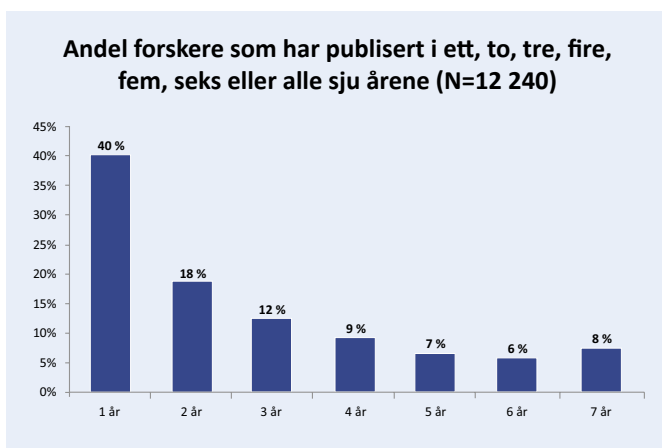
Figur 2. Andel publisierende forskere med kreditering av vitenskapelige publikasjoner til helseforetak 2011-2017 fordelt på kvinner og menn. Data fra Cristin.



Figur 3. Antall publiserte vitenskapelige artikler totalt for alle helseregioner i perioden 2006-2017. Data fra Cristin.



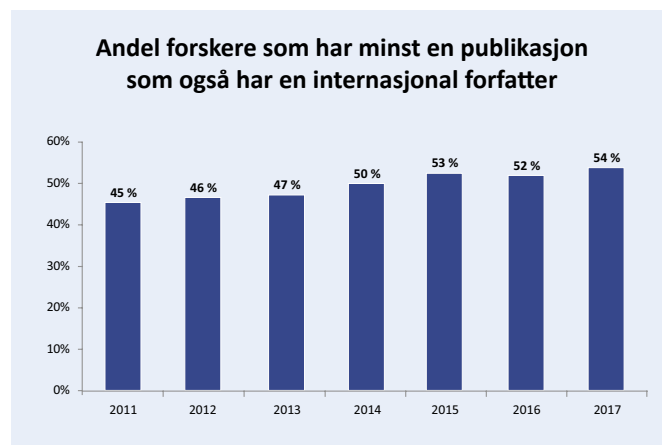
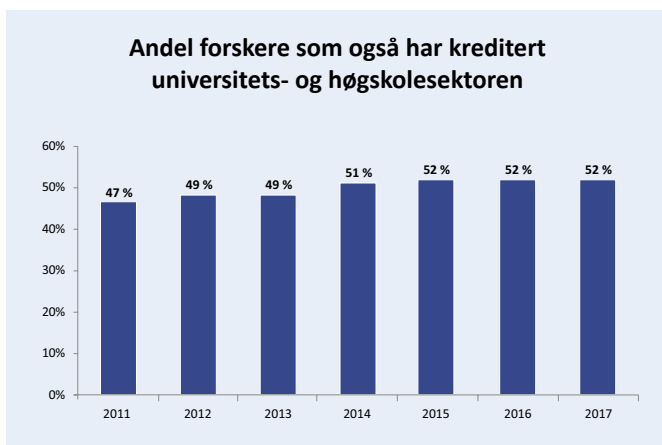
Figur 4 og 5. Publiserte forskere i 2011 og 2017 fordelt på alderskategori og kjønn. Krysningpunktet mellom andel menn og kvinner har økt med over 10 år fra 2011 til 2017. Data fra Cristin.



Figur 6. Andel forskere med kreditering av vitenskapelige publikasjoner til helseforetak 2011-2017 fordelt på hvor mange av de syv årene den enkelte forsker har publisert.

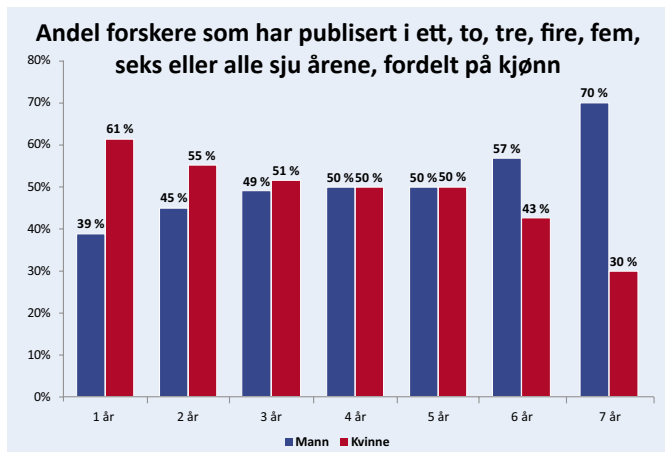
Figur 7. Antall publiserende forskere med kreditering av vitenskapelige publikasjoner i helseforetak 2017. Antall publiserende forskere har økt med over 1 000 personer fra 2011 til 2017. Data fra Cristin.

40 prosent av forskerne har publisert en gang i løpet av disse årene, mens 8 prosent av forskerne har publisert minst en vitenskapelig artikkel hvert av de syv årene. Blant de 1 000 forskerne dette gjelder, er 70 prosent menn og 30 % kvinner. Data fra Cristin.

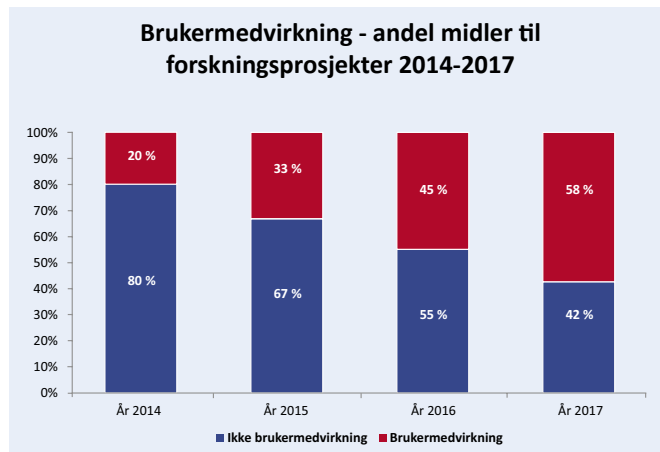


Figur 8. Publiserte forskere som også har publisert på vegne av institusjoner i universitets- og høyskolesektoren. Samlet for perioden 2011-2017, viser dataene at halvparten av forskerne har kreditert en institusjon i UH-sektoren. Fordelingen på år viser en svakt økende andel forskere med slik kreditering. Data fra Cristin.

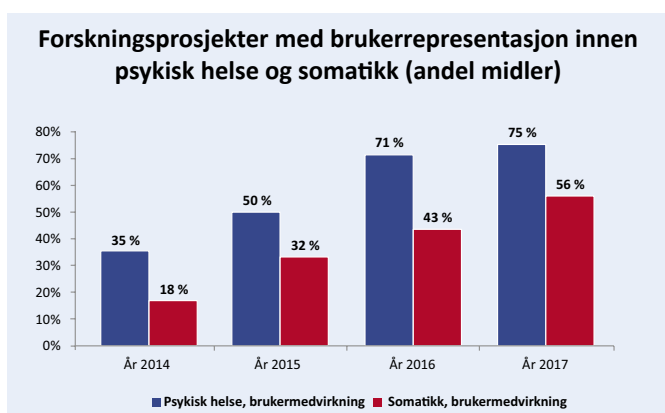
Figur 9. Publiserte forskere med kreditering av vitenskapelige publikasjoner i helseforetak som har minst en publikasjon som også har en internasjonal forfatteradresse. Dataene viser at internasjonalt forskningssamarbeid har økt med nærmere 10 prosent i perioden 2011-2017. Data fra Cristin.



