

Utveckling inom läkemedelsbehandlingen som revolutionerar kliniken

Petra Nylund / Publicerad 12.6.1017



© Kai Widell

Ledgångsreumatism är den vanligaste inflammatoriska ledsjukdomen i Finland. På hundra år har behandlingen revolutionerats. Effektiv läkemedelsbehandling och interprofessionell teamvård har en central position i behandlingen av sjukdomen. Största delen av dem som insjuknar kan idag leva ett normalt liv. Det är numera sällsynt att ledgångsreumatism leder till svår invaliditet.

Man tror att ledgångsreumatismen kom till Europa med Kolumbus. När Kolumbus förde tuberkulos, mässling och andra smittsamma sjukdomar till Amerika hade han ledgångsreumatismen med sig tillbaka. Som sjukdom är ledgångsreumatism ganska ny, medan exempelvis förändringar orsakade av ryggradsreumatism och gikt har iakttagits redan hos mumierna efter Egyptens faraoner.

Tidiga behandlingar

Ledgångsreumatism har sedan 1600-talet behandlats exempelvis i surbrunnar och på kurorter. I slutet av 1800-talet inleddes man behandling med aspirin mot reumatism. Människorna gavs aspirin i sådana mängder att de fick symtom på förgiftning

– Allra först började det ringa i patienternas öron, och då visste man att aspirindosen var för hög. Dosen minskades i den mån att öronen slutade ringa, konstaterar **Riitta Luosujärvi**, pensionerad överläkare på reumakliniken vid HNS.

En av de tidiga medicinska behandlingarna utöver aspirin var behandling med guld. Redan i slutet av 1800-talet lade **Louis Pasteur** märke till att den guldmedicin som var i användning mot tuberkulos och bakterier kunde bita också på ledinflammationer. Men det var först på 1920-talet som den franska läkaren **Jacques Forestier** började testa guld i

behandlingen av reumatism.

– 1930-talet var guldbehandlingens tid, och reumatism behandlades också i Finland med guld och aspirin.

I behandlingen av reumatiska sjukdomar används ett lösligt guldpreparat i injektionsform, aurotiomalat. I Finland har guldinjektioner varit ett ofta använt basläkemedel, på andra håll i världen har dessa använts mindre.

– Guldet injiceras vanligen på hälsocentralen i en muskel. Det är ett mycket bra läkemedel exempelvis när man behöver noggrannare uppföljning av att patienten faktiskt tar sin medicin eller tar den på rätt sätt. Det kan också användas som kombinationsbehandling tillsammans med biologiska läkemedel eller andra läkemedel mot reumatism.

Mirakelmedicinen kortison

På 1940-talet utvecklades kortisonet i Amerika, och det ansågs till en början vara en mirakelmedicin.

– Man trodde att alla reumatiska sjukdomar och exempelvis astma kunde botas med kortison, berättar Luosujärvi.

I början användes ett ACTH-preparat, som är ett förstadium till det egentliga kortisonet. Doserna var mycket stora och patienterna fick snabbt enorma biverkningar. Användningen av kortison dämpades i Finland av att det var dyrt och svårt att få tag på.

– År 1951, när vi för första gången fick kortison till Finland, fick vi bara en sats på 250 gram för hela landet. Priset för ett gram var 7 400 mark. Det räckte inte till att behandla särskilt många patienter, eventuellt delades det ut under bordet till ministrar, vänner och släktingar.

Som en följd av biverkningarna konstaterade man att någon mirakelmedicin hade man inte fått. Det här fick den svenska forskaren och läkaren **Nanna Svartz** att bita ihop tänderna och utveckla sulfasalazin.

– Bland annat användes sulfasalazin på **Mannerheim**, som sannolikt led av flera reumatiska sjukdomar, berättar Luosujärvi. Läkemedelsutvecklingen fortsatte på 1950-talet. Aspirin var ineffektivt som smärtlindring och orsakade också biverkningar såsom magsår och tarmperforation.

– I aspirinets ställe uppfanns fenylbutazon, som är ett utmärkt antiinflammatoriskt smärtstillande läkemedel. Reumatpatienter som fortfarande använder det här minns med vemod hur fenylbutazonen stillade smärtan. Läkemedlet används emellertid inte längre, eftersom det hade en biverkan som ledde till att de vita blodkropparna i blodet sjönk till en farligt låg nivå.

På 1950-talet uppfanns också klorokinpreparaten.

– Klorokin används fortfarande, liksom sulfasalazin. Klorokin var ett viktigt läkemedel på 1950-talet i behandlingen av alla reumatiska sjukdomar.

Reumasjukhuset i Heinola uppstår

År 1951 inledde ett reumasjukhus sin verksamhet i Heinola, och med det startade en effektiv sjukhusvård av reumatpatienter.

