

# Antireumatiska läkemedel – minihistorik med filatelistisk touch

Historietecknare: Ido Leden, Kristianstad

Smärtlindring av reumatiska tillstånd var angeläget redan i förhistorisk tid. En del av de läkemedel vi i dag använder har en flertusenårig historia.

## Salicin och salicylsyra

Redan under antiken användes pilbarkextrakt, som på grund av sitt salicininnehåll gav god smärtlindring och feberstillning. 1899 började läkemedelsbolaget Bayer sin försäljning av aspirin (acetylsalicylsyra). Det är ett läkemedel, som fortfarande har stor användning och som fått nya indikationer. För detaljer hänvisas till en historisk översikt i Reumabulletinen nr 67 (1). På flera håll i världen uppmärksammades aspirinets 100-årsjubileum genom frimärksutgivning (figur 1 a och b).



Fig 1 a. Frimärke från Uruguay med pilträd (från blad och bark kan salicin utvinnas). Notera som kuriosum att utgivningsåret är 1897, alltså två år före den egentliga lanseringen av Aspirin. På frimärkenas häftesomslag porträtt av Felix Hoffman, kemisten på Bayer som syntetiserade aspirinet, tillsammans med hans namnteckning på forskningsdokument daterat 1897.



Fig 1 b. Frimärke från Gabon utgivet till 100-årsjubileet av aspirinets introduktion på den öppna marknaden.

## Colchisin

Extrakt av tidlösa (figur 2), *colchicum autumnale*, användes också under antiken särskilt mot akuta giktсмärter (2). Det är framför allt växtens frön och lök som är rika på colchisin, den alkaloid som är verksamt substans. Tidlösan har fått sitt latinska namn efter Colchis, ett litet landområde vid Svarta havets västkust, ungefär motsvarande dagens Georgien, där den växte rikligt under antiken. Tablett Colchisin (extemporepreparat) är än i dag ett osvikligt medel mot akuta podagerattacker.



Fig 2. Tidlösa, *Colchicum autumnale*, blommar bladlöst på hösten. Frimärket är utgivet i Tjeckoslovakien 1965.

## Antimalariapreparat (3, 4)

Då de spanska conquistadorerna på 1530-talet erövrade Syd- och Mellanamerika, upptäckte de, att extrakt från kinabarkträdet kunde bota frossa (malaria). År 1820 isolerade de franska farmakologerna P J Pelletier och J B Cavantoux den aktiva substansen, som de kallade kinin (figur 3).



Fig 3. Frimärke utgivet i Frankrike 1970 till 150-årsjubileet av kininets renframställning.

Stora doser kinin kunde ge blekhet (anemi) och därför prövade engelsmannen Payne 1894 att ge detta preparat till patienter med SLE-betingade fjärilsexanthen eftersom dessa ansågs bero på ökad blodfyllnad (hyperemi). Det skulle dock dröja till 1950-talet innan antimalariapreparat fick en etablerad plats i den reumatologiska farmakaarsenalen.

### Salazopyrin (5)

Salazopyrin är en helsvensk produkt framtagen i samarbete mellan Nanna Svartz och läkemedelsföretaget Pharmacia. Nanna Svartz, som var Sveriges första kvinnliga professor, erhöll 1937 professuren i internmedicin vid Karolinska institutet. Hennes forskning var bland annat inriktad på att försöka klarlägga orsakerna till ledgångsreumatism.

Hon och många andra ansåg, att denna sjukdom sannolikt orsakades av ett ännu icke isolerat infektiöst agens. Sulfan hade blivit tillgänglig 1936. Hon ansåg det därför logiskt, att vid behandling av ledgångsreumatism koppla ihop ett sulfapreparat (sulfapyridin) med ett annat läkemedel (salicylsyra) som hade erkänt god smärtstillande effekt vid denna sjukdom. På så vis syntetiserades salicylazo-sulfapyridin, i dagligt tal Salazopyrin.