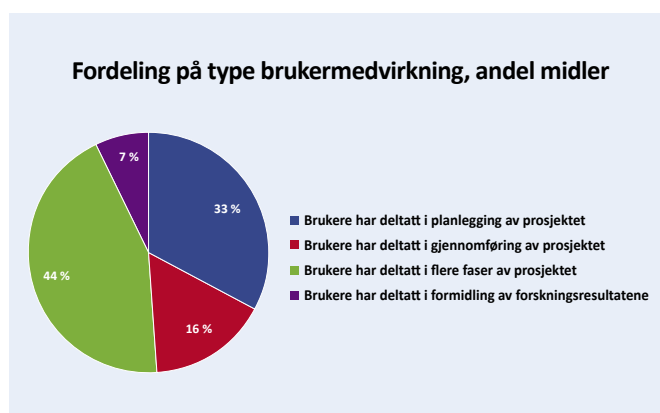
Figur 10. Andel publiserende forskere med kreditering av vitenskapelige publikasjoner til helseforetak 2011-2017, fordelt på forskere som har publisert ett, to, tre, fire, fem, seks eller sju årene, fordelt på kjønn. Data fra Cristin.



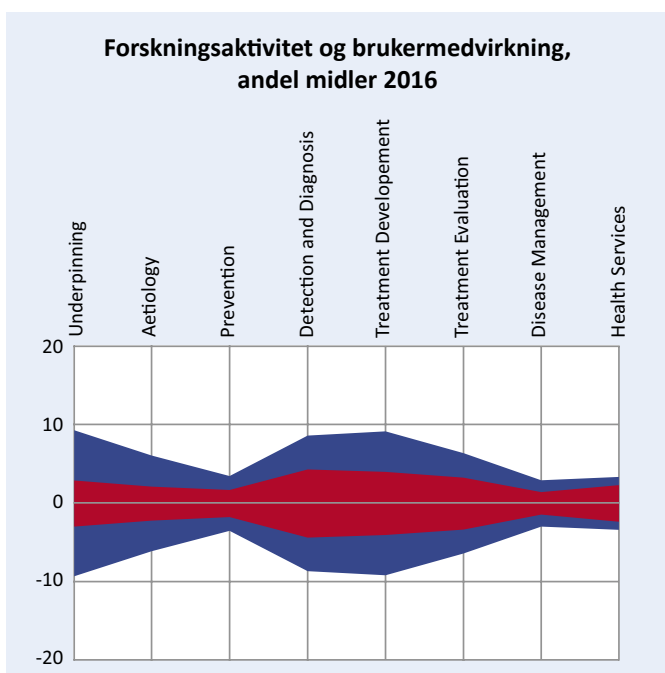
Figur 11. Andel midler i alle regionale helseforetak i årene 2014-2017 til prosjekter som har rapportert brukermidling. Data fra eRapport.



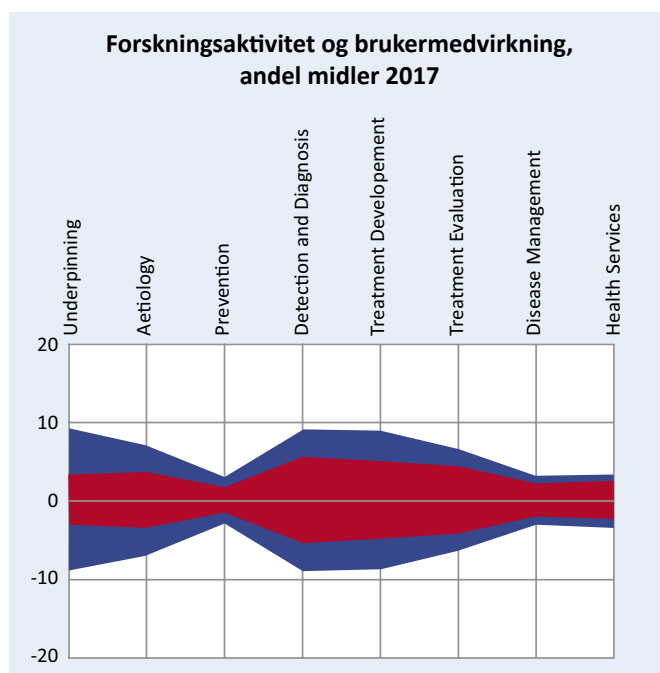
Figur 12. Andel midler i årene 2014-2017 til prosjekter som har rapportert brukermidling, fordelt på psykisk helse og somatikk. Data fra eRapport.



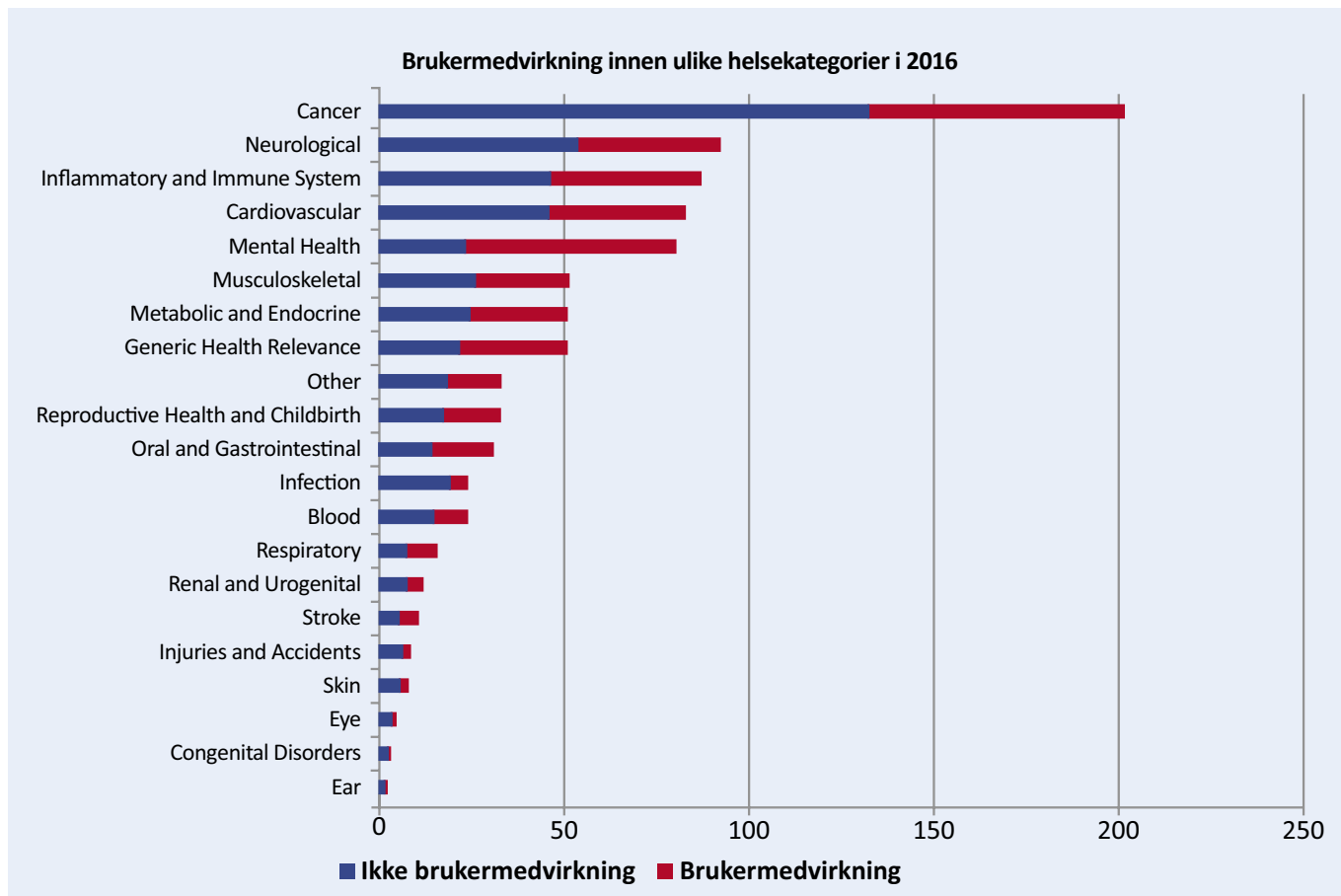
Figur 13. Andel midler til prosjekter som har rapportert brukermidling, fordelt på type brukermidling. N=560,1 millioner kroner. Data fra eRapport.



