

förlängande interventioner, om man räknar kostnad per vunnet levnadsår. Samhället står nu inför ett vägsval, där vi måste bestämma om svensk samhällsekonomi klarar att ge »state of the art»-behandling vid ovarialcancer.

Vi som företräder den medicinska professionen ställer frågan:

Hur mycket är de sista åren i en människas liv värda?

Eller, annorlunda uttryckt: Hur stora resurser är det rimligt att avsätta för ytterligare ett års förlängning av livet?

Referenser

1. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1-6.
2. Covens A, Boucher S, Roche K, Macdonald M, Pettitt D, Jolain B et al. Is paclitaxel and cisplatin a cost-effective first-line therapy for advanced ovarian carcinoma? *Cancer* 1996; 77: 2086-91.
3. Persson U, Vigelius C. Revidering av vägverkets olyckskostnader – en uppräknning till 1997 års priser. Lund: Institutionen för trafikteknik, Lunds tekniska högskola, 1995.
4. Kaplan RM, Bush TW. Health-related quality of life measurement for evaluation research and policy analysis. *Health Psychol* 1982; 1: 61-80.
5. Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *Can Med Assoc J* 1992; 146: 473-81.
6. Statens beredning för utvärdering av medicinsk metodik. Måttligt förhöjt blodtryck. SBU-rapport nr 121, 1994.
7. Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Safran DG, Siegel JE, Weinstein MC et al. Five hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Anal* 1995; 15: 369-90.
8. Dödsorsaker 1991. Stockholm: Statistiska centralbyrån, 1993.
9. Jacobson L, Lindgren B. Vad kostar sjukdomarna? Sjukvårdskostnader och produktionsbortfall fördelat på sjukdomsgrupper 1980 och 1991. Stockholm: Socialstyrelsen, 1996.

Se även artikeln på sidan 28 i detta nummer.

NYA PERSPEKTIV PÅ REUMATOID ARTRIT

Reumatoid artrit (RA) är en sjukdom där dagens kunskapsläge uppvisar en rad paradoxer: Trots att tillståndet länge varit känt som en av våra stora folksjukdomar är det först under de senaste åren som epidemiologisk forskning har klart påvisat dess långsiktigt allvarliga prognos; trots att relativt få helt nya preparat introducerats i terapin, har behandlingsstrategin i grunden förändrats från en ganska avvaktande hållning till att betona det avgörande behovet av snabb diagnos och aktiv behandling; och trots stora forskningsframsteg kring förståelsen av de immunologiska uppkomstmekanismerna, har denna forskning ännu gett relativt liten avkastning i form av nya farmaka för vardagssjukvården.

Några av dessa problem behandlas i två artiklar av Jan Bondeson i detta nummer av Läkartidningen, och diskussionen förtjänar uppmärksamhet, särskilt som det ökande behovet av tidig diagnos och aktiv behandling ställer större krav på tidig reumatologisk konsultation vid nyupptäckta ledinflammationer.

Stor risk för utslagning från arbetslivet

Att reumatoid artrit är en sjukdom som kan orsaka rörelsesvårigheter och svår kronisk värk är uppenbart. Mindre uppenbara har varit långtidseffekterna av sjukdomen vad gäller dödlighet, risk att drabbas av följsjukdomar och risk för sociala konsekvenser, som t ex oförmåga att fortsätta sitt yrkesarbete.

Trots att sjukdomen, som beskrivs i den historiska redogörelsen av Jan Bondeson, har varit föremål för intresse under lång tid, är det först under senare år som det klarlagts att reumatoid artrit inte bara orsakar lidande; sjukdomen är också förknippad med en avsevärt ökad mortalitetsrisk – i olika undersökningar beräknad till en genomsnittligt reducerad livslängd om mellan 5 och 15 år [1, 2]. Den ökade mortaliteten tycks framför allt bero på en ökad dödlighet i hjärt-kärlsjukdom [1-3], och till mindre del på en ökad risk att drabbas av allvarliga infektioner [1, 2].

Vad gäller sociala konsekvenser är resultaten från en nyligen genomförd svensk studie särskilt anmärkningsvär-

da; man fann att ca 40 procent av dem som nyinsjuknat i reumatoid artrit, och som samtidigt var yrkesarbetande, hade tvingats lämna sitt arbete helt eller delvis inom två år [4].

Slutsatserna av dessa och många andra studier kring konsekvenser av att insjukna i RA tyder starkt på att det inte bara, eller kanske inte ens främst, är ledsymtomen som ger problem. I stället kan det vara den uttalade tröttheten och andra systemiska effekter av kronisk inflammation som leder till följsjukdomar och social utslagning.

