

Enbrel och Remicade innebar en revolution för världens reumatiker. Idag, flera år efter lanseringen, frågar man sig om medicinerna har varit så bra som det utlovades. För att säkert kunna följa utvecklingen hos patienter behövs bra system för introduktion och långtidsuppföljning av läkemedel. Men vilka är det egentligen som ska få bestämma vilket system som bör användas – politikererna och myndigheterna, eller läkarna själva?

TEXT YLVA HERMANSSON



Edward Keystone, läkare på reumatologiska avdelningen vid Mount Sinai-sjukhuset i Toronto.

Reumatikerpreparat mot nyckelmolekylen

TNF-alfa

– då, nu och i framtiden

Edward Keystone, läkare på reumatologiska avdelningen vid Mount Sinai-sjukhuset i Toronto, leder sedan 1998 arbetet vid ett av sjukhusets center där man utvärderar nya behandlingar från hela världen med hjälp av kliniska prövningar och olika forskningsstudier.

– Forskare och läkare har i flertalet år varit medvetna om den faktor i immunförsvaret som idag benämns TNF-alfa, efter engelskans Tumor Necrosis Factor Alpha. Namnet fick den på grund av sin viktiga roll vid dödandet av cancerceller, och under en lång tid trodde man att dess aktivering av immunförsvaret bara var av godo. När det sedan stod klart att både människor med reumatism och reumatiska möss har en förhöjd halt av TNF-alfa, blev man både överraskad och exalterad. Kanske kunde man genom att blockera denna faktor minska de immunförsvarsreaktioner där patienternas egna vävnader angrips.

Ett utav nyckelexperimenten var när man med hjälp av genteknik skapade möss som producerade för mycket TNF-alfa. Och alla mössen utvecklade allvarlig artrit. Flera lyckade försök följde innan

man behandlade de första patienterna med Remicade. Edward Keystone sammanfattar resultaten:

– Medicinen hade en närmast mirakulös effekt. Till skillnad från Methotrexat som börjar ge resultat efter ungefär sex till tio veckor, så gjorde Remicade att patienterna kände sig bättre redan inom 24 till 48 timmar. Enbrel gav samma positiva utveckling, och därmed kunde många reumatiker få en ökad livskvalitet. Patienterna har nu färre svullna och ömma leder, de känner sig mindre stela på morgonen, och utvecklar inte vävnadsskador i samma takt som förut. Ungefär 60-75 procent av de patienter som blivit behandlade med den högsta dosen av medicinerna har blivit åtminstone 20 procent bättre efter tre månader, och efter 30 veckor med Remicade hade 25-40 procent av patienterna reducerat sina sjukdomssymtom till hälften. Detta är oerhört positiva resultat.

Kostnader och biverkningar

Men förväntningarna på medicinerna var stora. Förutom bevisad effekt och förhöjd livskvalitet skulle preparaten inte

ge för många och allvarliga biverkningar, eller kosta för mycket. En viktig fråga att få besvarad var också om Enbrel och Remicade med säkerhet skulle fungera om en behandling med de vanliga konventionella medicinerna, som till exempel Methotrexat och Sulphasalazine, hade misslyckats.

– Medicinerna har på nästan alla punkter givit vad som förväntats av dem. De är säkra alternativ till de gamla medicinerna, men det stora problemet är kostnaderna. Eftersom de är så dyra har man i många länder blivit tvungen att neka patienter preparaten, patienter som egentligen skulle behöva dem. Det är ett problem som måste lösas, menar Edward Keystone.

Vad gäller biverkningar vet man inte hur den framtida utvecklingen kommer att se ut. Lättare åkomor som orsakas av preparaten är bland annat hudirritationer, huvudvärk, illamående och frossa, men dessa symtom brukar inte bli särskilt långvariga. Vad som däremot skapar viss oro är den ökade risken för infektioner. Framst handlar det om förkylningar och luftrörsinfektioner, men man har

även uppmärksammat en liten ökning av allvarligare sjukdomar. Till exempel har personer som burit på ett inaktivt tuberkulosvirus i vissa fall fått återaktiverad tuberkulos. Patienter med Multipel Skleros, MS, eller personer med återkommande hjärtproblem, bör inte heller ta medicinerna eftersom symtomen då har visats kunna bli värre. Dessutom finns det en liten risk att cancer utvecklas, när immunförsvarets effektivitet sänks.