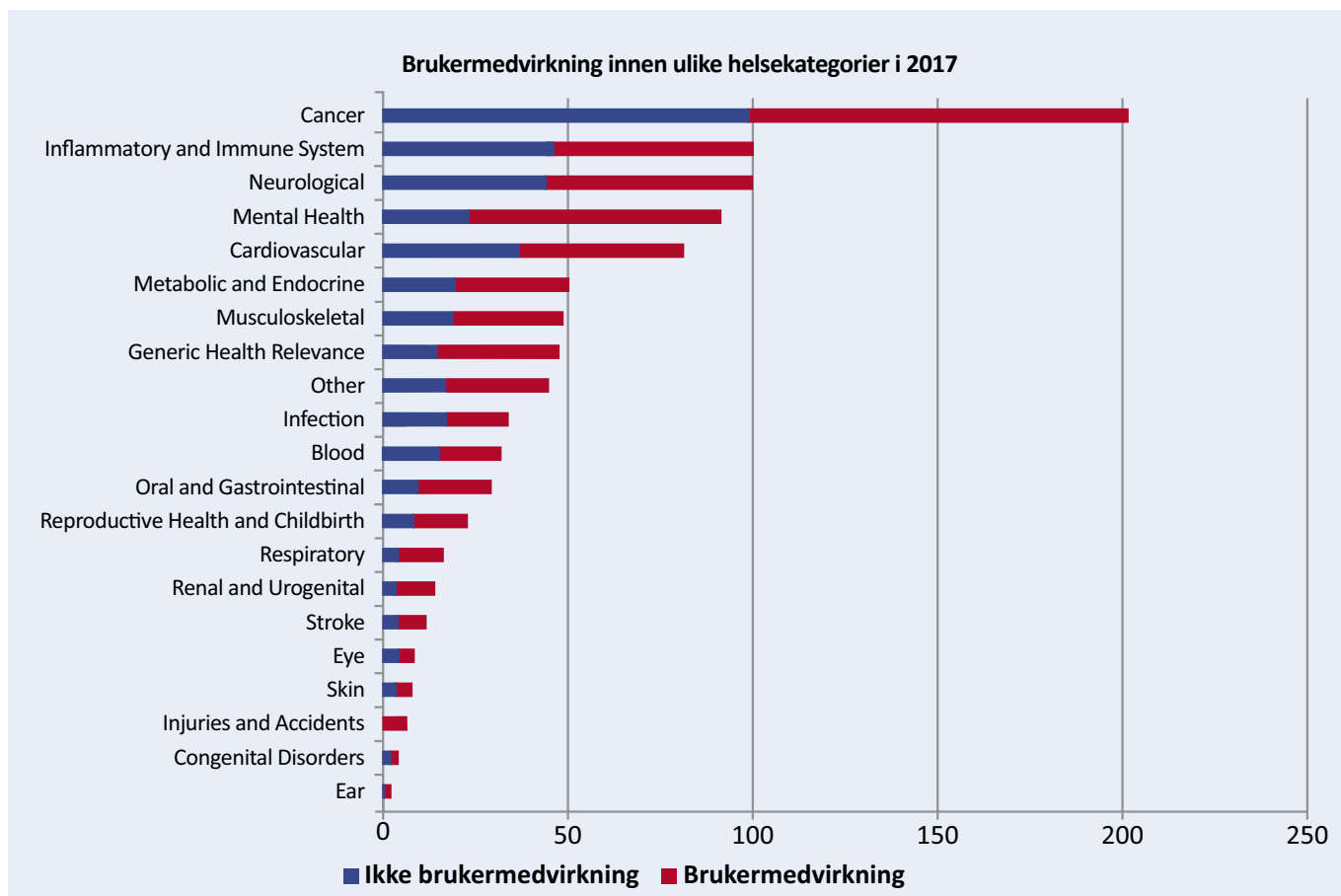
Figur 14. Forskningsaktivitet og brukermidling – andel av forskningsmidler for 2016. Blått er alle midler. Rødt er midler tildelt prosjekter som oppgir at de har brukermidling. Data fra eRapport, klassifisert ved det engelske Health Research Classification System (HRCS).



Figur 15. Forskningsaktivitet og brukermidling - andel av forskningsmidler 2017. Blått er alle midler. Rødt er midler tildelt prosjekter som oppgir at de har brukermidling. Data fra eRapport.

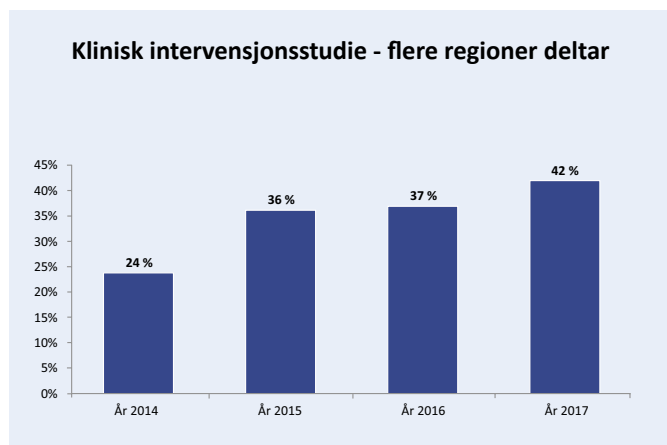


Figur 16. Forskningsmidler (millioner kroner) for 2016 i alle regionale helseforetak fordelt på helsekategorier/fagområder. Figuren viser også midler til prosjekter med brukerinvolvering innen hver kategori i rødt. Data fra eRapport, klassifisert ved det engelske Health Research Classification System (HRCS).