Behandlingsresultaten var goda. Under en fyraårig observationsperiod förbättrades 63 procent av patienterna. Det skulle dock dröja till 1980-talets början innan Salazopyrin fick en allmänt erkänd plats som behandlingsmedel vid ledgångsreumatism.

### Guld (6, figur 4)

Tanken att ledgångsreumatism orsakades av ett infektiöst agens föddes i slutet av 1800-talet i samband med bakteriologins genombrott. Den berömde tyske läkaren Robert Koch hade 1882 isolerat tuberkelbacillen och visat, att denna mikroob var orsaken till tuberkulos. År 1890 presenterade han preliminära försök som visade att en guld-/cyanförening hämmade tuberkelbacillens växt in vitro.

Över världen spreds nu en förhoppning att man kanske funnit ett botemedel mot den fruktade lungtuberkulosen. På många håll inleddes behandlingsförsök med olika guldföreningar mot lungtuberkulos

men också mot ledgångsreumatism, en kronisk sjukdom där man bara väntade på att den ansvariga mikroben skulle isoleras. Så blev inte fallet som vi vet, men guldföreningar visade sig vara effektiva medel vid behandling av ledgångsreumatism. De fungerade emellertid inte som tuberkulostatika.



Fig 4. Frimärke utgivet 1963 som påminnelse om industri- och ingenjörskonst. I nedre raden symbolerna för svavel, guld, koppar och verkstadsindustri. Symbolen för guld är ursprungligen det tecken de medeltida astronomerna använde för solen. Alkemisterna övertog symbolen och lät den beteckna metallen guld.

Parenteralt guld har framgångsrikt använts som antireumatikum sedan 1920-talets slut. Fransmannen Jaques Forestier gjorde de grundläggande pionjärarbetena; för detaljer, se Reumabulletinen nr 64 (7).

### Penicillamin

Penicillamin är en av de metaboliter som bildas vid behandling med penicillin. 1953 isolerades och beskrevs substansen. Man förutspådde också att den var användbar som chelat. Året därpå kom den första rapporten om klinisk effekt vid cystinuri.

Så småningom visades att Penicillamin kunde dissociera makromolekyler och då föddes tanken, att denna effekt skulle kunna utnyttjas vid behandling av RA. Reumatoidfaktorn är en makromolekyl och om den hade patogenetisk betydelse borde spjälkning sannolikt gynnsamt påverka sjukdomsförloppet.

De grundläggande arbetena gjordes i USA på 1960- och 1970-talen av Israeli A Jaffe och hans grupp. Effekten var dock måttlig och verkningsmekanismen än i dag oklar. Numera inleds sällan Penicillaminbehandling vid RA.

### Podofyllotoxin

Även detta är en substans vars användning vid behandling av RA påtagligt minskat. Podofyllotoxin är ett antimotikum, som från början utvanns från en berberisart, Podofyllum emodi, som växer på Himalayas slutningar. Behandlingsförsök inleddes på 1970-talet med sådant extrakt i form av ett licenspreparat, Proreid. I dag säljs en vidareutveckling, också på licens, under namnet Reumacon.

## Glukokortikoider (kortison)

Kortison användes första gången i september 1948 vid behandling av RA. Effekten var dramatisk. Därmed inleddes ett nytt och mycket betydelsefullt skede i reumatologins historia. Flera författare har markerat detta genom att skriva 1948 BC respektive AC (before and after cortisone). I Reumabulletinen nr 69 presenterades nyligen utförligare data (8).

## Metotrexat och andra immunsuppressiva läkemedel

Metotrexat (MTX) är en folinsyraanalog och har därför också antimetabola egenskaper. Av denna anledning testade man med framgång redan 1948 att använda substansen vid akut leukemi. Man noterade klara antiprolifera effekter och därför provades 1951 om man också fick effekt vid RA (10). Vissa patienter förbättrades dramatiskt men det dröjde ända till 1980-talet innan mera systematiska studier påbörjades gällande effekt vid RA.