– Samtidigt som vi tar de förhöjda sjukdomsriskena på största allvar, så tycker jag inte att patienter bör oroa sig för mycket. Tuberkulos är bara ett problem om man inte testar och behandlar en patient för sjukdomen, innan behandling med Enbrel eller Remicade startar. Vad gäller cancer så kommer det att ta några år innan vi säkert vet hur stora riskerna för sjukdomsuppkomsten är, men i dagsläget anses de vara relativt små.

Ny forskningsetik ger nya mediciner?

En viktig faktor för att driva forskningen framåt är att forskare får ta del av varandras resultat, oavsett om de är positiva eller negativa. Konkurrensen inom forsknings- och läkemedelsvärlden har dock gjort att en del forskare och företag har valt att inte publicera misslyckade studier. Det har dessutom varit svårt att få dem accepterade i vetenskapliga tidskrifter. Men Edward Key-

stone är positiv inför framtiden.

– Allt fler börjar nu inse hur viktiga de negativa resultaten är i jakten på de riktigt stora upptäckterna. Nya etikregler är på väg.

Även om utvecklingen har gått ganska långsamt framåt, förstår forskare idag mycket mer av reumatismens bakomliggande mekanismer än vad de gjorde för femton år sedan. Teknologier som behövs för produktion av läkemedel har blivit bättre, och många nya preparat är på gång. Till exempel kan den första helt humana

antikroppen mot TNF-alfa nå marknaden om cirka ett år.

– I Remicade består antikropparna mot TNF-alfa av 75 procent människoprotein, och 25 procent musprotein. Eftersom kroppens försvarssystem upplever musproteinet som väldigt främmande, kan avstöttningsreaktioner uppstå. Med en helt människobaserad antikropp förväntas dessa reaktioner bli färre. Läkemedlet bryts då inte ned lika snabbt och kan därför tas en gång

var fjortonde dag istället för två gånger i veckan, vilket gör livet enklare för patienterna.

Olika system för läkemedelsintroduktion skapar debatt i Europa

Behovet av bra system för introduktion och långtidsuppföljning av läkemedel blir allt större inom dagens vård och läkemedelsindustri. Samtidigt som antalet preparat ökar, kommer frågor om medicinernas framtida biverkningar och resultaten av vårdens brist på resurser. Efter en påbörjad behandling skickas idag många patienter hem i förtid utan en ordentlig observation, vilket ökar vikten av återbesök. Inom en snar framtid kommer också information som bevisad effekt, acceptabla biverkningar och dokumen-

terade rimliga kostnader att bli allt viktigare för att läkemedel ska få fortsätta att förskrivas.

I Europa förekommer olika system för introduktion

och uppföljning av läkemedel. Gabriel Panayi, professor och läkare vid Guy's-sjukhuset i London, har erfarenhet av Enbrels och Remicades introduktion i England.

– National Institute for Clinical Excellence, NICE, är den myndighet som bestämmer vilka mediciner som ska få subventioneras eller ej. Deras beslut bygger på publicerade studier baserade på kliniska prövningar, som licenssökande företag lämnar in. Utöver den rent medicinska undersökningen gör

de också en ekonomisk beräkning för att få en bild av läkemedlets omkostnader.

Systemet har dock fått en hel del kritik från läkare och patienter runt om i Europa. Den ibland utdragna beslutsprocessen anses i slutändan drabba patienterna, samtidigt som den ekonomiska modellen inte har kunnat ses som tillförlitlig. Lars Klareskog är läkare och professor på den reumatologiska avdelningen vid Karolinska Sjukhuset.

