

Nedslag i historien...

# Kortison

– ett läkemedel med 60-årig historia

I september nästa år är det 60 år sedan kortison för första gången användes för behandling av ledgångsreumatism, reumatoid artrit (RA), vilket inspirerat till denna tillbakablick.

## Bakgrund

Betydande delar av den pionjära forskningen kring kortison och dess kliniska effekter utfördes vid Mayokliniken i Rochester, Minnesota, USA. Biokemisten Edward Kendall (1886–1972) fick tjänst där redan 1914. Under de följande åren klarade han och hans medarbetare struktur och biologisk effekt hos olika sköldkörtelhormon. Denna forskning avslutades runt 1930.

Kendall bestämde sig då för att laboratoriets resurser i framtiden skulle inriktas på studier av binjurebarken. Under åren 1930–1935 isolerades fem kristalliniska substanser, som året därpå beskrevs som substans A, B, C, D och E. A anger bara att det är den första isolerade substansen, B den andra osv. Kendall bedömde att substansen E var det biologiskt mest aktiva ämnet.



**Kortisonets upptäckare vid ett arbetsmöte på Mayo-kliniken. Från vänster Charles Slocumb, Philip Hench, Edward Kendall och Howard Polley. Hench och Kendall var seniorerna som senare nobelprisbelönades medan Slocumb och Polley hade ansvar för det praktiska genomförandet av de kliniska försöken.**

Foto: H Polleys arkiv.

## Bättre med gulsot

Philip Hench (1896–1965), Mayoklinikens förste reumatolog, anställdes 1926. Hans forskning inriktades tidigt på att öka kunskapen om RA. Han noterade att då patienter med ledgångsreumatism drabbades av gulsot medförde detta i vissa fall att ledsjukdomen påtagligt förbättrades. Han publicerade denna observation 1929. Samtidigt framlade han en hypotes att gulsot stimulerar kroppen till bildning av en substans X (X = okänd) som dämpar ledinflammationen.

Senare noterade han att ledsjukdomen hos kvinnor med RA ibland också kunde bli mycket bättre i samband med graviditet. Hench tänkte sig att detta berodde på att såväl gulsot som RA gav upphov till bildning av substans X. Kunde denna substans isoleras skulle det givetvis innebära nya möjligheter att studera och behandla RA. Initialt gjorde Hench behandlingsförsök där han framkallade gulsot hos RA-patienter genom att injicera olika leverextrakt och levertoxiska substanser.

## Hench och Kendall inleder samarbete

Hench kontaktade Kendall för att få råd angående lämpliga substanser för ovanstående studier och detta var inledningen till deras samarbete. Försöken blev inte särskilt framgångsrika. Vid en konferens 1941 bestämdes det att man i stället skulle pröva Kendalls nya substans E. Än så länge fick dock sådana försök vänta ty man hade inte tillgång till tillräckliga mängder för kliniska försök. Produktion och renframställning av substans E var synnerligen omständlig, tidskrävande och dyrbar. Man utgick från oxgalla, som hämtades från slakterierna i Chicago. Det beräknades att det behövdes galla från 40 slaktade djur för att man skulle få fram så mycket substans E att det räckte för en dags behandling. Läkemedelsbolaget Merck & Co framställde råsubstans, som sedan bearbetades i Kendalls laboratorium till slutprodukt, som kunde användas kliniskt.

1941 fick Kendall ett påtagligt resurstillskott i form av nya ekonomiska medel från ett helt oväntat håll, nämligen amerikanska armén. Man ville understödja och påskynda Kendalls forskning med anledning av ett rykte att tyska stridspiloter injicerade binjurebarkextrakt och därmed kunde flyga på höjder överstigande 40 000 fot, vilket ditintills ingen klarat.

**Howard Polley föreläser under den 24:e skandinaviska kongressen i Malmö 1992.**

Foto: Kongressansvariga.



