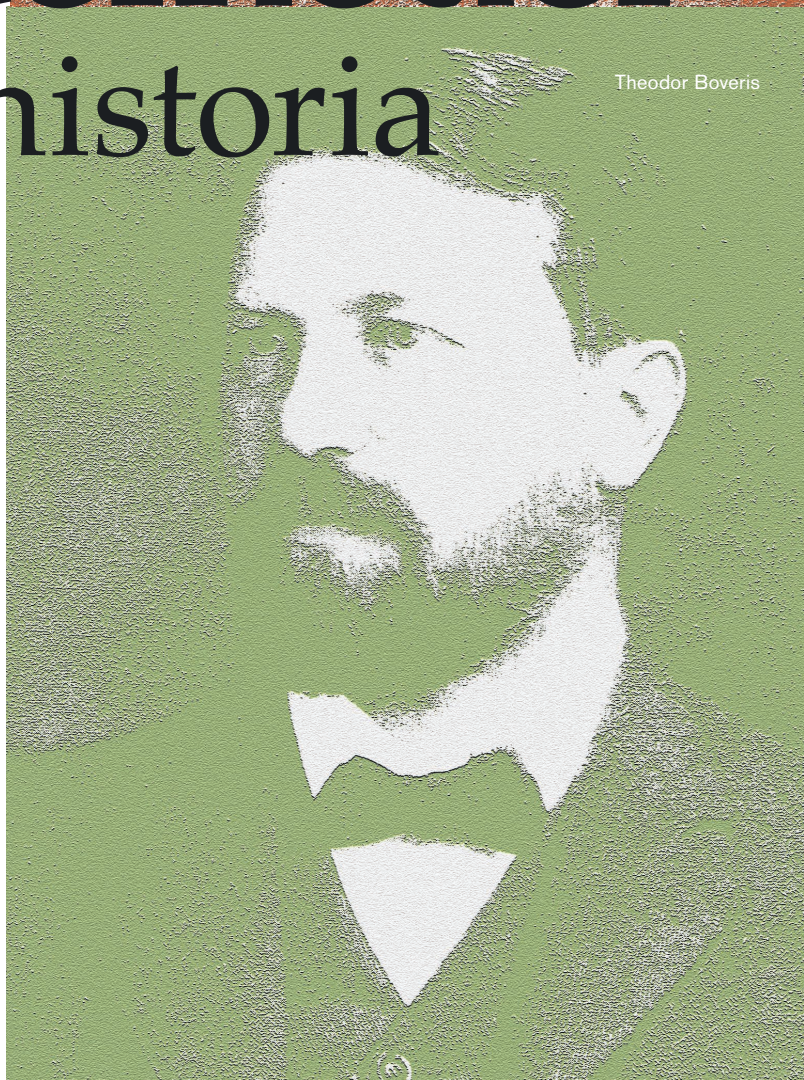
