



Tore Saxne

Professor Tore Saxne ser på läkaryrket som ett kall där det är patienten som är den viktiga delen. Han är verksam på reumatologkliniken i Lund och i år har det hunnit bli 17 år sedan han, inspirerad av Frank Wollheim, började sin verksamhet där.

Behandling med TNF-hämmare vid reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en kronisk inflammatorisk sjukdom där ledhinnan tidigt omvandlas till en kärlik vävnad med rikligt innehåll av celler. Denna så kallade pannusvävnad tillväxer och cellerna aktiveras och producerar substanser som påverkar omgivande vävnader, brosk och ben, och ger upphov till skador som i varierande grad påverkar den sjukes tillvaro. I tidigt skede orsakas symtomen främst av inflammationsrelaterade processer medan skador i lederna så småningom får allt större betydelse för patientens dagliga livsföring.

Sjukdomsmekanismer

Symtomen och skadorna i lederna vid reumatoid artrit styrs av flera mekanismer, som samverkar i ett komplext nätverk, där alla delar ännu inte är kartlagda. Vi vet emellertid att sjukdomens karaktär bland annat styrs av en obalans mellan cytokiner, mediatorer i den inflammatoriska processen, med olika funktioner i immunsystemet. Normalt har vi i kroppen en finstämd balans mellan aktiviteten av inflammationsdrivande cytokiner och molekyler som hämmar dessa, respektive med cytokiner, som motverkar inflammationsprocesser.

Tumör nekrotisk faktor alpha

Tumör nekrotisk faktor-alpha (TNF-alpha) är en cytokin, som är central för utveckling av inflammation och ledskada vid reumatoid artrit. Som för flertalet andra cytokiner har de grundläggande kunskaperna om TNF-alpha genererats under den senaste 20-årsperioden. Detta har varit möjligt genom att man kunnat använda nya molekylärbiologiska tekniker och till exempel framställa TNF-alpha i ren

form och framställa antikroppar, som specifikt känner igen TNF-alpha. Med hjälp av sådana antikroppar kunde man i en studie utgående från Lund 1988 för första gången påvisa denna cytokin i ledvätska hos patienter med reumatoid artrit. Man har sedan i basala försök i laboratoriet, där effekter av enskilda substanser kan detalj-analyseras, kartlagt vilken betydelse TNF-alpha har för utveckling av ledinflammation och vävnadsskada. Tidigt stod det klart att TNF-alpha har en central roll för att driva sjukdomsprocessen tillsammans med en annan cytokin, interleukin-1. Mycket snabbt ledde detta till försök att motverka effekter av TNF-alpha i provröret, sedan i djurmodeller av artrit. Dessa försök var framgångsrika och för 7 år sedan publicerades de första preliminära rapporterna som beskrev lyckade resultat av TNF-hämning hos patienter med reumatoid artrit och utvecklingen har sedan gått oerhört snabbt.

TNF-hämmare introduceras i kliniken

I början av år 1999 blev två TNF-hämmande substanser tillgängliga i Sverige för behandling av patienter med reumatoid artrit. Enbrel (etanercept), som är en receptor som binder sig till TNF, och Remicade (infliximab), som är en så kallad monoklonal antikropp. I båda fallen blockeras TNF:s effekter på celler i immunsystemet och i ledens strukturer. Enbrel ges i form av subkutana injektioner, medan Remicade ges som ett intravenöst dropp. Båda substanserna, som framställes med komplicerade biologiska tekniker, användes nu i ökande utsträckning hos patienter med svår

sjukdom, där annan behandling inte haft tillräcklig effekt.

Imponerande behandlingsresultat

Resultaten är imponerande. I Lund tillämpar vi ett mycket strikt uppföljningssystem, där informationen lagras i en databas. Detta gör det möjligt att fortlöpande följa behandlingsresultaten, liksom eventuella bieffekter. I maj 2000 behandlades cirka 100 reumatoid artritpatienter med dessa preparat i Lund.