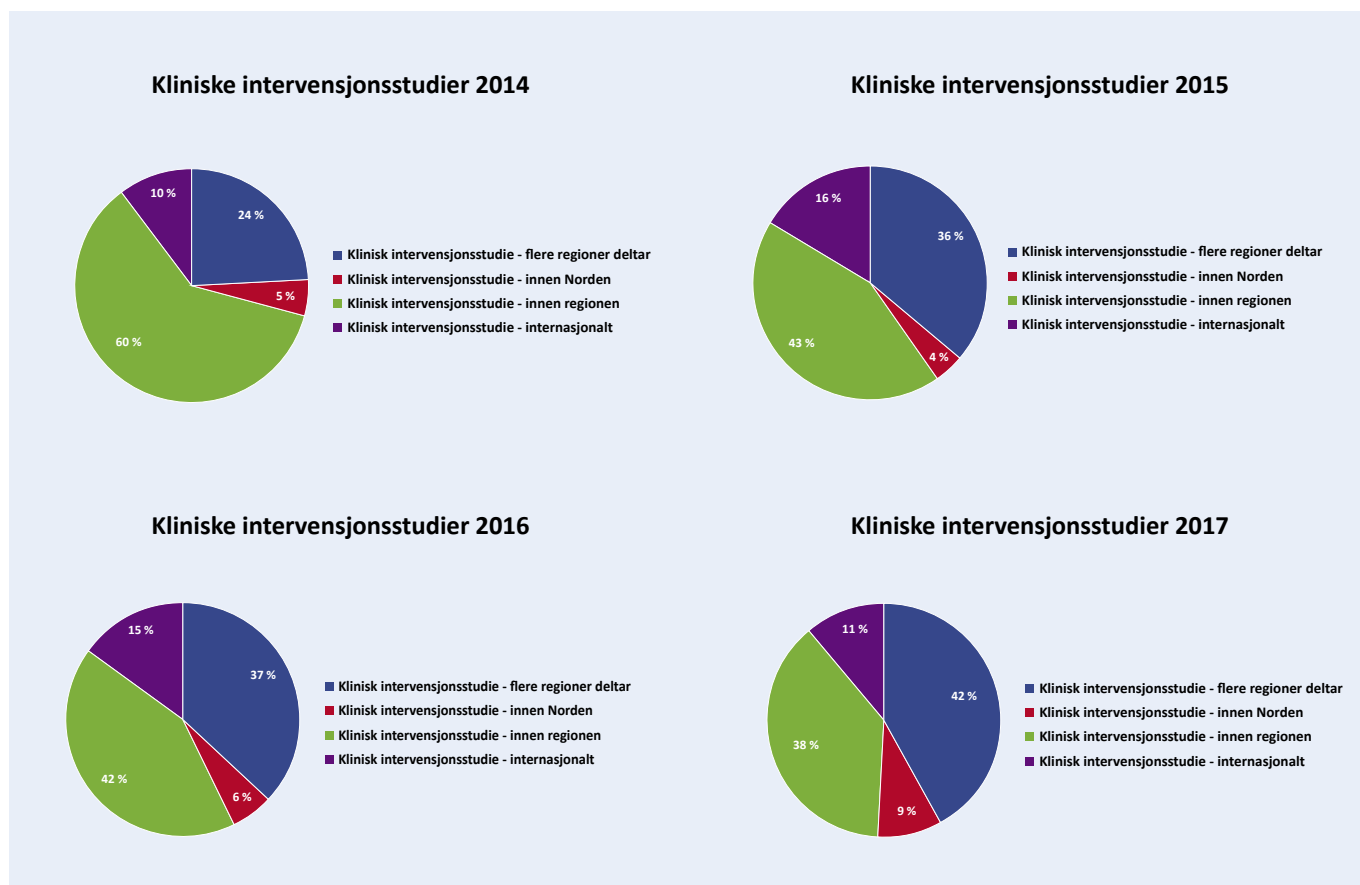


Figur 17. Regionale forskningsmidler fordelt til prosjekter med oppgitt brukermedvirkning (rød søyle) og uten brukermedvirkning (blå søyle). Angitt i millioner kroner. 96 % av regionale prosjekter med finansiering 2017 har svart på spørsmålet om brukermedvirkning. Data fra eRapport.

**Kliniske intervensjonsstudier:** Kliniske intervensjonsstudier har som formål å undersøke biomedisinske eller helserelaterte utfall. Ofte vil slike studier prospektivt fordele forsøkspersoner i behandlings- og kontrollgrupper for å undersøke et årsak-virkningsforhold.

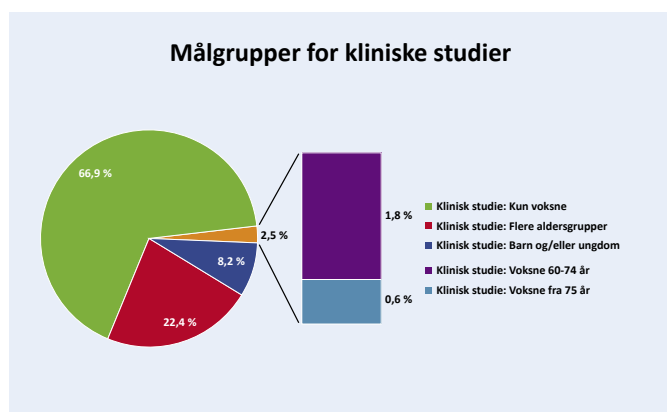


Figur 18. Blant de som oppgir å være kliniske intervensjonsstudier, har andelen midler som går til studier der flere regioner deltar, økt jevnt fra 2014. Merk: tall fra de regionale helseforetakenes program for klinisk behandlingsforskning (KLINBEFORSK) er ikke med i 2017-tallene. Data fra eRapport.

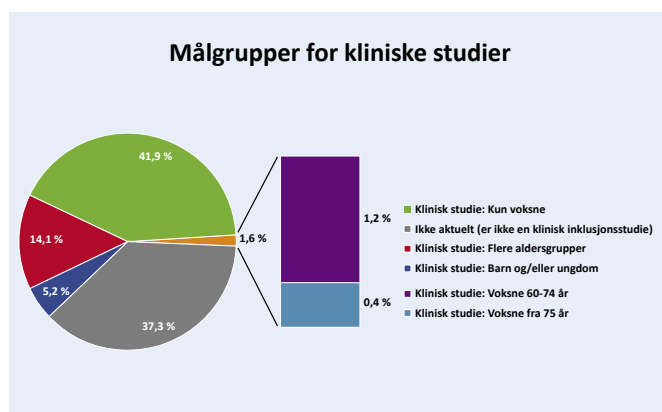


Figur 19. Andel midler er regnet ut fra midler tildelt prosjekter som har rapportert at de er kliniske intervensjonsstudier. Merk: tall fra KLINBEFORSK-programmet er ikke med i 2017-tallene. Data fra eRapport.

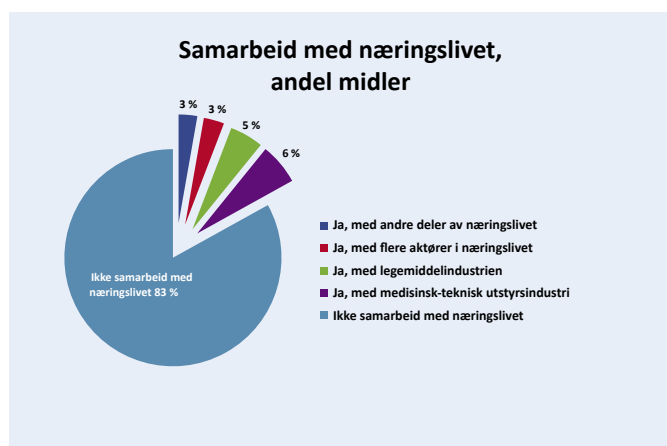
**Intervensjonsstudier:** I begrepet intervensjonsstudie ligger det at pasientene skal motta en intervensjon (legemiddel, diett, annen ytre påvirkning). Kliniske studier kan også være longitudinelle studier (følger pasienter over mange år), observasjonsstudier, studier på materiale fra pasientkohorter og populasjonsstudier. Det er langt flere som oppgir at de er en klinisk studie (63 prosent) enn en kliniske intervensjonsstudie (27 prosent).