– När reumatikerpatienter i Sverige under mer än tre år kunnat bli behandlade med Enbrel och Remicade kom ett beslut om godkännande av medicinerna i England. De riktlinjer för säkerhet och läkemedelsdistribution som NICE hade kommit fram till, skiljde sig inte



» – När reumatikerpatienter i Sverige under mer än tre år kunnat bli behandlade med Enbrel och Remicade kom ett beslut om godkännande av medicinerna i England. «

nämnvärt från de riktlinjer vi fastställde i Sverige för tre år sedan. Men under denna tid har engelska patienter gått miste om de behandlingar som bland annat svenska och amerikanska patienter har haft så stor glädje av.

Sveriges introduktion

I Sverige lät man patienterna få ta del av medicinerna direkt då de kom ut på marknaden. Preliminära riktlinjer för säkerhet och distribution sattes upp, och patienternas utveckling vad gäller värk, svullna leder och eventuella nya vävnadsskador eller infektioner studerades nog. Allt för att man på ett så tidigt stadium som möjligt skulle kunna upptäcka biverkningar. Den vunna informationen

fördes in i ett register vid tidpunkten för första medicineringsen, och sedan efter 3, 6, 12, 18 och 24 månader. Reumatologer från 49 läkarcenter runt om i landet deltog, från Malmö i söder till Luleå i norr. Tillsammans har de nu åstadkommit världens mest heltäckande övervakningssystem för dessa mediciner.

Nils Feltelius är reumatolog och arbetar på Läkemedelsverket med kliniska läkemedelsprövningar. Han var även ordförande i Svensk reumatologisk förening när de båda parterna tillsammans inledde uppföljningen av Enbrel och Remicade.

– Det främsta målet med detta observationella och kunskapsgenererande system var, och är fortfarande, säkerhet för patienterna. När det gäller reumatiska preparat krävs ofta bara effektstudier på sex månader, vilket inte räcker till för att kartlägga alla potentiella biverkningar. För att också få en verkligare bild av förloppet valde vi att, till skillnad från kliniska prövningar, studera en oselektad patientpopulation där även reumatiker med ytterligare sjukdomar och allergier fick ingå. Vilka effekter och biverkningar skulle pre-

Lars Klareskog (tv), Karolinska Sjukhuset och Gabriel Panayi, Guy's-sjukhuset i London diskuterade Sveriges och Englands skilda system för läkemedelsintroduktion.

paraten ge upphov till hos dessa individer? Dessutom ville vi ta reda på om de patienter som fick medicinerna uppfyllde de kliniska och medicinska krav som hade ställts.

Resultaten från studien skiljde sig inte från de resultat som kliniska prövningar, eller experimentella studier med djurförsök tidigare hade visat i form av allvarliga biverkningar. Infektioner utgjorde den största delen med 22 procent av alla biverkningar totalt, följt av hjärt-kärlproblem på 13 procent. Endast två lymfom hittades bland de 119 biverkningarna, vilket gör det svårt att från dessa siffror dra några slutsatser. Andelen icke-rapporterade biverkningar kunde även minskas, vilket ger systemet en ökad säkerhet jämfört med det vanliga systemet som inte innehåller några bestämda tider för rapportering.

– Patienterna visades också tillhöra rätt målgrupp. 90 procent av dem hade



i början av behandlingen aktiv reumatism, men redan efter ett år hade antalet aktivt sjuka patienter sjunkit till 70 procent, och efter två år till närmare 60 procent. Könsfördelningen överensstämde bra med den verkliga sjukdomsfördelningen, med fler behandlade kvinnor än män, 77/23 procent.

Ett positivt resultat från systemet som de från början inte hade räknat med, var att den vunna informationen även underlättar politikernas fattande av hälsopolitiska beslut. Med klara fakta om läkemedelseffekter och omkostnader, ökar också patienternas möjligheter att påverka politiker i jakten på regionala läkemedelsgodkännanden och subventioneringar.

