

POTENTA FARMAKA REDAN VID SJUKDOMSDEBUTEN

Behandlingen av inflammatoriska ledsjukdomar har en lång historia, dokumenterad över flera sekel: från helgonterapeuterna på 1500-talet, 1600- och 1700-talens koppning, kauterisering och moxibustion till 1800-talens genombrott med syntetiseringen av salicylsyra. De hydrofila guldsalter som användes i början av 1900-talet har fortfarande en plats i den antireumatiska arsenalen, men idag satsar man allmer på potenta, remissionsinducerade läkemedel.

Långt in i modern tid hade behandlingen av inflammatoriska ledsjukdomar inslag av övertro och fanatism [1, 2]. Om den förhoppningsfulle reumatiker som på 1500-talet gick till den lokale kvacksalvaren för att få medicin hade pengar i fickan, kunde han få helgonamuletter, magiska salvor och papperslappar med påskriften »abracadabra». Annars fick han nöja sig med en kruka björnfett, som åtminstone hade fördehlen att duga till både in- och utvärtes bruk. En annan kur var att vid den onda foten binda fast en nyligen dödad turturduva, så att dess kroppsvärme skulle lindra värken.

Flera helgon ansågs vara särskilt reumatologiskt inriktade; deras benknotor, avbilder och amuletter såldes naturligtvis bra till värk- eller giktdrabbade individer. Ett av dessa helgon var eremiten S:t Albert av Messina, men även aposteln Andreas, S:t Stapinus och S:t Sebastian hade förmåga att hjälpa reumatiker.

I den ryktbare alkemisten Paracelsus von Hohenheims skrifter kan man hitta flera recept mot gikt och värk i lederna. Ett av dem är en lång trollformel, utförbar endast då Venus, Mars och Saturnus

står i en viss konstellation. Medicinen skulle framställas genom att vitriol, honung, guld, silver, bly och järn upphetades i väl avvägda mängder. Om detta försök skulle misslyckas ger Paracelsus ännu ett recept, denna gång till en läkande salva med starka antireumatiska effekter. Denna bestod av björnfett, människofett, olja från ruttna hästkadaver, benmärg från ko, purjolök och venetiansk tvål!

Egenartade behandlingsmetoder

Under 1500- och 1600-talen framkom en del mer avancerade behandlingsmetoder mot gikt och reumatism [2]. Åderlåtningen, detta medicinens gissel som fyllde kyrkogårdarna snabbare än den värsta epidemi, hade naturligtvis en plats även inom reumatologin. Vanligare var dock lokalbehandling med koppning eller blodiglar, som applicerades i närheten av den inflammerade leden. Denna behandling var i alla fall mindre skadlig, såvida inte lesionerna efter koppningen sekundärinfekterades.

Värre var det med kauterisering med glödande järn, en barbarisk kur som också rekommenderades mot ledinflammation. En del av de klassiska auktoriteterna tillrådde dessutom att det infekterade, rinnande såret skulle hållas öppet med hankar av smutsigt linne! Hade patienten inte från början en septisk artrit fanns således alla förutsättningar för att han skulle få det.

En egenartad behandlingsmetod som mycket användes i slutet av 1600-talet var moxibustion, en akupunkturliknande metod med gamla kinesiska anor. Den gick ut på att små koner av torkat fnöske, av snåla kvacksalvare ibland utdrysade med mossa och getavföring, placerades på huden, ofta i ett komplicerat mönster, nära den onda leden. Konerna antändes sedan och brändes upp, med resultat att patienten fick ett stort antal små brännblåsor (Figur 1).

Tidiga NSAID-preparat

Att extrakt av sälg och andra pilarter kunde ha en smärtstillande effekt visste man redan under antiken [1]. Både Plinius den äldre och Dioscorides rekom-

menderade sådana extrakt mot gikt och artritmärtor. Dessa kunskaper föll emellertid i glömska under medeltiden, för att återupptäckas under 1700-talet.