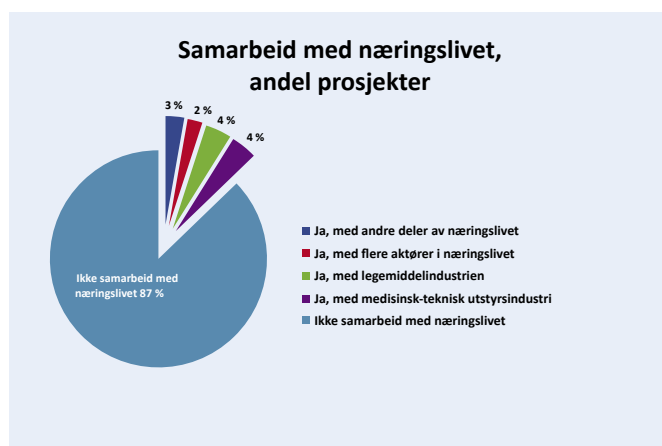
Figur 20. Aldersgrupper som omfattes av prosjekter som er en klinisk studie. Andel midler av prosjekter som har oppgitt at de er en klinisk studie (dvs 63 prosent av de som har mottatt regional finansiering). Data fra eRapport.



Figur 21. Samme figur som figur 20, men med andel midler av alle som har svart på dette spørsmålet ved årsrapportering 2017 (98 prosent av de som har mottatt regional finansiering). Data fra eRapport.

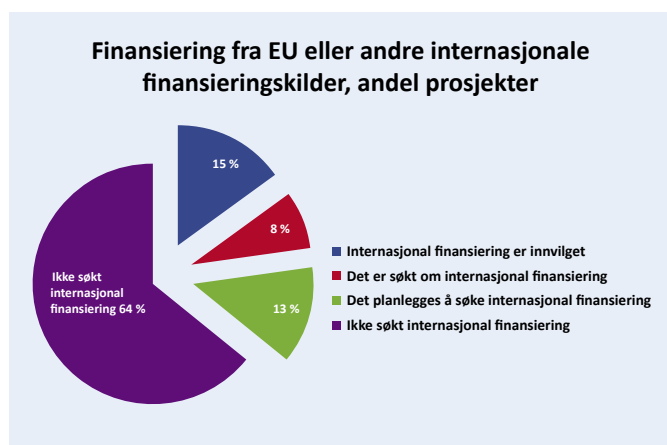


Figur 22. Andel regionale forskningsmidler til prosjekter som oppgir samarbeid med næringslivet. Data fra eRapport.

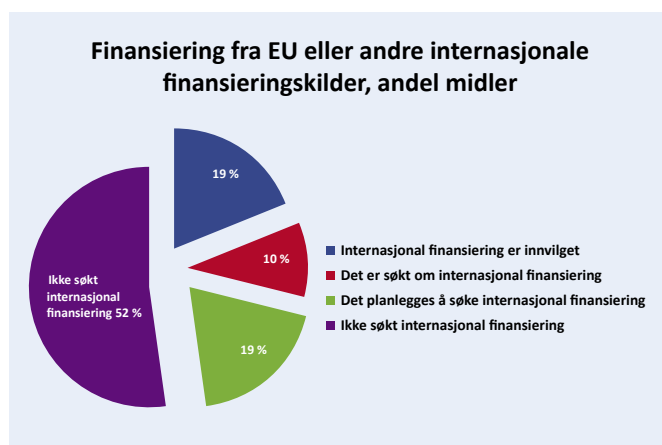


Figur 23. Andel prosjekter som oppgir samarbeid med næringslivet. Data fra eRapport.

**Internasjonal finansiering:** Data om internasjonal finansiering er hentet fra større, flerårige prosjekter, cirka 20 prosent av prosjekter som fikk tildelt regionale forskningsmidler i 2017. Disse prosjektene fikk 28 prosent av de tildelte midlene.



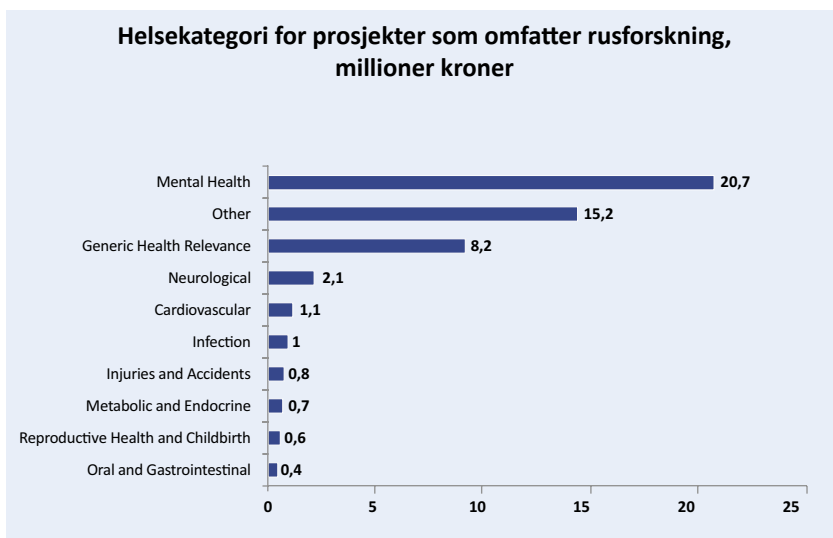
Figur 24. Andel prosjekter med regionale forskningsmidler som også har søkt/fått innvilget finansiering fra EU eller andre internasjonale finansieringskilder. Data fra eRapport.



Figur 25. Andel regionale forskningsmidler til prosjekter som også har søkt/fått innvilget finansiering fra EU eller andre internasjonale finansieringskilder. Data fra eRapport.



Figur 26. Andel regionale forskningsmidler som går til prosjekter som omfatter rusforskning. I 2017 ble det tildelt 50,6 millioner kroner til slike prosjekter. Data fra eRapport.

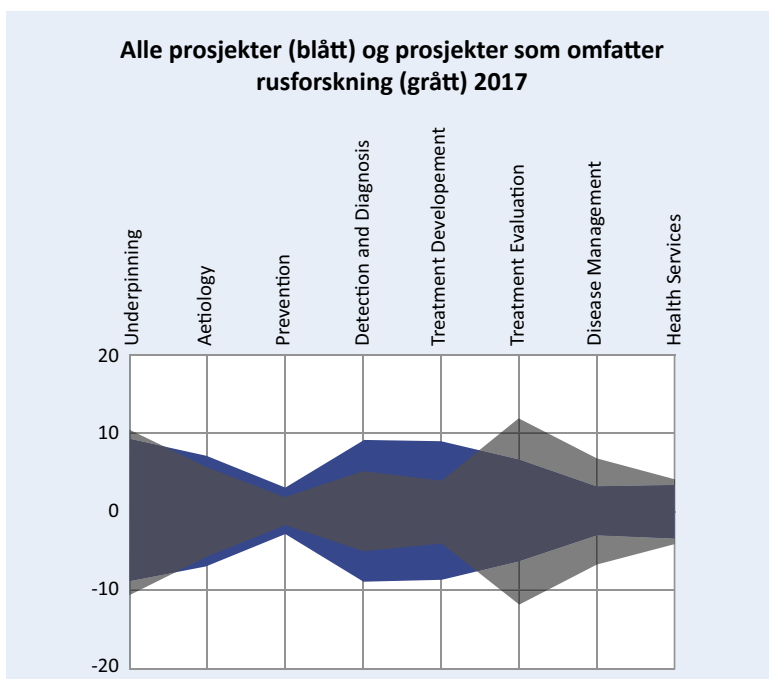


Figur 27. Helsekategori for prosjekter som omfatter rusforskning. Data fra eRapport.

