

Thomas Lerndal, överläkare, reumatologiska sektionen, ortopedkliniken, Danderyds sjukhus och institutionen för medicin, enheten för reumatologi, Karolinska institutet, Stockholm (thomas.lerndal@home.se)

Björn Svensson, docent i reumatologi, f d överläkare, reumatologsektionen, medicinkliniken, Helsingborgs lasarett

Reumacon – licensläkemedel med utbredd användning

Reumacon är en vidareutveckling av Proresid, som från 1960-talet till för ett par år sedan användes på licens mot reumatiska sjukdomar, främst reumatoid artrit. Proresid som innehöll ett extrakt från en berberisväxt, *Podofyllum emodi*, hade i många fall god effekt på kliniska symtom och akutfasreaktion men gav ofta uttalade gastrointestinala biverkningar, främst diarré. Tillverkningen av Proresid har upphört, men svenska kemister arbetade vidare med podofyllinextrakten och kunde visa att två semisyntetiska glykosider i Proresid stod för huvuddelen av den antireumatiska effekten. Man framställde ett nytt preparat med enbart dessa två glykosider, och lyckades därmed avsevärt minska de gastrointestinala biverkningarna. Den nya produkten, som har fått handelsnamnet Reumacon, kan för närvarande bara förskrivas på individuell licens av reumatologer. Förskrivningen är relativt omfattande och många läkare, inte bara reumatologer, kommer i kontakt med patienter som behandlas med preparatet.

Verkningsmekanismer

Verkningsmekanismen för Reumacon är fortfarande väsentligen okänd. In vitro-studier har visat att Reumacon har hämmande effekt på leukocyters celldelning, och det har framkommit data som tyder på att preparatet kan ha en hämmande effekt på produktionen av vissa proinflammatoriska cytokiner, som TNF- α .

Prövningar av Reumacon

Tre randomiserade prövningar med dubbelblind teknik har genomförts där Reumacon 300 mg/dygn har jämförts med placebo [1-3]. Reumacon var signifikant bättre än placebo i såväl kliniska parametrar (smärta, ADL-index med flera) som laboratorieparametrar för inflammation. I vardera av dessa studier ingick 30 patienter.

Reumacon 300 mg/dygn har i kontrollerade prövningar jämförts med sulfasalazin i sex månader (30 patienter), Proresid i två månader (30 patienter), auranofin i nio månader (60 patienter), azatioprin i tre år (60 patienter). Med reservation för att det rörde sig om små material tyder dessa prövningar på jämförbar effekt och tolerabilitet för Reumacon och andra vanliga långsamverkande antireumatiska medel [2, 4-6].

Av stort intresse är en jämförande studie av Reumacon med metotrexat, som kan betraktas som gyllene standard i lä-

SAMMANFATTAT

Reumacon är ett licensläkemedel med relativt utbredd användning vid reumatoid artrit.

Reumacon tillhör kategorin LARM (långsamverkande antireumatiska läkemedel).

I små kontrollerade prövningar var effekten på kliniska parametrar (smärta, ADL-index med flera) och på inflammationsmarkörer signifikant bättre än med placebo och jämförbar med effekten av sulfasalazin, auranofin och azatioprin.

En större tvåårsstudie med patienter med tidig reumatoid artrit visade att Reumacon och metotrexat hade jämförbar effekt på sjukdomsaktivitet och leddestruktion.

Jämfört med registrerade preparat är dokumentationen av Reumacon dock ännu begränsad, varför ytterligare studier behövs för att närmare bestämma preparatets roll och rätta position i behandlingen av aktiv reumatoid artrit.

Nya läkemedel vid reumatiska sjukdomar

Se också Läkartidningen nr 48/00 och 6/01.

kemedelsbehandlingen av reumatoid artrit. I denna dubbelblinda multicenterstudie med sammanlagt 100 patienter med tidig reumatoid artrit (sjukdomsduration högst två år) var doserna av Reumacon och metotrexat under de första sex månaderna konstanta, 300 mg/dygn respektive 10 mg/vecka. Sex studerade kliniska effektparametrar förbättrades signifikant med bägge preparaten, en av dessa – patientens smärtupplevelse – signifikant mer för metotrexat. CRP och SR sjönk signifikant för bägge preparaten, men signifikant mer för metotrexat än för Reumacon. 14 patienter med metotrexat togs

Podophyllum emodi, den växt ur vilken extrakt utvinns för framställning av Reumacon.

ur prövningen på grund av »adverse events«, två med Reumacon [7].