Redan på 1820-talet kunde franska kemister renframställa den aktiva substansen, som döptes till salicin. På 1850-talet syntetiserades salicylsyra av tyska kemister, och denna substans kom på 1870-talet i bruk som en smärtstillande och febernedsättande substans.

Bayerverkens tillverkning av Aspirin kom igång redan 1899 och pågår fortfarande, trots att en mängd andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat) har framkommit. Dessa har alla samma verkningsmekanism (inhibition av cyklooxygenasenzymet) och samma spektrum av biverkningar (huvudsakligen gastrit, ulcus och gastrointestinal blödning).

Ett av de största framstegen inom detta område under senare tid har varit framställandet av den selektiva cyklooxygenas-2-inhibitorn nabumeton (Relifex), som har betydligt lindrigare gastrointestinala biverkningar än de äldre NSAID-preparaten.

Remissionsinducerande behandling

Så sent som på 1970- och 1980-talen karakteriserades reumatoid artrit (RA) av vissa som en »lindrig» sjukdom, men detta baserades i huvudsak på att patienterna inte löpte någon större risk att plötsligt avlida. Även om en del patienter har begränsad RA, som rentav kan gå i spontan remission efter något års sjukdom, har många en obönhörligt progredierande, successivt invalidiserande sjukdom. I västländer drabbar RA 0,5–1 procent av befolkningen och är den vanligaste behandlingsbara orsaken till invaliditet.

På 1970- och 1980-talen hade den så kallade behandlingspyramiden (Figur 2) en central roll i den antireumatiska farmakoterapien. Man skulle inleda behandlingen av nydiagnostiserad RA med ett NSAID-preparat och, om patienten inte svarade på detta, insätta alltmer potenta remissionsinducerande läkemedel (eller DMARDs, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs). Me-

Författare

JAN BONDESON

med dr, fil lic, institutionen för cell- och molekylärbiologi, Lunds universitet.



Figur 1. Koppning, kauterisering och moxibustion – tre tidiga behandlingsmetoder mot reumatism och ledvärk.



totrexat, överst i pyramiden, reserverades för terapiresistenta fall, där man tidigare provat allt annat.

Idag torde flertalet reumatologer instämma i att tidig RA är »a medical emergency»: patienterna bör remitteras till specialist och bli föremål för aktiv behandling med de mest potenta DMARD-preparaten så snart diagnosen ställts. Sjukdomens framtida prognos kan mycket väl avgöras av behandlingssvaret under de första månaderna. I en stor engelsk undersökning av patienter med tidig RA visade sig en av de viktigaste prognostiska indikatorerna för funktionsstatus efter tre års sjukdomsduration vara hur lång tid som förflutit innan patienten blivit föremål för aktiv behandling med ett DMARD-preparat [3].

Ett av de viktigaste hindren för att denna satsning på aktivare behandling av tidig RA skall bli framgångsrik är att dagens DMARD-preparat är uppenbart otillräckliga. Vissa – såsom antimalariamedel och auranofin – har otillräcklig effekt, medan andra – såsom penicillamin och cyklosporin A – har allvarliga, ibland livshotande biverkningar. Urvalet av antireumatiska läkemedel har under åren styrts mer av experimentlusta och kliniska deduktioner än av teoretiska resonemang utifrån drogernas verkningsmekanismer. Detta har fått som följd att man idag inte vet hur flertalet av dagens DMARD-preparat fungerar intracellulärt, trots att de har använts i decennier. I min nyligen publicerade doktorsavhandling [4], av vilken en något förkortad version av sammanfattningsdelen [5] har antagits för publi-

cering, har jag givit en översikt över det aktuella kunskapsläget vad gäller de antireumatiska drogernas verkningsmekanismer.

Guld mot reumatism

Guldet har använts i medicinen sedan antiken, till en början mest som livselixir och som motgift mot olika gifter [6]. På 1600-talet nådde den engelske kvacksalvaren Francis Anthony stor framgång med sin guldhaltiga undermedicin *aurum potabile*, men detta stärkande tonikum uppskattades nog mest för att det var alkoholhaltigt och smakgott.