Kategorien "Other" er nest største helsekategori for prosjekter som omfatter rusforskning. Denne kategorien skal benyttes til :

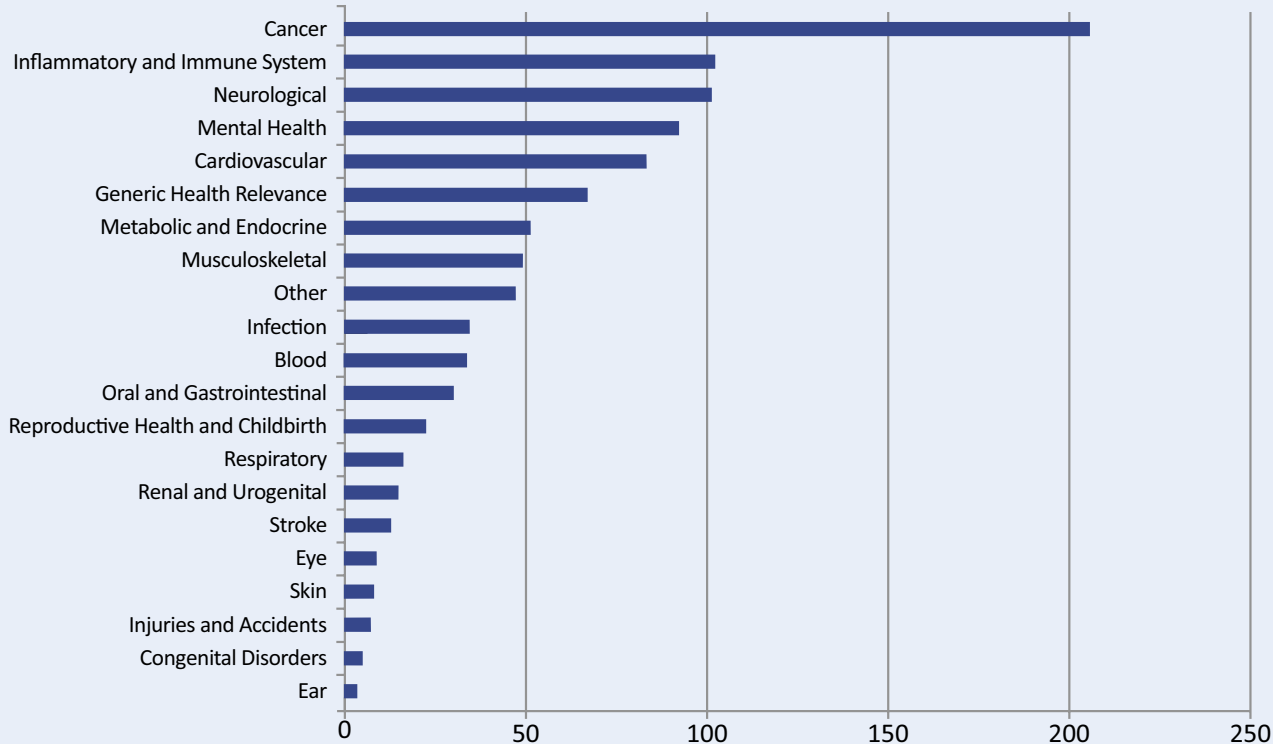
"Conditions of unknown or disputed aetiology (such as chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis), or research that is not of Generic Health Relevance and not applicable to the top 19 specific health categories with specific pathological / physiological determinants."

Kategorien har i 2018 skiftet navn til Disputed aetiology and other. Det kan derfor være noe usikkerhet knyttet til kategori valget.



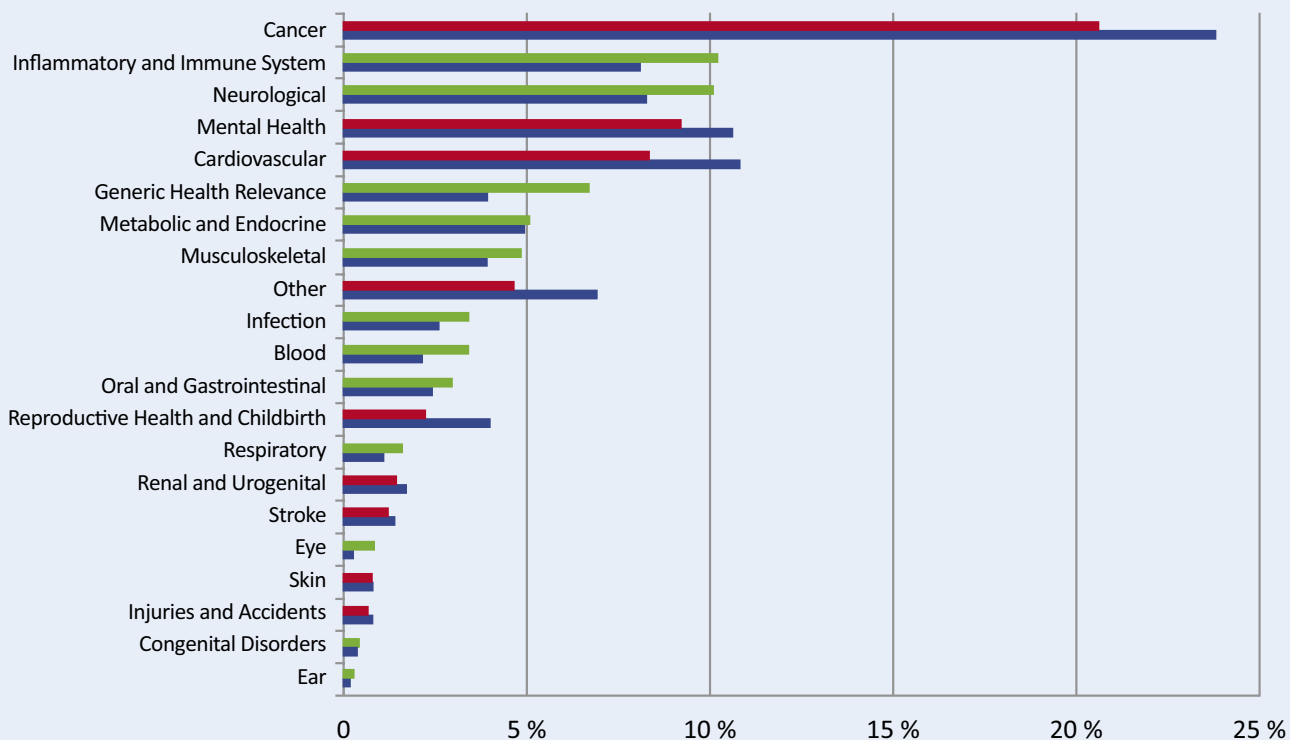
Figur 28. Tildelte midler 2017 fordelt på forskningsaktivitet (type forskning). Blå figur er alle forskningsprosjekter som rapporterte i 2017, grå figur er prosjekter som involverer rusforskning, mens mørk grå farge betyr sammenfall mellom de to gruppene. Data fra eRapport.

Helsekategori - regionale forskningsmidler 2017, millioner kroner



Figur 29. Regionale forskningsmidler 2017 fordelt på helsekategori, totalt 996,1 millioner kroner. Data fra eRapport.