Det positiva med resultaten av dessa långtidsuppföljningar är samtidigt att de för första gången – i en artikel från våren 1996 [5] – klart kunde påvisa positiva effekter av långtidsbehandling med aktiva antireumatiska läkemedel (guld, metotrexat etc) vad gäller handikappgrad. Den enorma mängd artiklar som tidigare publicerats kring terapiefekter av olika farmaka vid reumatoid artrit har nästan uteslutande handlat om resultat under kortare tider, i allmänhet de månader under vilka en viss läkemedelsstudie pågått.

Eftersom de flesta studier kring mortalitet och invaliditet på lång sikt samtidigt härrör från den tid då terapitraditionen var mer passiv än idag, finns möjligheten att långtidsprognosen för dagens aktivt behandlade reumatiker har förbättrats. Preliminära studier tyder på att detta är fallet, men här ligger givetvis ett stort ansvar hos professionen, i första hand reumatologkåren, att åstadkomma en systematisk långtidsuppföljning av patienter med reumatoid artrit.

Hur använda de ökade kunskaperna för bättre terapi?

I dagens kliniska rutin gäller det främst att fastställa hur de farmaka som redan finns tillgängliga skall kunna användas och kombineras på nya sätt. Samtidigt har vi under de senaste ett till två åren sett redovisningar av en rad

Författare

LARS KLARESKOG

professor, reumatologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm. ▶

ANNONS

kontrollerade studier av nya terapier med definierade molekylära verkningsmekanismer. I och med detta har resultaten och tolkningarna av de patogenetiskt inriktade studierna börjat få direkta konsekvenser både för val av mål-molekyler i nya terapier och för val av strategi för hur olika terapiprinciper kan kombineras [6].

Den dominerande synen på patogenesen vid RA är idag att ledinflammationen beror på en kombination av lokal aktivering av både det specifika immunsystemet (T- och B-lymfocyter) och de mer ospecifika inflammatoriska cellerna (makrofager, granulocyter) i leden. Mål-molekylerna för den specifika attacken är fortfarande okända, men det faktum att sjukdomen är nära kopplad till förekomsten av vissa typer av transplantationsantigener (se också artikeln kring årets Nobelpris i medicin [7]) är i sig ett mycket starkt indicium för att en »specifik» T-lymfocytaktivering är av betydelse.

Den behandlingsmässiga konsekvensen av detta synsätt är att en optimal behandling kan riktas mot endera av de två olika »aktörerna» (lymfocyterna och makrofagerna/granulocyterna), men kanske allra helst mot båda. Om man då ser på de antireumatiska farmaka som är tillgängliga idag, är kunskapen om dessas effekter på immunsystemet tämligen oklar. De data som finns tyder dock på att de effektivaste terapiprinciperna är just de som kombinerar påverkan på både makrofager och lymfocyter. Detta gäller den idag mest använda monoterapi, metotrexat, som ju samtidigt dock har en rad andra oönskade effekter.

Sannolikt påverkar också både sulfasalazin och klorokin både makrofagaktivering och lymfocytstimulering. Ett gott argument för att angripa flera olika proinflammatoriska mekanismer ges också av det faktum att kombinationsbehandling med metotrexat och cyklosporin i nyligen publicerade kontrollerade studier visats fungera väl [8].

Det viktigaste för vardagssjukvården idag är dock att de nya immunologiska insikterna ger den teoretiska basen för en tidig och aktiv användning av sk remissionsinducerande farmaka vid RA. Lymfocyter som en gång aktiverats att bidra till patogenesen tenderar ju i princip att stanna kvar som minnesceller och att öka i antal under aktiv sjukdom, och dessa celler bör rimligen bli allt svårare att påverka ju längre sjukdomsprocessen pågår.

I så måtto är alltså de kliniska och

immunologiska data samstämmiga vad gäller behovet av tidig aktiv terapi. Det är dags att definitivt lämna den terapitradition där medel som metotrexat eller sulfasalazin sattes in först efter en längre tids prövning av NSAID-preparat.

Det finns således flera teoretiska såväl som kliniska argument för värdet av kombinationer av preparat, framför allt av metotrexat eller sulfasalazin med cyklosporin. Detta har föranlett många erfarna kliniker att börja använda kombinationsbehandlingen i det fall där olika monoterapier sviktat. Samtidigt behövs ytterligare kontrollerade studier innan kombinationsbehandling kan rekommenderas i större skala i vardagssjukvården.

En systematisk genomgång av kunskapsläget vad gäller kombinationsbehandling vid reumatoid artrit samt hitillsvarande svenska erfarenheter gjordes under hösten 1996 vid ett välbesökt möte i Svensk reumatologisk förenings regi. En rekommendation blev att genomföra en noggrann dokumentation av dessa behandlingsförsök, bl a inom ramen för de gemensamma uppföljningssystem för RA-patienter som nu byggs upp i Sverige (se nedan).