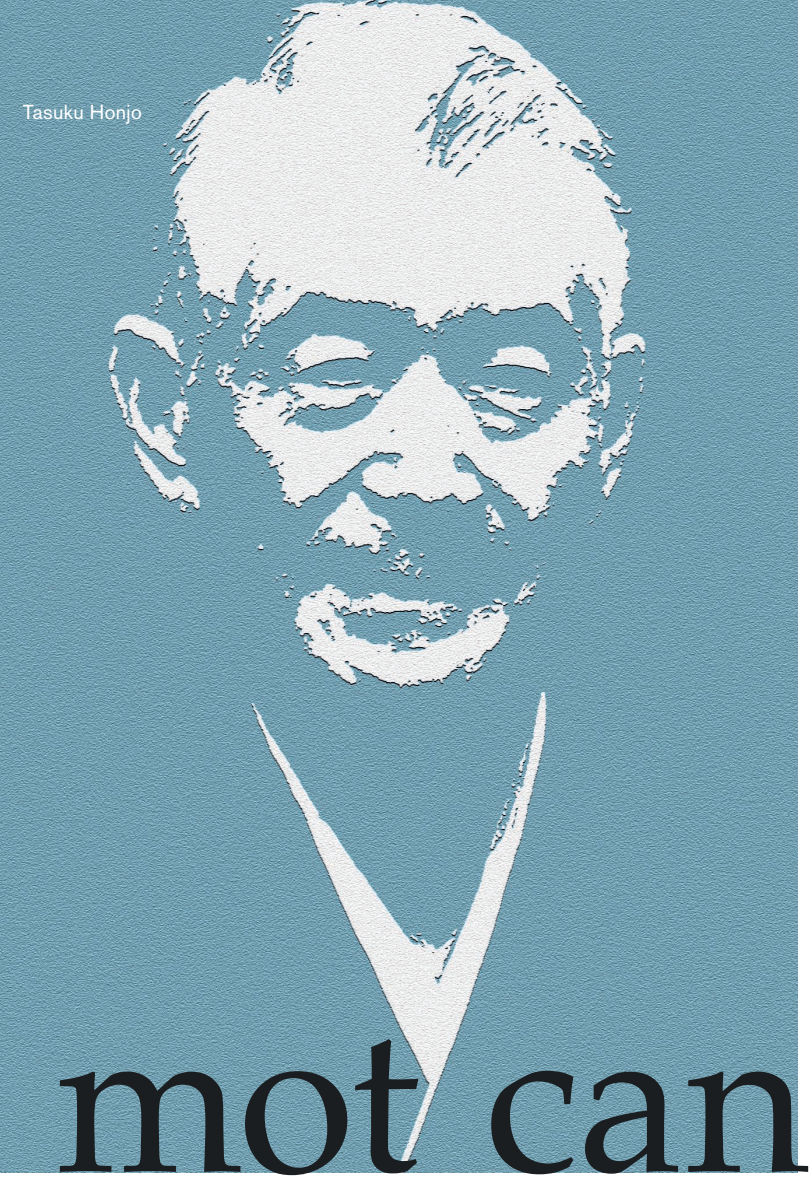
Marie Curie