Guld användes också mot epilepsi. En medicin som den fallandesjuka kungen Ludvig den Tjocke av Frankrike intog sades ha innehållit stoftet från 96 guldmünt. Redan på 1500-talet togs metalliskt guld också i bruk mot syfilis. I gammal svensk folkmedicin användes guld mot rakit. Det sades att guldavskrap från sju sedesamma hustrurs vigselringar var den bästa medicinen för rakitiska barn. Läkeboken tillägger att

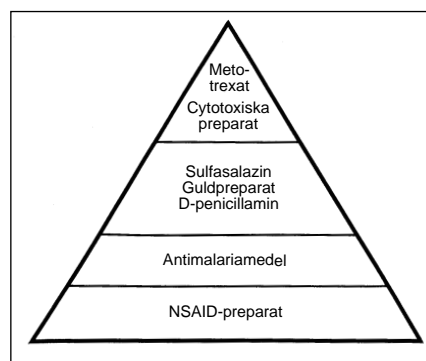
man kunde dryga ut blandningen med järnfilsån från kyrklåset om det inte gick att få tag på så många sedesamma hustrur.

Det är först sedan sent 1800-tal som guldhaltiga droger har tagits i bruk mot inflammatoriska sjukdomar. Ftisiologins fader, Robert Koch, hade höga tankar om guldsalter som tuberkulostatikum, men i själva verket var de inte särskilt effektiva härvidlag. I stället användes de på flera håll mot kronisk endokardit, och flera läkare noterade att patienternas ledsmärtor tycktes avta då de erhöj injektioner med guldsalt.

Detta ledde till att guldsalter användes även vid reumatiska ledaffektioner: bland annat finns ett arbete från 1923 av svensken Sven Zandrén, verksam vid Sabbatsbergs sjukhus medicinska avdelning i Stockholm, som talar för att han använde injektioner av guldsalt mot RA [7]. Zandrén trodde emellertid själv inte så mycket på dessa nymodiga behandlingsmetoder och publicerade aldrig sina fallbeskrivningar internationellt.

Detta ledde till att en annan man, fransmannen Jacques Forestier, fick hela äran av att ha introducerat guldsalterna inom reumatologin. Denna ära är dock välförtjänt, eftersom Forestier med största nit gick in för sin uppgift [8].

Hydrofila guldsalter av samma slag som de Forestier använde på 1920-talet har fortfarande en plats i den antireumatiska arsenalen [9]. Det i Sverige tillgängliga preparatet är aurotiomalat (Myocrisin). Dess kliniska effekt är odiskutabel, men dess användning begränsas av ett brett spektrum av biverkningar. Det är också besvärligt för patienterna att varje vecka behöva injiceras



Figur 2. Den gamla behandlingspyramiden vid RA.



med preparatet, vilket tillförs intramuskulärt. Det lipofila guldpreparatet auranofin (Ridaura) har fördelen att kunna intas i tablettform. Det är också relativt flitigt använt, och trots att dess effekt är underlägsen de hydrofila preparatens har det också lägre frekvens svåra biverkningar [9].

En intressant klinisk iakttagelse är att en liten grupp RA-patienter reagerar mycket bra på guldterapi. Om behandlingen inleds tidigt kan sjukdomen rentav gå i total remission. Det är dock omöjligt att från början säga vilka patienter som kommer att svara på behandlingen. En imponerande mängd hypoteser har formulerats angående guldpreparatens verkningsmekanismer, dock utan att något definitivt svar har framkommit. Sannolikt påverkar guldpreparaten många olika steg i den intracellulära signaltransduktionen hos flera slags inflammatoriska celler. Särskilt viktigt är att auranofin, men inte de hydrofila guldpreparaten, inhiberar induktionen av interleukin-1 och tumörnekrosfaktor- α från makrofager och monocyter [4].