Nya terapier

Det mest spännande som nu sker inom reumatologin gäller givetvis den pågående utvecklingen av helt nya, på immunologiska kunskaper baserade terapier. Här finns många paralleller med terapiutvecklingen för andra inflammatoriska sjukdomar – multipel skleros, diabetes typ 1 etc – men i många avseenden har de praktiskt terapeutiska studierna kommit att genomföras först vad gäller RA.

Utvecklingen går utmed två principiella huvudlinjer, som skulle kunna sammanfattas med termerna »selektiv molekylär blockad» respektive »selektiv immunologisk omreglering». Med blockad menas att man med hjälp av monoklonala antikroppar eller med t ex rekombinanta receptorer blockerar en immunologiskt aktiv cell: antingen funktionen eller effekten av dess cytokiner. Med omreglering menas att man genom tillförseln av ett antigen ämne nedreglerar den immunologiska reaktionen.

Blockadexperimenten är de som kommit längst. Här söker man utnyttja de möjligheter som nu ges att selektivt blockera molekyler med distinkta funktioner i den inflammatoriska reaktionen. I enlighet med diskussionen

ovan – mer utförlig i Jan Bondesons artikel – kan man blockera både T-cellsfunktioner och makrofagfunktioner.

De första kontrollerade studierna som rapporterades för denna nya generation av terapier gällde blockad av den av makrofager producerade proinflammatoriska molekylen tumörnekrosfaktor alfa (TNF α) med monoklonala antikroppar [9]. Effekterna var snabba och ytterligt intressanta. Man fick inte bara effekter på de traditionella måtten på förbättring av RA, som ledsvullnad etc, utan också tidiga och uttalade effekter just vad gäller den trötthet som är ett så dominerande symptom vid sjukdomen. Man fick också metabola effekter som tyder på att man skulle kunna påverka den utveckling som leder till ökad kardiovaskulär morbiditet. Samtidigt erbjöd behandlingen med monoklonala antikroppar en rad problem: bl a fick man hos de flesta patienter en immunisering mot de tillförda antikropparna, något som givetvis försvårar långtidsanvändning av dessa som läkemedel vid kronisk sjukdom.

Samtidigt är resultaten från denna studie med anti-TNF-antikroppar bara början på en serie studier avseende biotekniskt framställda läkemedel med definierade molekylära verkningsmekanismer. Vid konferenser under hösten 1996 har således resultat presenterats från ytterligare tre kontrollerade studier, där endera TNF α eller interleukin-1 (Il-1, ett annat proinflammatoriskt cytokin) blockerats. Vad gäller TNF-blockad användes två olika varianter av med DNA-teknik framställda lösliga receptormolekyler för TNF [10, 11]. I båda fallen fick man tydliga positiva effekter på sjukdomen, om än ej av samma storleksordning som då antikropparna användes. Samtidigt tycktes tillförseln av de »kroppsegna» receptorerna ej ge upphov till någon immuniseringseffekt under den relativt korta tid experimenten pågick.

Dessutom presenterades resultaten från en europeisk studie av blockad av Il-1 med en rekombinant receptorantagonist, där också flera svenska grupper deltog [12]. Också denna behandling gav vissa positiva effekter, framför allt vad gäller de tecken man fann på skydd mot bennedbrytning vid artrit.

Gemensamt för alla dessa försök med neutraliserande antikroppar respektive receptorer är att fas III-prövningar, ofta i kombination med redan befintliga läkemedel som metotrexat, nu pågår eller planeras och att vi får vänta två till tre år innan vi vet om des-

sa terapiprinciper kan användas i klinisk rutin. Samtidigt är det ju sannolikt att dessa dyra och komplexa behandlingar också vid lyckat provningsutfall kommer att få begränsad användning, åtminstone tills enklare farmaka med likartade verkningsmekanismer hunnit utvecklas.

Försök har också gjorts att blockera T-cellsfunktioner. De första kontrollerade försöken med antikroppar mot CD4-molekylen var helt negativa, vilket föranlett mycken fundering kring möjligheten att T-celler bara är »oskyldiga åskådare» i den reumatiska inflammationen. Under det senaste året har dock ytterligare data presenterats, nu med andra anti-CD4-antikroppar som ger långt bättre resultat, och utvidgade kontrollerade provningar planeras med deltagande bl a från svenska centra.

Den långsiktigt mest intressanta utvecklingen vad gäller »blockadprincipen» gäller samtidigt knappast de rekombinanta molekylerna eller antikropparna, utan de möjligheter som nu ges att med enklare medel åstadkomma likartade effekter. Utveckling av »peroralt tillförbara» molekyler med förmåga att blockera bl a Il-1 och TNF-syntes pågår intensivt inom många läkemedelsföretag och universitetslaboratorier. I den långsiktiga utvecklingen ingår givetvis också försök att kombinera blockad av lymfocytfunktion och makrofagfunktion [6].