I en förlängningsstudie, som gjorde att den totala studien pågick i två år, och där doserna under förlängningen kunde justeras efter effekt/biverkningar, visade sig Reumacon och metotrexat vara jämförbara vad gäller förmågan att bromsa den röntgenologiska leddestruktionen [8].

Biverkningsprofil

Gastrointestinala biverkningar dominerar, men förefaller ha blivit mindre frekventa och mindre uttalade sedan man givit kapslarna ett magsaftsresistent hölje.

En ökad frekvens av ödem har rapporterats, ibland koncentrerat till ansiktet och beskrivet som »Cushing-liknande«. Ödemen är reversibla, orsaken är ännu inte klarlagd. Några allvarliga rubbningar i blodbild eller leverenzymmer har inte rapporterats.

Licensförskrivning

För närvarande behandlas mer än 400 patienter med Reumacon i Sverige och mer än 800 utomlands. Antalet patientår hittills inom kliniska prövningar är mer än 300, antalet patientår utanför prövningar (det vill säga med licensförskrivning) cirka 8500. Erfarenheten från licensförskrivning är sålunda relativt omfattande, men någon systematisk utvärdering av detta material har inte skett.

På granskning hos Läkemedelsverket

I tre små studier fann man ingen skillnad i klinisk effekt mellan Reumacon och sulfasalazin, auranofin eller azathioprin. En större studie visade att Reumacon hade en med metotrexat, i dosen 10 mg/vecka, jämförbar effekt på såväl leddestruktion som sjukdomsaktivitet mätt med smärta, ledsvullnad, ADL-funktion m m. Biverkningsprofilen har varit gynnsam. Jämfört med registrerade preparat är dokumentationen från kliniska prövningar ännu begränsad. Nya prövningar med Reumacon är angelägna för att närmare bestämma dess roll och exakta position bland aktuella behandlingsalternativ.

Tillverkaren har ansökt hos Läkemedelsverket om regi-

strering, och en granskning pågår för närvarande hos myndigheten. Tills vidare är Reumacon ett licensmedel som kan vara ett terapeutiskt alternativ för patienter med aktiv reumatoid artrit.

Referenser

1. Larsen A, Petersson I, Svensson B. Podophyllum derivatives (CPH 82) compared with placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1989; 28: 124-7.
2. Lerndal T, Nilsson E, Gullberg R. A 24 week clinical study of CPH82/Proresid/placebo in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1990; 19 suppl 85: 47.
3. Pettersson B, Hedin PJ. Treatment of rheumatoid arthritis with Reumacon. A placebo double-blind controlled study. *Scand J Rheumatol* 1990; 19 suppl 85: 48.
4. Larsson LG, Goobar J, Olhagen B. A double-blind randomized trial of CPH 82 (Reumacon) and sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1990; 19 suppl 85: 56.
5. Bjørneboe B, Moen F, Nygaard H, Haavik TK, Svensson B. CPH 82 (Reumacon) versus auranofin (Ridaura). A 36-week study of their respective onset of action rates in RA. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 26-31.
6. Korpela M, Tiitinen S, Nissilä M. Clinical open study of podophyllotoxin derivative (CPH 82) versus azathioprine in treatment of rheumatoid arthritis and reactive (AA) amyloidosis. *Scand J Rheumatol* 1998; 27 suppl 108: 120.
7. Lerndal T, Svensson B. A clinical study of CPH 82 vs methotrexate in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39: 316-20.
8. Svensson B, Pettersson H, Lerndal T. Similar effect on x-ray progression in patients with early RA treated with Reumacon (CPH 82) or methotrexate (MTX). *Ann Rheum Dis* 2000; 59 suppl 1: 160.

SUMMARY

Reumacon – licensed drug in widespread use

Thomas Lerndal, Björn Svensson

Läkartidningen 2001; 98: 684-5

Reumacon is a disease modifying antirheumatic drug based upon two semisynthetic glucosides from the herb *Podophyllum emodi*. In small controlled trials, its effects on clinical parameters and on inflammatory markers were significantly superior to the effects of placebo and comparable to the effects of sulfasalazine, auranofin and azathioprine.

In a two-year study on 100 patients with early RA, the effects of Reumacon and methotrexate on clinical parameters and on joint destruction as estimated by x-ray were similar. Reumacon had somewhat milder side effects than methotrexate.

Reumacon may turn out to be a useful therapeutic alternative for patients with active RA. However, further studies are needed in order to accurately position the drug.

Correspondence: Thomas Lerndal, Dept of Rheumatology, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm, Sweden (thomas.lerndal@home.se)