– De första diskussionerna mellan Folkpensionsanstalten och försäkringsbolagen om att inrätta ett reumasjukhus fördes redan på 1930-talet. På 1940-talet insåg man behovet i synnerhet när en rapport publicerades där det framkom hur stor samhälls- och ekonomisk betydelse alla reumatiska sjukdomar har. Utan behandling blir patienterna arbetsförmögna och invalidiseras permanent. Därför är den ekonomiska bördan för samhället mycket stor, sammanfattar Luosujärvi.

På den tiden upplevde Finland en stor boom när det gällde badinrättningar. Också i Heinola fanns det en badinrättning vid stranden av strömmen där de första badterapierna gavs med goda resultat. Man beslöt att det nya sjukhuset skulle byggas mitt bland talldungarna i Heinola, där det fanns mycket ozonrik luft. Den tidens vårdpraxis var att vila underlättar tillfrisknandet. Människorna låg mellan skinnfällor i solen och andades ozonhaltig luft.

– Sjukhusbygget fördröjdes emellertid av att kortisonet upptäcktes. Disponenterna drog tillbaka ritningarna, eftersom de tänkte att sjukhuset inte skulle behövas på grund av kortisonet.

När sjukhuset äntligen öppnades sommaren 1951 hade man ända från början mycket patienter.

– På sjukhuset fanns det Fpa:s platser, kommunernas platser, försäkringsbolagens platser och de gamla läkarna på hög nivå hade några privatplatser. När en patient kom till Heinola konstaterade man redan den första veckan att patienten kan åka hem tidigast om tre månader. Ofta fortsatte vårdperioden i sex månader, eftersom platserna hölls besatta till hundra procent. En gammal patient fick inte åka hem förrän en ny betalningsförbindelse hade kommit.

Idag vårdas patienterna i regel polikliniskt. Perioderna på vårdavdelning är korta och de behövs bara för svårbehandlade sjukdomar.

Finland på världskartan

Förståelsen för att sjukdomarna måste behandlas så att inflammationen dämpas bidrog till att reumabehandlingen utvecklades i Finland. Reumakirurgin inleddes i Finland på 1950-talet och på 1960-talet var Finland ett medicinskt föregångarland i behandlingen av reuma. Finland och Heinola blev den ledande reumakirurgienheten i världen.

– Professor **Kauko Vainio** var den tidens reumaguru. Vainio är fortfarande ihågkommen ute i världen, även om det är närmare trettio år sedan hans död, berättar Luosujärvi.

Vainio inledde sina kirurgiska ingrepp i en "städskrubb". Han hade bett om rum av Folkpensionsanstaltens disponenter för att kunna inleda kirurgin, men tillståndet gavs inte.

– Trots det utförde han kirurgiskt arbete till en början i hemlighet i något litet rum. När Vainio visade hur goda resultat han hade uppnått inrättades det operationssalar på sjukhuset.

En annan inflytelserik och banbrytande person i utvecklingen av den finska reumabehandlingen var professor **Veikko Laine**. Han startade reumasanatoriet i Heinola, som hade börjat 1946, och senare också verksamheten vid Reumastiftelsen sjukhus. Han var en framstående gestalt särskilt inom invärtesmedicinsk reumatologi.

– Laine startade teamvården vid sjukhuset. På samma avdelning arbetade en reumaläkare som var insatt i invärtesmedicin och en kirurgisk reumaläkare. Alla patienter bedömdes gemensamt.

Mera läkemedel

När man inte längre kunde använda fenybutazon utvecklades mera antiinflammatoriska analgetika (smärtstillande medel) på 1960-talet. På marknaden introducerades Indometacin, som är stammodern till COX-1-hämmande antiinflammatoriska analgetika.

– Det här är ett bra läkemedel, men också idag används det bara för vissa patienter, eftersom det har skadliga verkningar på magtarmkanalen.

På 1970-talet kom det också andra icke-selektiva antiinflammatoriska analgetika vid sidan av indometacin.

– Nu känner vi till de här preparatens biverkningar och kan ingripa på förhand så att allvarliga biverkningar inte längre drabbar patienterna.

Metotrexat och azatioprim, som dämpar inflammationer, började ges reumapatienter på 1980-talet.

– Efter det lärde man sig förstå metotrexatets betydelse. Det är för närvarande basläkemedlet mot alla reumatiska sjukdomar, oberoende av diagnos.

När läkemedlen och behandlingarna utvecklades behövdes inte sjukhusvården på samma sätt som förut.

– Människorna gick på arbete på samma sätt som en diabetiker eller en astmatiker, och det fanns inte längre behov av flera månaders sjukhusvård. Förståelsen för att sjukdomarna måste behandlas så att inflammationen dämpas bidrog också till att reumabehandlingen utvecklades, funderar Luosujärvi.