### De första kliniska försöken med kortison

Först 1948 fick man tillgång till så mycket substans E att kliniska försök kunde inledas. Så skedde den 21 september detta år då man gav en kvinna med aktiv RA kortison intramuskulärt i en dos om 50 mg x 2. Resultatet var dramatiskt. Bara två dygn senare var hon mycket förbättrad och mot slutet av veckan kunde hon, som nyligen varit sängbunden, ge sig ut på stan och handla. Resultaten var lika gynnsamma då andra patienter med aktiv RA fick behandling. Detsamma gällde vid blindförsök. De patienter, som fick kolesterolsuspension förbättrades inte alls medan resultatet var det motsatta för dem som fick aktiv substans. Effekten upphörde dock snabbt. Dagar/veckor efter avslutad behandling kom ledinflammationen tillbaka.

Kortisonets dramatiska effekt på sjukdomsförloppet vid RA tillkännagavs internationellt den 1 juni 1949 vid en session i samband med den sjunde internationella reumatologkongressen på Waldorf-Astoria-hotellet i New York. Forskarna var pionjärer också vad gällde presentationstekniken som bland annat innehöll filmsekvenser där man kunde se patienternas rörelsemönster före och efter behandling. Förbättringen var slående, åhörarna trollbundna och andäktiga. Alla närvarande upplevde att ett historiskt genombrott skett i behandlingen av RA.

Howard Polley (1913–2001), den yngste i teamet på Mayokliniken, berättade på ett fängslande sätt om denna spännande tid i karriären då han som inbjuden föreläsare talade vid den 4:e nordiska reumatologkongressen i Malmö 1992. Han visade då också de filmsekvenser som ovan omnämns. Han påpekade att banbrytande forskning som regel har inslag av god tur och intuition.

När Kendall och Hench 1994 bestämde sig för att testa effekten av substans E var det teoretiska underlaget magert och bräckligt. "Kendall had a substance for which he did not have a disease and Hench had a disease for which he did not have adequate treatment." Hans föredrag finns i skriftlig version och kan ses som en uppdatering av en tidigare tillbakablick som han publicerat tillsammans med den näst yngste i teamet, Charles Slocumb. Även seniorerna i Mayo-teamet, Kendall och Hench, har publicerat sina versioner och minnesbilder från dessa spännande år. Kendall har skrivit en monografi i biografisk form där forskningsprocessen kan

följas steg för steg.

Presentationen av kortisonets effekter fick snabbt stor internationell uppmärksamhet och spridning. Redan året därpå tilldelades Kendall och Hench årets Nobelpris i medicin tillsammans med schweizaren Tadeus Reichstein, som parallellt och oberoende av Kendall också i sitt laboratorium isolerat binjurebarkhormon.

Dessa nobelprisbelönade forskningsresultat stimulerade naturligtvis forskare över hela världen till fortsatta undersökningar om kortisonets effekter. Som kuriosum kan jag inte låta bli att nämna de försök, som inleddes i Lund under Gunnar Edströms ledning. Där började man testa effekten av subkutan implantation av hypofys från kalv (genom ett hudsnitt placerades hypofysen i underhudsfettet).

Gunnar Edström hade redan under åren 1939–1940 prövat hypofysimplantation på en 20-årig kvinna med amenorré, utebliven menstruation, och RA. Huvudindikationen var att försöka normalisera den endokrinologiska störningen. Detta misslyckades, men man noterade att ledsjukdomen tycktes förbättras.

När så Hench och medarbetare tio år senare publicerade sina resultat inspirerade detta till nya försök, men nu i förhoppningen att få en antireumatisk effekt. Inte oväntat misslyckades även detta.

Håkan Brattström, då amanuens på ortopedien i Lund, har i olika sammanhang på ett målande sätt berättat om amanuensens mödosamma arbete med att snabbt införskaffa färsk hypofys från slakteriet i Kävlinge. Tillgången på kortison var under de första åren mycket begränsad. Båda pionjärrapporterna avslutas med en ruta där det sägs att Merck & Co inte tror sig kunna framställa nytt kortison förrän nästa år och då i mängder "exceedingly small".

Endast ett fåtal patienter kunde alltså erbjudas behandling under 1950-talets första år. Envisa rykten lät göra gällande att John F Kennedy, som 1996 valdes till USA:s president, tillhörde denna skara.

Efter hand ökade dock mängden tillgänglig substans och i takt med detta både antalet patienter och behandlingsindikationer. Överdoser av kortison kan ge ett stort antal biverkningar och det tog lång tid innan man lärde sig hur dessa bäst skulle minimeras.