Klorokin mot reumatoid artrit

Kinabarkberedningarnas specifika verkan mot malaria har varit känd sedan 1600-talet [10]. Under 1700- och 1800-talen användes de dessutom ofta i febernedsättande och smärtlindrande syfte. År 1820 isolerades de viktigaste aktiva beståndsdelarna: kinin och cinchonin. Redan 1894 användes kinin framgångsrikt mot systemisk lupus erythematosus (SLE), och denna behandling blev snart den gängse. Under första hälften av 1900-talet syntetiserades andra, effektivare antimalariamediciner vilka tog kininets plats.

I ett viktigt arbete av F Page från 1951 rapporterades resultaten av en stor studie av antimalariamedlet quinacrin mot SLE, och det noterades att även en del patienter med samtidig RA blev bättre. Flera andra studier av antimalariaterapi vid RA genomfördes under 1950- och 1960-talen.

Trots att retinotoxiciteten förblivit ett problem används antimalariamedel ännu mot RA, om än i minskad omfattning under de senaste åren. Kliniska studier har påvisat att de är mindre verksamma än sulfasalazin och metotrexat, men deras biverkningar är å andra sidan betydligt lindrigare och regelbunden laboratoriemässig kontroll behövs inte vid antimalariaterapi. De i Sverige registrerade antimalariamedlen är klorokinfosfat (Klorokinfosfat) och hydroxiklorokin (Plaquenil).

Verkningsmekanismen för antimalariamedel vid RA är okänd. Man vet att de i hög grad anrikas intracellulärt och framför allt ansamlas i lysosomerna, vilka därigenom alkaliserar. I många år har det antagits att antimalariamedlens lysosomotropa effekter förklarade deras effekter vid RA, men detta vilar på relativt osäker teoretisk grund. I stället har flera forskare under senare år uppmärksammat att antimalariamedlen inhiberar fosfolipas A_2 i olika cellsystem och att de inhiberar induktionen av interleukin-1 och tumörnekrosfaktor- α i makrofager [4].

Sulfasalazin – en svensk uppfinning

Ett av dagens ledande DMARD-preparat är sulfasalazin (Salazopyrin), en svensk uppfinning. En av reumatologins svenska pionjärer, professor Nanna Svartz, lät på 1930-talet syntetisera

denna substans, som var tänkt att kombinera en (antibakteriell) sulfamolekyl med en (antipyretisk) salicylsyremolekyl, eftersom det var Nanna Svartz hypotes att RA utlöstes av en bakteriell infektion.

Trots att preparatet således introducerades under felaktiga premisser uppnåddes tidigt lovande resultat vid behandling av RA-patienter. Senare glömdes sulfasalazin bort i flera årtionden, innan det återintroducerades i början av 1980-talet.

Kliniska studier har visat att sulfasalazin är ett av marknadens mest potenta DMARD-medel. Preparatet saknar ingalunda biverkningar, men dessa är i regel lindrigare än de som förekommer med metotrexat eller injicerbart guld. Dock bör nämnas att åtskilliga patienter upplever illamående, yrsel eller avföringsrubbing i samband med medicineringsmed sulfasalazin.

Sulfasalazin absorberas dåligt i magsäcken och tunntarmen, varför större delen av läkemedlet når ned till tjocktarmen, där det till stora delar spjälkas till sina två huvudmetaboliter sulfapyridin och 5-amino-salicylsyra. Egenartat är att kliniska studier har indikerat att medan 5-amino-salicylsyra ter sig vara den aktiva beståndsdelen vid ulcerös kolit, pekar en del data på att sulfapyridin skulle vara viktigast vid RA; mycket talar dock också för att hela sulfasalazinmolekylen också spelar en inte oväsentlig roll.