Med hjälp av kombinationsläkemedel minskades ledgångsreumatismens farlighet

Ledgångsreumatismens farlighet började minska i början av 1980-talet tack vare kombinationsläkemedlen. De första försöken med kombinationsbehandlingar inleddes på barn.

– I Heinola började den innovativa och skickliga barnreumaläkaren **Jarkko Haapasaari** arbeta, och senare också **Anneli Savolainen**. De accepterade inte att ett barn måste sitta i rullstol eller blir svårt invaliderat redan i puberteten.

År 1993 inleddes den första banbrytande REKO-undersökningen av nya finländska reumapatienter. Idén till REKO-undersökningarna kom från försöken med kombinationsläkemedel, när det inte hade gjorts studier i användningen av dessa i behandlingen av reuma ens internationellt.

– I början av 1990-talet samlades vi reumaläkare och funderade på hur vi skulle få den goda vård för vuxna som lider av ledgångsreumatism som erbjuds barnen. Vi konstaterade att det vore bra att ha forskningsbelägg för att få världen att tro på att kombinationsbehandlingen faktiskt hjälper. I forskningen strävade vi mot samma mål för behandlingen som vi har idag en fullständig tillbakagång, remission, av inflammationen i kroppen.

REKO-undersökningarna följdes vid sekelskiftet av NEOREKO-undersökningar, där man redan från början går in för en maximal dos kombinationsläkemedel för att få ner inflammationen. Av de undersökta patienterna har 60–80 procent i något skede varit i remission. Samma resultat har ännu inte uppnåtts i någon annan del av världen.

– Nu vet vi att kombinationsläkemedlen är a och o i all behandling. Det finns fortfarande sådana reumaenheter i världen som anser att vi i Finland riskerar patienternas liv genom att använda många olika reumamediciner samtidigt. Men med dessa här studierna och erfarenheten i praktiken har vi kunnat visa att effekten är god och biverkningarna inte är större än med enstaka reumamediciner när de används rätt.

Biologiska läkemedel revolutionerar reumabehandlingen

På 1990-talet upptäcktes de inflammationshämmande smärtlindrande medlen, COX-2-hämmarna, som kom ut på marknaden med en väldig kraft. Snabbt upptäckte man ändå att också de här var förknippade med biverkningar, i synnerhet problem med hjärta och blodkärl.

– Vi måste vara särskilt uppmärksamma med reumapatienter, eftersom sjukdomen redan i sig ökar risken för hjärt- och kärlsjukdomar. Patienterna måste sållas noggrant, vem som ges vilket läkemedel.

På 1990-talet kom också de första biologiska läkemedlen, av vilka de första var TNF-alfa-hämmarna. I allmänhet används de tillsammans med något traditionellt reumaläkemedel. På 2000-talet har de biologiska läkemedlen utvecklats och ökat i antal. De har revolutionerat läkemedelsterapin på ett nytt sätt.

– Exempelvis inom HNS använder en tredjedel de här läkemedlen. Man får goda terapivar med dem, men i NEOREKO-studien konstaterades det att rätt använda är de traditionella reumaläkemedlen i kombinationsbehandling av ledgångsreumatism lika goda som de biologiska läkemedlen. I behandlingen av ryggradsreumatism är de biologiska

läkemedlen emellertid bättre än de traditionella.

Kan vi uppnå remission?

På befolkningsnivå kan man ännu inte bedöma om vi uppnår remission. Inom HNS upprättades ett reumaregister 2015. Även om arbetet med registret fortfarande pågår, kan man redan nu konstatera att remission har uppnåtts med en stor mängd patienter genom medicinering. I slutet av 2016 upplevde exempelvis 2 500 patienter fullkomlig remission mätt med internationella mätare.

– Det här är verkligen en stor mängd. När registret börjar användas mer fullständigt kan vi ge allt noggrannare siffror per sjukdom och behandling.

I framtiden målsökande behandling med hjälp av genterapi

Även när det gäller reuma strävar man mot allt selektivare behandling med hjälp av genterapi.

– Vi samlar en biobank över reumapatienter i hela Finland. På samma sätt som redan vissa cancerformer behandlas kommer vi i framtiden att lära oss behandla reuma med målsökande läkemedel utifrån dess genetik, konstaterar **Riitta Luosujärvi** om framtiden för behandlingen av ledgångsreumatism.

Om patienten ger sitt samtycke samlar vi prov av alla patienter i biobanken oberoende av diagnos. Med hjälp av genanalys strävar vi efter en noggrann diagnostisering av sjukdomarna. Det finns exempelvis många sjukdomsformer inom ledgångsreumatism som är sinsemellan mycket olika och vi kan inte med dagens kunskap veta vilket läkemedel som fungerar för en viss patient.