I höst avgörs systemets framtid

Från att ha varit ett obligatoriskt rapporteringssystem, är det nu upp till varje läkare att vid de angivna tiderna fylla i blanketter om sina patienters utveckling, och skicka in till Läkemedelsverket. Detta skapar frågor om systemets hållbarhet och fortsatta kvalitet. Nils Feltelius:

– Viljan att rapportera har hittills varit stor. Vid början av studien rapporterades 97,3 procent av alla patienter in,

en siffra som efter två år sjunkit till 81,6 procent. Men för att systemets tillförlitlighet inte ska skadas om deltagandet fortsätter att sjunka, bör det vara tidsbegränsat. Just nu är det ett fyraårigt system





Nils Feltelius är reumatolog och arbetar på Läkemedelsverket med kliniska läkemedelsprövningar. Han var ordförande i Svensk reumatologisk förening när de båda parterna tillsammans inledde uppföljningen av Enbrel och Remicade. Foto Ann-Charlotte Andersson

som om ett tag även förväntas omfatta sjukdomsterapier inom andra områden än reumatism.

Problemet med systemet är finansieringen. Läkemedelsverket, landstingsförbundet, socialstyrelsen, socialdepartementet med fler var alla positiva till idén, men har än så länge bara kunnat dela ut mindre bidrag. Den slutliga lösningen har blivit att dela upp subventioneringen mellan olika företag, utan att dessa får tillgång till någon exklusiv medicinsk information eller möjlighet att påverka beslut. Men flera av medlemmarna i Svensk reumatologisk förening, däribland Lars Klareskog, skulle ändå helst se att övervakningssystemet kunde drivas helt oberoende av bidrag från företag.

– Systemets trovärdighet skulle öka betydligt om vi fann en alternativ finansiell lösning. Läkemedelsförmånsnämnden är den myndighet som från och med den första oktober 2002 kommer att godkänna läkemedel i Sverige. Vår förhoppning är nu att de, genom att ge oss bidrag, väljer att ha kvar dagens kunskapsgenererande system istället för att introducera det system som finns i England. ■

Borreliartrit är sällsynt i Sverige, men den existerar



Det tar 36 timmar för infektionen att sprida sig från fästingen till människan. Får man bort den tillräckligt fort så händer ingenting.

TEXT YVONNE ENMAN

I staden Lyme i Conneticut konstaterade man under tidigt 70-tal att många barn hade svullna knäleder. Upptäckten ledde till en annan upptäckt, nämligen att artrit var en fästingburen infektion. Den namngavs efter staden och sjukdomen Lyme-borrelios hade fötts. Eftersom det är väldigt svårt att påvisa en bakterie i leden så fanns det många som tvivlade på att borrelia var orsaken till artrit.

Borreliartrit är sällsynt i Sverige. Fästingstammarna här ger oftast hud- eller neurologiska problem i form av hjärnhinneinflammation. Om man upptäcker hudfläcken kommer man att se hur den expanderar och blir större för att med tiden bli svagare och försvinna. Samma gäller om man inte ser rodnaden, den växer och försvinner för att återuppstå med besvär från huden, neurologiskt eller i leden. Olika fästingstammar ger olika symtom och stammarna är representerade på olika ställen i världen. I Europa ger borrelian mest neurologiska symtom, men borreliartrit förekommer i Sverige även om den är sällsynt.

Efter behandling med antibiotika så blir de flesta bra, men tio procent av borreliaritriterna är behandlingsresistenta. Per-

soner som smittats med den formen kan få gå med sin sjukdom i några år innan den försvinner, men försvinner gör den alltid. Den blir aldrig kronisk. Oftast är det endast en led som drabbas, två någon gång, men aldrig fler. Meningarna går dock isär om hur man ska behandla borreliartrit; med stora doser antibiotika eller på samma sätt som man behandlar RA, med kortison eller till och med metotrexat.

– I världen forskas det mycket på själva borreliainfektionen, men inte i Sverige. Här forskar ingen på vilken roll immunförsvaret spelar. Tidigare fanns det ett vaccin mot borrelia men nu har man tagit bort det för risk att få korsaktivitet, det vill säga att immunförsvaret börjar reagera mot sig själv, berättar doktorand Tina Trollmo vid Karolinska Sjukhuset. ■

Foto Anna Josefsson