Verkningsmekanismen för sulfasalazin vid RA är ännu okänd. Det är sannolikt att både sulfasalazinmolekylen och dess två metaboliter påverkar multipla steg i den intracellulära signaltransduktionen hos flera olika typer av inflammatoriska celler [11]. Data vad gäller sulfasalazinetts effekter på frisättningen av proinflammatoriska cytokiner från makrofager och monocyter går isär, men mycket talar för att terapeutiska koncentrationer av dessa substanser inte påverkar induktionen av interleukin-1 och tumörnekrosfaktor- α [4]. En intressant ny hypotes är att sulfasalazin skulle potentiera frisättningen av den antiinflammatoriska mediators adenosin [12].

Metotrexat

Metotrexat har under 1990-talet successivt accepterats som marknadens ledande DMARD-preparat [13]. Det verkar snabbare än något av de andra preparaten: ibland kan man se respons redan efter två till tre veckor, till skillnad från effekten av antimalariamedel och D-penicillamin, där man ofta måste vänta lika många månader. En annan fördel är att metotrexat omsätts långsamt intracellulärt, varför det räcker med att tillföra en låg veckodos på

7,5–20 mg under två av veckans dagar. Metotrexat har inte heller så många besvärande subjektiva sidoeffekter; däremot finns en inte obetydlig risk för livshotande lung- och benmärgsbiverkningar, vilket nödvändiggör konstant klinisk och laboratoriemässig observation.

Verkningsmekanismen för metotrexat är ännu okänd. Preparatet förefaller inte påverka induktionen av proinflammatoriska cytokiner från makrofager och monocyter; inte heller påverkas frisättningen av arakidonsyra eller bildningen av bioaktiva eikosanoider [4]. En ny hypotes är att metotrexat – liksom sulfasalazin – skulle potentiella frisättningen av den antiinflammatoriska mediatoren adenosin [12].

Cyklosporin A

Cyklosporin A (Sandimmun) är en cyklisk peptid med utomordentliga immunsuppressiva effekter som med framgång används efter organtransplantation. Vid RA har cyklosporin A bevisats vara likvärdigt med klorokin, azatioprin eller penicillamin, men dess frekventa och ofta svåra sidoeffekter, framför allt nefrototoxicitet och hypertoni, har begränsat dess användning mot denna sjukdom.

I USA har man dock lovande resultat vid behandling av tidig RA med en kombination av metotrexat och cyklosporin A. Detta visar, om inte annat, den målsättning som finns att från början utmana sjukdomen med potenta farmaka.

Tenidap – ett nytt preparat

Tenidap (Pfizer) är ett nytt antireumatiskt preparat som är unikt genom att kombinera cyklooxygenasinhhibition med relativt potenta remissionsinducerande effekter. I stora studier har det visat sig vara likvärdigt med hydroxiklorokin i kombination med NSAID eller auranofin–NSAID [14]. Mycket talar för att Tenidap verkar genom att inducera en intracellulär pH-sänkning i inflammatoriska celler, vilket minskar deras förmåga att frisätta arakidonsyra och proinflammatoriska cytokiner [4].

En del tidiga forskare försökte förklara Tenidaps effekter med att medlet skulle inhibera 5-lipoxygenasenzymet, men senare studier har visat att det inte påverkar aktiviteten hos detta enzym i vare sig neutrofiler eller makrofager. Hypotesen att leukotrienerna skulle fungera som pådrivare av produktionen av proinflammatoriska cytokiner har också, med rätta, ifrågasatts under senare år [4]. Särskilt intressant är att Tenidap är en potent inhibitor av induktionen av interleukin-6 och således även av det akuta fasreaktantsvaret [14].

Tenidap har godkänts av läkeme-

delsverken i flera europeiska länder, men ännu inte i Sverige eller USA.