– Förhoppningsvis är det i framtiden möjligt att med hjälp av gentester inleda en individuell medicinering av en patient utan onödigt experimenterande. Då kan vi utan dröjsmål ge effektiv terapi, vilket är en hörnsten för all behandling.

Utöver läkemedelsterapins utveckling kan många undersökningsmetoder, i synnerhet magnetkameraundersökning (MRT) idag visa mycket tidigare förändringar i olika organ. I sjukdomsdiagnostiken är deras betydelse mycket stor.

– Den viktigaste är den ultraljudsundersökning som en kliniker gör. Den har revolutionerat diagnostiken och uppföljningen av terapivaret så att de sker utan dröjsmål och i realtid. I Finland behärskar varje reumaläkare grunderna i ultraljudsundersökningen och kan under mottagningen ge en uppskattning av den inflammatoriska situationen och fatta de nödvändiga behandlingsbesluten, berättar Luosujärvi.

När det gäller att inleda läkemedelsbehandling av reuma är snabbhet trumf

Det viktiga i reumasjukdomar är att snabbt kunna identifiera sjukdomen och inleda behandlingen. Därför ligger utmaningen för en effektiv läkemedelsbehandling i att den enskilda människan känner igen sina symtom.

– Utmaningen fortsätter också efter det. När en människa går till primärvården med sina symtom är det viktigt att snabbt konstatera att patientens symtom kan tyda på reuma. Då är det viktigt att i brådskande ordning skicka patienten vidare och inte sätta i gång med undersökningar inom primärvården.

I mars öppnades Reumatalo (Reumahuset) på webbplatsen terveyskylä.fi i syfte att underlätta identifieringen av sjukdomer. Webbplatsen är ett gemensamt virtuellt sjukhus för universitetssjukhusen, som koordineras av HNS. Här finns material, tips och test (på finska) för människor som letar efter en förklaring till sina symtom.

Härnäst kommer en så kallad digibehandlingsstig att utvecklas. Mottagningen kan ske elektroniskt på en för patienten lämplig tidpunkt. På så vis minskar exempelvis jobbfrånvaron. I den här modellen är patienten en aktiv och insatt expert på sin egen sjukdom. De allmänna anvisningarna på portalen kommer att utökas med exempelvis hudvårds- och gymnastikinstruktioner.

– Patienten kan aktivt gymnastisera hemma utan att behöva åka hemifrån för att träffa en fysioterapeut.

Dessutom ska portalen få en egen del för professionella, där de kan dela med sig av information och hålla gemensamma virtuella möten.

– Om det på någon ort finns ett svårbehandlat fall kan man på portalen kalla alla de experter från olika håll i landet som behövs för att behandla frågan. Då behöver inte patienten nödvändigtvis själv resa till experterna.

Det som vittnar om att behandlingen fungerar är att behovet av sjukledigheter, pensionsbeslut, behandlingsbeslut och exempelvis ledprotesoperationer ständigt minskar. Utöver att sjukdomen snabbt identifieras och behandlingen inleds ligger utmaningen i att patienten själv engagerar sig i behandlingen av sjukdomen.

– Om patienten inte är engagerad är allt arbete förgäves. Patienten använder inte medicinerna, genomgår inte säkerhetstest, och så framskrider sjukdomen.

Uppgiften om engagemanget i behandlingen varierar, men en uppskattning är att 40 procent av dem som får ett biologiskt läkemedel antingen inte använder läkemedlet alls eller inte använder det enligt anvisningarna.

– Det här är förstås omöjligt att följa upp exakt, patienten kan lösa ut läkemedlet, men ändå inte använda det. Med en omedelbar mångprofessionell behandling som syftar till att få ner inflammationen, där patienten är en aktiv medlem av teamet, når man toppresultat i reumatrapin, sammanfattar Luosujärvi.

Riitta Luosujärvi

- ML 1976, MD 1995, docent 2001, reumatolog 1988, specialistläkare i allmänmedicin, administrativ specialkompetens 2005, specialkompetens inom ungdomsmedicin 2016
- **Hur kom du att ägna dig åt det här området?**
Jag letade efter en specialitet där jag kunde vara nära patienten, ge behandlingar och åtgärder för hand och också vårda barn. Reumatologin behandlar människan som en helhet från födseln till graven, en specialitet just lämpad för mig.
- **En erfarenhet som du aldrig kommer att glömma?**
Hur det har varit att hitta den rätta sjukdomen efter många bemödanden och kunna sätta in en effektiv behandling för just den sjukdomen.
- **En oförglömlig upplevelse av en inflytelserik specialist på området i Finland?**
Jag har alltid beundrat reumaradiologerna. Utan deras specialistkunnande råkar vi på villovägar.

Petra Nylund

fil.mag.
Informatör, Fimea

MER OM ÄMNET

[Läkemedelsdistributionens historia – läkemedel till folket på apoteket](#)