Behandlingsresultaten avseende symtomlindring är entydiga med uttalad förbättring hos cirka 40-45% av patienterna och klar förbättring hos cirka 60-65% av patienterna vid uppföljning 6 månader efter att behandlingen inletts. Detta är mycket uppmantrande med tanke på att flertalet av patienterna har en svår sjukdom där konventionell behandling inte varit framgångsrik. Resultaten är tämligen likartade för de båda preparaten och överensstämmer väl med det som rapporterats i de prövningar som föregått introduktionen av preparaten i kliniken. Tyvärr har preparaten ingen eller obetydlig effekt hos 20-30% av patienterna. Orsaken känner man inte till, men forskning både i kliniken och experimentellt pågår för att få klarhet i detta.

Nyligen har även lovande resultat presenterats, som antyder att både Remicade och Enbrel kan förhindra eller fördröja utveckling av skador i lederna. Om detta kan verifieras är det ett stort framsteg som markerar en ny era när det gäller behandling av sjukdomen. Vi börjar nu att få möjligheter att inte bara dämpa symtomen utan också att kunna påverka angreppet på ledens strukturer. Detta bör ge helt nya förutsättningar för att motverka långtidskonsekvenserna av reumatoid artrit, det vill säga invaliditet till följd av förstörda och deformerade leder.

Riktlinjer för behandling med TNF-hämmare

Svensk Reumatologisk förening har nyligen tagit fram riktlinjer för hur dessa preparat bör användas. Riktlin-

jerna bygger på resultat i kontrollerade studier och TNF-hämmarnas plats har definierats i förhållande till övriga tillgängliga preparat. Sammanfattningsvis anser man att behandlingen av patienter med aktiv reumatoid artrit, där tecken på ogynn- sam utveckling av sjukdomen finns, bör inledas med methotrexat. Om detta inte fungerar tillfredsställande kan kombinationer av beprövade medel användas. Om inte heller denna behandling är framgångsrik bör man överväga att pröva TNF-hämmare. I vissa fall där sjukdomen är mycket aktiv, och risken för ledsador bedöms som stor, kan TNF-hämmarna bli aktuella redan om methotrexat inte givit tillräcklig effekt. Således är TNF-hämmare i nuläget inte förstahandsmedel. Detta beror dels på att effekterna av methotrexat vid tidig reumatoid artrit är goda hos en stor grupp av patienter, dels på att bieffekterna är ofullständigt kända till skillnad från vad som är fallet för mera etablerade preparat där lång erfarenhet finns.

Upptäckter inom grundforskning är en förutsättning för ny behandling

Introduktionen av TNF-hämmare vid reumatoid artrit är ett genombrott för behandling med substanser framtagna i nära samarbete mellan grundforskare och kliniskt orienterade forskare.

TNF-hämmare är inte det slutgiltiga botemedlet vid reumatoid artrit, men dessa preparat kan ses som banbrytande i en spännande utveckling där man kan förvänta sig att en rad observationer från grundforskning inom immunologi och bindvävsforskning kommer att omsättas i terapiprinciper, som lovar att revolutionera tillvaron för patienter med ledgångsreumatism och besläktade tillstånd.

Professor Tore Saxne och Docent Pierre Geborek,
Universitetssjukhuset i Lund



Rikard Holmdahl

Det yrkesmässiga steget är långt från 1960-talets Rikard Holmdahl som var verktygsmakare under fem år av sitt liv, till 2000-talets professor och ledare för forskarna på avdelningen för medicinsk inflammationsforskning i Lund. Rikard läste in det naturvetenskapliga gymnasiet på kvällstid, fortsatte med kemi på universitetet på kvällarna och kom sedan in på medicinutbildningen. Via disputation i Uppsala 1985 fick han sedan sin professur i Lund 1993 och där lägger han nu ner sin själ i den verksamhet som även upptar en stor del av fritiden.

Den forskarmiljö som han och hans kollegor byggt upp kännetecknas av ett varmt och diskussionsinriktat klimat. Det har tagit 15 år att bygga upp den kunskap som behövs för att den basala teknologin ska leda till resultat. Nu är de där och Rikard ser på framtiden med förväntan. Människorna i gruppen byts ut, ibland kommer de tillbaka efter ett tag, men kunskapen suggs upp av andra och förs vidare.

– I forskning har man chansen, precis som i vildmarken, att hitta något nytt som ingen annan tidigare sett, säger Rikard.

Under sin semester har han tillsammans med familjen på upptäcktsfärd i Kalifornien säkert odlat sina yrkesintressen. Frun arbetar också på laboratoriet och redan spirar intresset hos det ena barnet. Hon har skrivit sitt specialarbete om reumatism.