Meta-analys av dagens DMARD-preparat

Den amerikanske reumatologen DT Felson och hans medarbetare genomförde 1990–1992 en stor meta-analys av de tillgängliga kliniska studierna av DMARD-preparat vid RA [15–16]. Antimalariamedel och auranofin hörde genomgående till de minst effektiva drogerna, men var också de minst toxiska. Antimalariamedlen var de minst toxiska av samtliga preparat. Intressant är att klorokinfosfat var signifikant mer effektivt än hydroxiklorokin, utan att vara mer toxiskt, vilket talar för att användningen av hydroxiklorokin snarare än klorokinfosfat mot RA vid vissa svenska sjukhus kanske inte är så välbeaktat.

Metotrexat och sulfasalazin var genomgående de mest potenta drogerna, men sulfasalazin ansågs i denna meta-analys aningen mera toxiskt, särskilt vad gäller bortfall på grund av subjektiva biverkningar i början av behandlingen. Aurotiomalat (Myocrisin) och D-penicillamin var de överlägset mest toxiska DMARD-preparaten.

Intressant är också att azatioprin (Imurel), ett av de äldre cytotoxiska preparat som på 1970-talet introducerades mot RA, gjorde en mycket slät figur. Det stog lågt i fråga om effektivitet och passerades till och med av antimalariamedlen, men intog i fråga om biverkningar tredje platsen bland preparaten. Det är idag accepterat att detta preparat är betydligt mindre effektivt, och samtidigt mer toxiskt, än metotrexat.

Morgondagens antireumatiska terapi

I efterföljande artikel belyses en del nya behandlingsmetoder vid RA som under senare år ådragit sig allt större intresse, framför allt de revolutionerande framsteg som har gjorts i och med introduktionen av antikroppar mot den proinflammatoriska, makrofagproducerade cytokinen tumörnekrosfaktor- α .

Referenser

1. Leden I. Ledgångsreumatism och gikt – en historisk återblick. Sydsvenska medicinhistoriska sällskapets årskrift 1981; 18: 65–97.
2. Rodnan GP, Benedek TG. Ancient therapeutic arts in the gout. *Arthritis Rheum* 1963; 6: 317–40.
3. Emery P. Early rheumatoid arthritis: therapeutic strategies. *Scand J Rheumatol* 1994; 23(100 suppl): 3–8.
4. Bondeson J. Effects of disease-modifying antirheumatic drugs on macrophage signal transduction and the induction of proinflammatory cytokines [dissertation]. Lund: Lunds universitet, 1996.
5. Bondeson J. The mechanisms of action of disease-modifying drugs. A review with

emphasis on macrophage signal transduction and the induction of proinflammatory cytokines. *Gen Pharmacol*. Under publ.

6. Leden I, Guld. En kulturhistorisk och medicinhistorisk betraktelse. Halmstad: Smith Kline & French AB, 1988.
7. Zandrén S. Om kolloidal metallterapi. *Svenska Läkaresällskapets handlingar Hygiea* 1923; 85: 121–47.
8. Bean WF, Forestier F, Kassam Y, Buchanan WW, Rooney PJ. The history of gold therapy in rheumatoid disease. *Semin Arthritis Rheum* 1985; 14: 180–6.
9. Champion GD, Graham GG, Ziegler JB. The gold complexes. *Baillieres Clin Rheumatol* 1990; 4: 491–534.
10. Leden I. Kinabark – en historisk återblick. *Sydsvenska medicinhistoriska sällskapets årskrift* 1980; 17: 80–93.
11. Smedegård G, Björk J. Sulphasalazine: mechanism of action in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34(2 suppl): 7–15.
12. Cronstein BN. The antirheumatic agents sulphasalazine and methotrexate share an anti-inflammatory mechanism. *Br J Rheumatol* 1995; 34(2 suppl): 30–2.
13. Bannwarth B, Labat L, Moride Y, Schaeffer T. Methotrexate in rheumatoid arthritis. An update. *Drugs* 1994; 47: 25–50.
14. Breedveld F. Tenidap: a novel cytokine-modulating antirheumatic drug for the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1994; 23(100 suppl): 31–44.
15. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1449–61.
16. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1117–25.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.