**Philip Hench (1896–1965), Mayoklinikens förste reumatolog och nobelpristagare, finns avbildad på frimärke tillsammans med andra kända nobelprisvinnare. Frimärke utgivet 1977.**

I mitten på 1950-talet genomfördes ett par numera klassiska kontrollerade läkemedelsstudier där kortisoneffekten jämfördes med den man fick av aspirin och andra liknande inflammationsdämpande läkemedel, så kallade NSAID, och analgetika, vanliga smärtdämpande preparat. För detaljer hänvisas till en utmärkt relativt nyligen publicerad historik av professor Ingrid Lundberg och medarbetare.

I samma nummer av *Clinical Rheumatology* finns också en artikel där det ventileras ”dogma and facts” kring kortisonbehandling vid RA. Sådan behandling har delvis varit kontroversiell och delat reumatologskrået i dem som varit för och emot. Nyligen har dock data publicerats som stöder att kortison har en sjukdomsmodifierande effekt och att det är berättigat att i tidigt RA-skede lägga till lågdos kortison till annan behandling se Reumatikertidningens Forskningsbilaga om medicin, Kortison i låga doser av docent Björn Svensson.

Historietecknare: Överläkare Ido Leden, Kristianstad

## Kendalls monografi Cortisone – kort sammandrag

Edward Kendall skildrar 1971 i sin bok *Cortisone* biokemistens roll vid kortisonets renframställning och upptäckten av dess kliniska effekter. Mellan raderna anar man att han tycker att denna insats kommit lite i skymundan i förhållande till den uppmärksamhet klinikerna i teamet erhöill.

Den kemiska beteckningen på substans E är 7-hydroxy-11-dehydrocorticosterone. Vid ett möte i maj 1949 mellan Hench och Kendall bestämdes, efter förslag från Hench, att man i fortsättningen skulle använda beteckningen cortisone (kortison) för denna substans.

Våren 1948 var man inne i ett kritiskt skede. Läkemedelsbolaget Merck, som levererade råsubstans till Kendalls laboratorium, ifrågasatte det meningsfulla med ytterligare undersökningar av substans E:s effekter. Försök med substans A hade inte påverkat förloppet vid Addisons sjukdom (binjurebarksvikt) och inget talade för att substans E skulle ha bättre effekt. Vår och sommar gick i dyster och pessimistisk stämning tills man i augusti beslöt att aktualisera det periodvis bortglömda beslutet från 1941 att pröva effekten av substans E på ledinflammationen vid RA. Ansvariga på Merck tilltalades av tanken på att man nu skulle studera substansens effekt på ett annat sjukdomstillstånd.

Den 21 september var allt förberett för att pröva om substans E kunde påverka inflammationen vid RA. Då inleddes behandling av en 29-årig kvinna (Mrs G) med högaktiv RA. Dosen bestämdes till 50 mg x 2 och substansen gavs intramuskulärt. Effekten var

dramatisk såsom skildrats i texten ovan. Samma goda effekt fick man vid behandling av de följande tre patienterna. Det bestämdes då att införa blindtest med inert (overksam) substans vid de fortsatta behandlingsförsöken. Patient nummer 5 och de därefter följande fick därför omväxlande, men blint för klinikerna, inert substans (kolesterollösning) och testsubstans. Försöken bekräftade substans E:s snabba och goda dämpande effekt på ledinflammationen.

Nästa naturliga steg var att testa effekten av ACTH-beredningar (hypofyshormon som stimulerar binjurebarken). Om substans E som är ett binjurebarkhormon hade så här goda effekter borde sådana också kunna åstadkommas genom tillförsel av ACTH. Fortsatta försök visade att så var fallet.

I ett senare skede visades också att substans E i annan kemisk form (som acetatester) kunde tillföras peroralt, genom munnen, med samma effekt som vid intramuskulär administration.

Man testade också substans E:s effekt på reumatisk feber, ett sjukdomstillstånd där ett av symtomen är akut ledinflammation. Effekten var jämförbar med den vid RA.

Ovanstående omvälvande forskningsresultat delgavs för första gången omgivningen vid ett officiellt staffmeeting på Mayokliniken 13 april 1949 och sedan internationellt vid ILAR-kongressen, International League Against Rheumatism, i New York i juni samma år.