Helsekategori, regionale forskningsmidler, andel av midler 2014 (blå søyle) og 2017 (rød og grønn søyle)

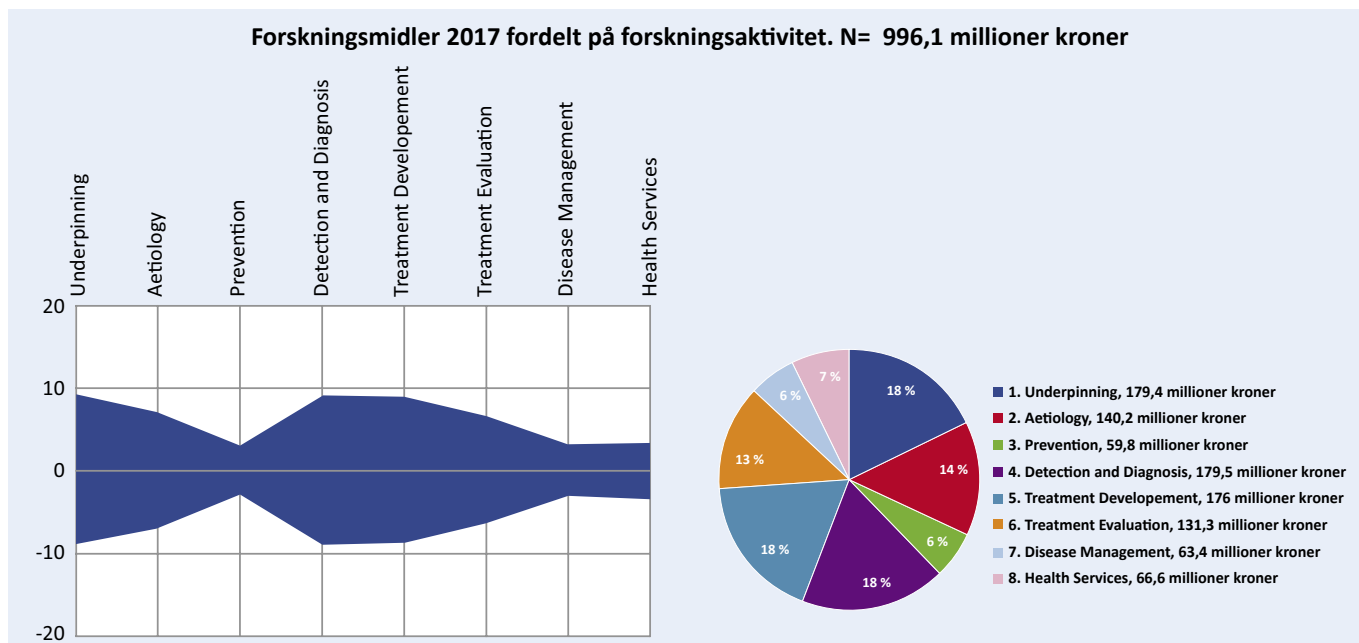


Figur 30. Helsekategori - sammenligning av andel forskningsmidler for årene 2014 og 2017. Data fra eRapport.

Søylene for 2017 viser endringer fra 2014 slik:

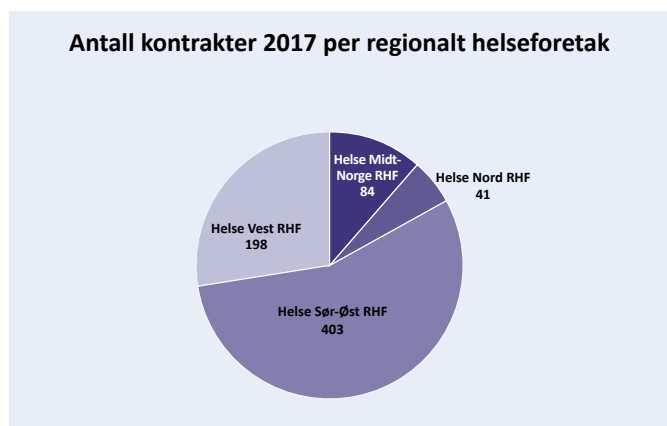
- Grønn søyle: fagområdet har en større andel av midlene i 2017 sammenlignet med 2014
- Rød søyle: fagområdet har en mindre andel av midlene sammenlignet med 2014



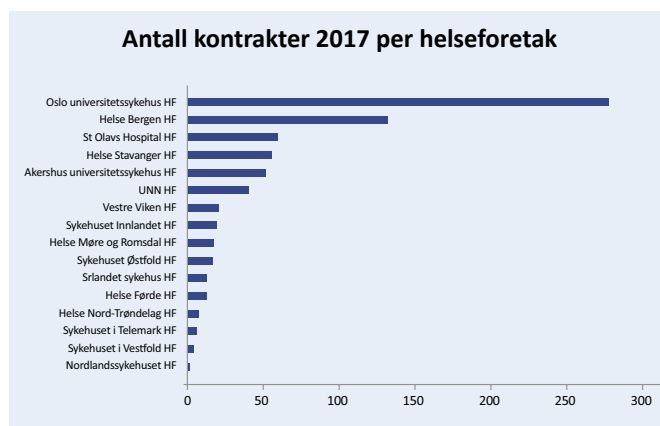


Figur 31. Forskningsmidler 2017 for alle regionale helseforetak samlet, fordelt på forskningsaktivitet. Data fra eRapport.

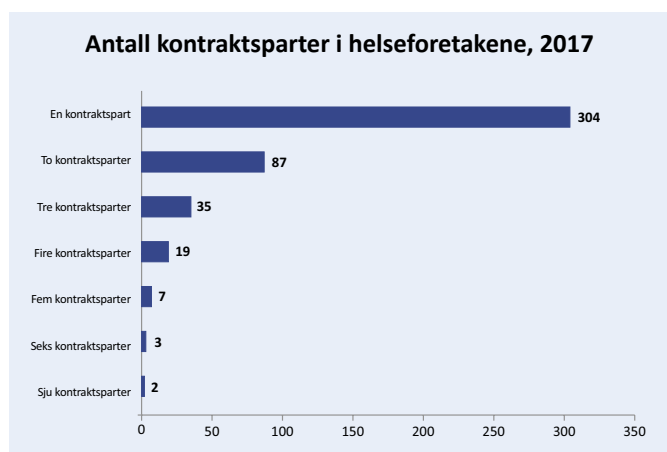
**Oppdragsforskning:** studier som er initiert av industrien som har en eller flere kontraktsparter (studiesteder) i helseforetakene. Årets lister over prosjektene er, så langt som mulig, kontrollert opp mot saksnummer i Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK). Figurene under er basert på tall fra hele landet og inkluderer studier som ble avsluttet i løpet av 2017. Tallene omfatter 457 oppdragsstudier med til sammen 726 studiesteder. 153 oppdragsstudier har to eller flere studiesteder, og 130 oppdragsstudier (28 prosent) har minst ett studiested i to eller flere regioner. Data er innhentet fra hver region (helseforetak og TTO).



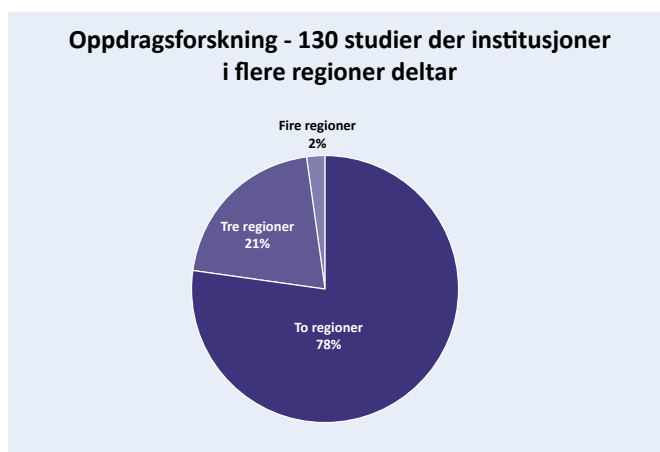
Figur 32. Antall kontrakter per regionalt helseforetak. Totalt antall kontrakter er 726. Data er innhentet fra hver region (helseforetak og TTO).