Samtidigt finns ett färskt exempel på hur ett läkemedel, Tenidap, trots ett mycket tilltalande spektrum av effekter, i ett mycket sent stadium nekats godkännande av amerikanska FDA på grund av oväntade biverkningar. Detta bör tjäna som en ständig påminnelse om att vi bör vara försiktiga med förutsägelser om vad vi i praktiken kan erbjuda våra patienter.

Den andra huvudprincipen som prövas är att söka utnyttja immunsystemets inneboende upplärnings-/omlärningsförmåga till att »omreglera» snarare än att »blockera» en sjukdomsorsakande immunreaktion. Utvecklingen av denna i grunden mest attraktiva terapiprincip har ännu inte hunnit lika långt som »blockadprincipen» vad gäller kliniska studier, men har visats ytterligt användbar som terapi i djurexperimentella modeller för artrit.

En av flera sådana terapiprinciper är just tillförsel av potentiella autoantigener peroralt i syfte att åstadkomma en immunologisk omreglering. Resultat från större kontrollerade kliniska studier av denna princip kommer att redovi-

sas under våren 1997. Även om dessa skulle visa begränsade effekter är det dock troligt att principerna för »aktiv omreglering» av immunsystemet kommer att vidareutvecklas också i kliniken.

Systematisk klinisk långtidsuppföljning viktig

Idag pågår en mycket aktiv utveckling av ny terapi vid reumatoid artrit, vilket naturligtvis innebär både stora förhoppningar och nya problem. Det viktigaste idag är att skapa system för tidig identifiering och uppföljning av patienter med RA, så att det blir möjligt att på ett tillräckligt allsidigt sätt värdera terapieffekter, bieffekter och kostnader av nya terapier.

En viktig beståndsdel i en sådan handläggning av RA-patienter är en nära samverkan mellan primärvård och specialiserad reumavård för att möjliggöra tillräckligt tidig specialistbedömning och insättande av aktiv behandling.

En annan komponent är etableringen av ett nationellt uppföljningsprogram för patienter med reumatoid artrit, där vi kan värdera långtidseffekter vad gäller bl a funktions-/arbetsförmåga och risken att drabbas av följdjukdomar. Ett sådant nationellt uppföljningssystem har under 1996 upprättats inom ramen för Svensk reumatologisk förening, och förhoppningen är att den svenska reumatologin med hjälp av detta system skall kunna ge både nationella och internationella bidrag till den praktiska utvärderingen av ny reumatoterapi.

Referenser

1. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 481-94.
2. Myllykangas-Luosujärvi RA, Aho K, Isomäki HA. Mortality in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 25: 193-202.
3. Wällberg Jonsson S. On inflammation and cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis [dissertation]. Umeå: Umeå University Medical Dissertations, 1996: No 465.
4. Eberhardt K, Larsson BM, Nived K. Early rheumatoid arthritis – some social, economical, and psychological aspects. *Scand J Rheumatol* 1993; 22: 119-23.
5. Fries JF, Williams CA, Morfeld D, Singh G, Sibley J. Reduction in long-term disability in patients with rheumatoid arthritis by disease-modifying antirheumatic drug-based treatment strategies. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 616-22.
6. Klareskog L, Rönnelid J, Holm G. Immunopathogenesis and immunotherapy in rheu-

matoid arthritis: an area in transition. *J Intern Med* 1995; 238: 191-206.

7. Klareskog L, Kärre K, Möller E, Wigzell H. Nobelpriset för upptäckt om det cellförmålade immunförsvaret. Stor betydelse för klinisk medicin. *Läkartidningen* 1996; 93: 3714-7.
8. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995; 333: 137-41.
9. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Bijl H et al. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344: 1125-7.
10. Sander O, Rau R, van Riel P, van de Putte L, Hasler F, Baudin M et al. Neutralization of TNF by lenercept (TNF^{R55}-IgG1, Ro 45-2081) in patients with rheumatoid arthritis treated for 3 months: Results of a European phase II trial [abstract]. *ACR 61st national meeting*, November 8–12, 1997, Orlando, USA.
11. Baumgartner S, Moreland LW, Schiff MH, Tindall E, Fleischmann RM, Weaver A et al. Double-blind, placebo-controlled trial of tumour necrosis factor receptor (p80) fusion protein (TNFR:Fc) in active rheumatoid arthritis [abstract]. *ACR 61st national meeting*, November 8–12, 1997, Orlando, USA.
12. Bresnihan B, Lookabaugh J, Witt K, Musick P. Treatment with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in rheumatoid arthritis: results of a randomized double-blind, placebo-controlled multicenter trial [abstract]. *ACR 61st national meeting*, November 8–12, 1997, Orlando, USA.

Se även artiklarna på sidan 37 och 42 i detta nummer.