En av 1980-talets pionjärer var den ungerskfödda läkaren Erika Szanto, som arbetade på Danderyds sjukhus i Stockholm. I dag är MTX det helt dominerande LARM-preparatet vid behandling av RA. Det finns också ett flertal andra immunmodulerande cytostatika, som används för behandling av RA, exempelvis Azatioprin (purinanalog som började användas redan på 1960-talet), cyklofosamid (Sendoxan), ciklosporin (Sandimmun) med flera.

## Biologiska läkemedel (9)

Dessa har inneburit en revolution för behandling av RA och andra kroniska artrit. Hos många patienter kan dessa medel helt eliminera ledinflammationen, vilket innebär goda möjligheter att återfå den livskvalitet man hade före symtomdebuten.



Fig 5. César Milstein (1927-2002), argentinfödd brittisk biokemist, som delade 1984 års nobelpris i medicin med sin forskarkollega i Cambridge, Georges Köhler. Frimärke från Argentina 2005.

1984 tilldelades Köhler och Milstein (figur 5) Nobelpriset i medicin för sin framställning av monoklonala antikroppar. En praktisk/klinisk tillämpning av denna teknik blev framtagandet av TNF-alfablockerande substanser. Sådana började användas inom reumatologin på 1990-talet och har under 2000-talet medfört behandlingsframgångar av tidigare oantagliga slag.

I pipeline finns i dag ett flertal cytokinhämmare och sedan några år används också B- och T-cellshämmande preparat. Allt befäster reumatologins ställning som pionjärspecialitet inom området inflammation och immunmodulering.

## Referenser

1. **Leden I.** Något om salicylaternas historia. Reumabulletinen (nr 67) 2007: 18-19.
2. **Leden I.** Reumatologisk farmakoterapi ur historiskt/filatelistiskt perspektiv. Läkartidningen 1980; 77: 4943-46.
3. **Leden I.** Arthritis on stamps. Arthritis Rheum 1980; 23:611.
4. **Leden I.** Antimalarial drugs – 350 years. Scand J Rheumatol 1981; 10: 307-12.
5. **Leden I.** Reumatologins historia. I: Reumatologi, Klareskog L, Saxne T, Enman Y (red). Lund: Studentlitteratur 2005: 25-32.
6. **Leden I.** Guld. En kulturhistorisk och medicinhistorisk betraktelse. Halmstad: Civilen, 1988.
7. **Leden I.** Jacques Forestier. Grundaren av fransk reumatologi. Reumabulletinen (nr 64) 2006: 20-21.
8. **Leden I.** Kortison, ett läkemedel med snart 60-årig historia. Reumabulletinen (nr 69) 2008: 11-13.
9. **Leden I.** Svensk reumatologi och svensk reumatologisk förening (SRF) speglad i SLS motto: Vetenskap, utbildning & kvalitet. (kapitel i SLS 200-årshistorik, under tryckning).
10. **O'Dell J.** Methotrexate use in rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin N A 1997; 23: 779-96.

## Resestipendier

För att stödja och stimulera den reumatologiska verksamheten i Sverige har Roche AB tillställt Svensk Reumatologisk Förening 8 st resestipendier, vilka förklaras lediga för ansökan för 2008

### Stipendiernas omfattning

Stipendierna omfattar vardera 15 000 kr för aktivt deltagande i kongress utomlands (accepterat abstract).

### Stipendiaternas kvalifikationer

Stipendierna kan sökas av SRF:s medlemmar. Särskild prioritet kommer att ges till icke-seniora forskare.

### Ansökan

Stipendierna har två ansökningsperioder. Sista ansökningsdatum för period ett är 15 maj och sista ansökningsdatum för period två är 15 september. Ansökan skall ske elektroniskt till Solveig Wällberg Jonsson via SRF-online, [www.srfonline.org](http://www.srfonline.org).

### Beslutskommitté

Kommittén kommer att bestå av SRF:s Vetenskapliga sekreterare, Vice ordförande och vidareutbildningsansvarig. Solveig Wällberg Jonsson är huvudansvarig.

Vid frågor gällande stipendierna, välkomna att kontakta Magnus Karlsson på Roche AB, telefon 08-726 12 00, för ytterligare information.