Figur 33. Antall kontrakter per helseforetak. Totalt antall kontrakter er 726. Data er innhentet fra hver region (helseforetak og TTO).



Figur 34. Antall studier initiert av industrien fordelt på antall kontraktsparter per studie. Tallene inkluderer pågående studier i 2017, inkludert studier som ble avsluttet i 2017. Data er innhentet fra hver region (helseforetak og TTO).

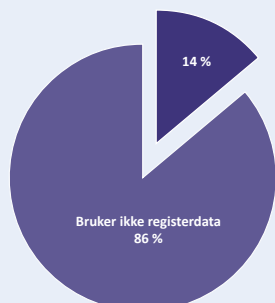


Figur 35. 130 studier har studiesteder i minst to helseregioner. Figuren viser at de fleste studiene har studiesteder i to regioner. Data er innhentet fra hver region (helseforetak og TTO).

**Nasjonale medisinske kvalitetsregistre:** Det er i dag 53 nasjonale medisinske kvalitetsregistre i Norge med nasjonal status gitt av Helsedirektoratet etter angitte kriterier som beskrevet i veileder for de medisinske kvalitetsregistre. Hovedformålet med de medisinske kvalitetsregistrene er å bidra til bedre kvalitet på behandlingen pasienten får, og redusere uberettiget variasjon i helsetilbud og behandlingskvalitet.

**Sentrale helseregistre:** De sentrale helseregistrene er etablert for å ivareta landsomfattende helseoppgaver, og er opprettet med hjemmel i helseregisterloven og forskrifter.

#### Bruk av registerdata, andel prosjekter



Figur 36. 223 av 1 585 prosjekter (prosjektnumre), dvs. 14 prosent, har oppgitt bruk av registre, og 100 av disse bruker data fra to eller flere registre.

43 forskjellige registre benyttes av prosjekter som har fått regionale forskningsmidler, 32 av nasjonale registre og 11 av de sentrale registrene.

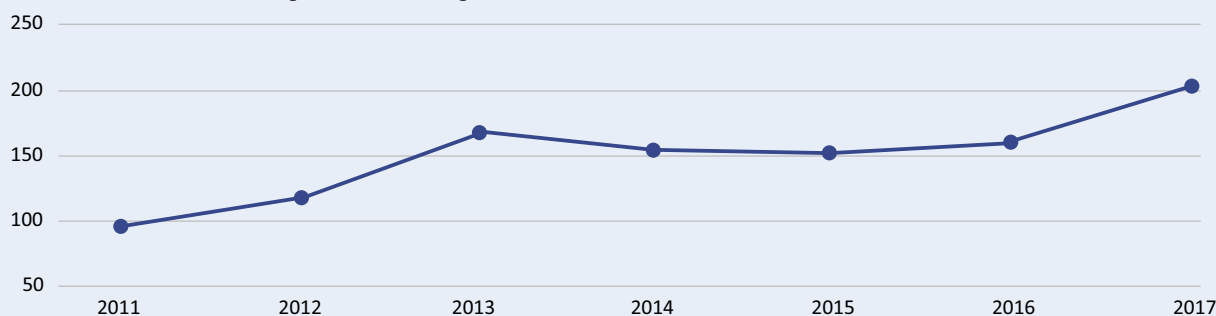
Registrene er nevnt 397 ganger, og de fem registrene som er nevnt flest ganger er alle sentrale registre (nevnt 249 ganger).

I 65 prosent av tilfellene er registeret brukt som en vesentlig datakilde, 33 prosent som en supplerende kilde, og i 2 prosent er registeret oppgitt å være eneste datakilde, (9 prosjekter).

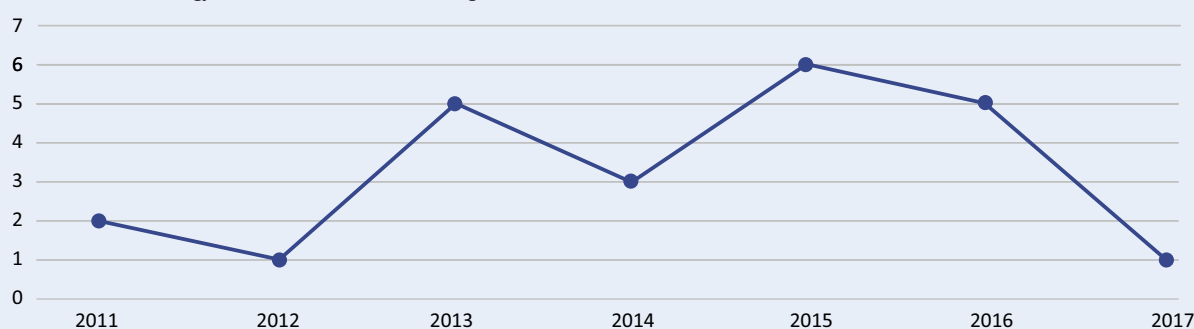
Data fra eRapport.

#### Kommersialisering av idéer fra helseforetakene gjennom TTO-ene

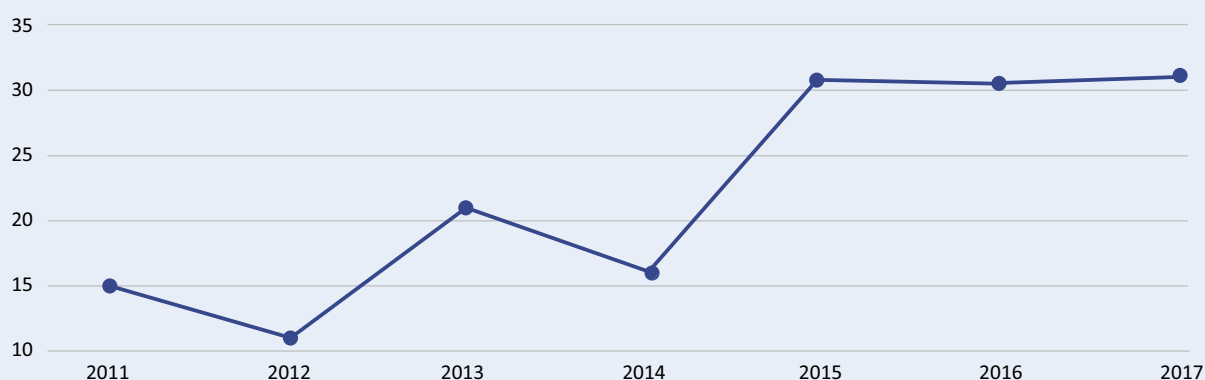
##### Antall forskningsbaserte forretningsidéer vurdert som interessante



##### Antall gjennomførte bedriftsetableringer



##### Antall undertegnede lisensavtaler



Figur 37. Kommersialisering av idéer fra helseforetakene gjennom TTO-ene 2011-2017. Data fra Norges forskningsråd.



**Helse Midt-Norge RHF**

Postboks 464  
7501 Stjørdal  
[www.helse-midt.no](http://www.helse-midt.no)

**Helse Nord RHF**

8038 Bodø  
[www.helse-nord.no](http://www.helse-nord.no)

**Helse Sør-Øst RHF**

Postboks 404  
2303 Hamar  
[www.helse-sorost.no](http://www.helse-sorost.no)

**Helse Vest RHF**

Postboks 303 Forus  
4066 Stavanger  
[www.helse-vest.no](http://www.helse-vest.no)