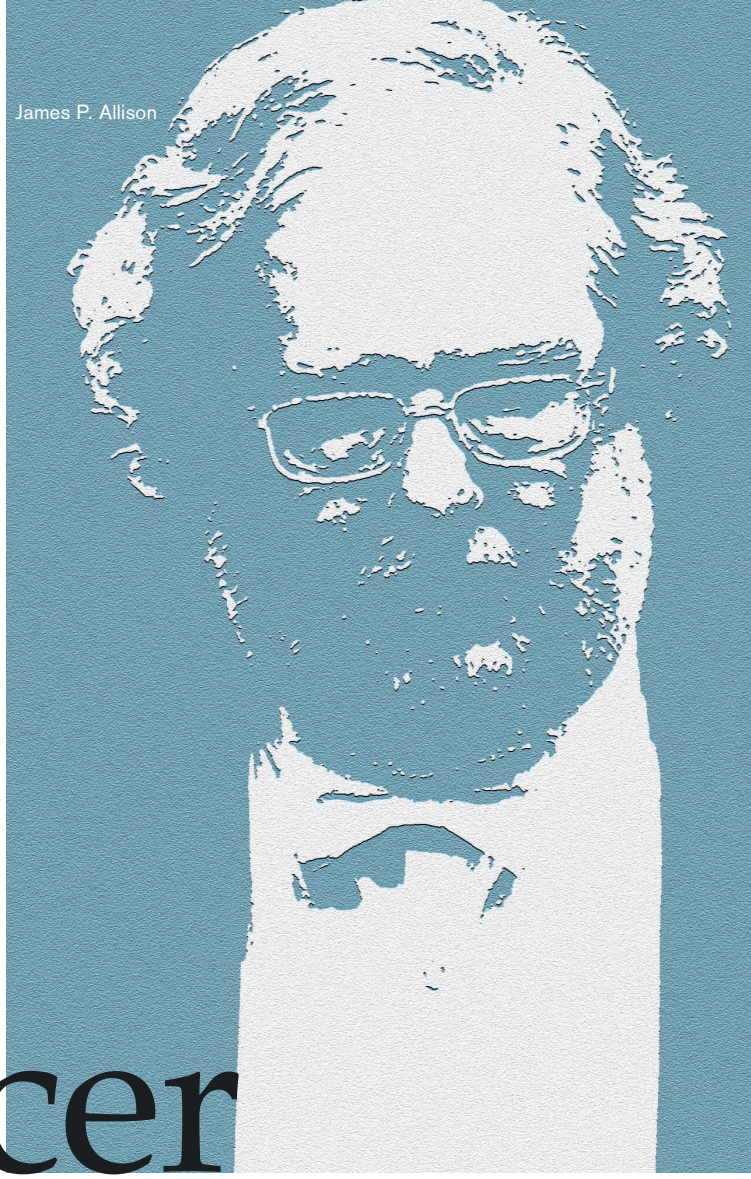
Läkemedel – en kort historia

Svulstsjukdomar är kända sedan antiken och utgjorde troligen en del av den diffusa gruppen obotliga sjukdomar. Var knölarna åtkomliga kunde de skäras bort. In till mitten av 1900-talet var den allmänna benämningen i Sverige kräfta, den medicinska var tumörer/maligna neoplasmer och senare cancer. Begreppet cytostatika förekommer som samlingsnamn för alla läkemedel mot cancer i FASS farmakologiska register från 1982, tidigare var rubriken Medel vid leukemi och andra maligna neoplasmer. Läkemedel mot cancer har funnits sedan andra världskriget; i denna artikel av **Anders Cronlund** beskrivs dessa grupperade utifrån respektive verkningsmekanism.



Theodor Boveris


Tasuku Honjo


James P. Allison

mot cancer

Strålbehandling är det äldsta alternativet till kirurgi vid cancer och är knutet till upptäckten av röntgenstrålningen (1895) och makarna Curies isolering av radium (1898). En pionjär inom svensk radiologi, som behandlingsmetoden benämndes fram till 1970-talet, var läkaren Thor Stenbeck vid Karolinska Sjukhuset, som 1899 behandlade en hudcancer med röntgenstrålning. Ytterligare en pionjär var läkaren Lars Edling, verksam vid dåvarande Lunds lasarett och Malmö allmänna sjukhus. På eget bevåg upphandlade han 1909 några radiumpreparat i Paris, även de för behandling av hudcancer. Edling skapade ett röntgeninstitut vid lasarettet och vid samma tid grundade Stenbeckseleven Gösta Forsell ett motsvarande institut vid Serafimerlasarettet i Stockholm. Radiologin omfattade både röntgendiagnostik och radioterapi och kom först på 1930-talet att åtskiljas som specialiteter. Under 1900-talet skedde en genomgripande utveckling av strålningsterapin genom kraftigare och mer fokuserade strålkällor samt möjligheter till mer exakt strålplanering.

Avgörande bidrag för förståelsen av cancer gav den tyske patologen Rudolf Virchow, som i mitten på 1800-talet beskrev cellernas uppkomst genom delning och bland annat namngav blodsjukdomen leukemi. Ett annat bidrag kom från amerikanen, sedermera Nobelpristagaren (1966) F. Peyton Rous, vid Rockefeller Center, som visade att sarkom hos råttor, det vill säga cancer i ben, brosk och muskler, kan orsakas av vissa virus. Ytterligare en milstolpe är den tyske zoologen Theodor Boveris upptäckt 1914 att cancer orsakas av förändringar i kromosomernas utseende, det vill säga något genetiskt. Han fick Nobelpris 1966 – fyra år före sin död.

Alkylerare

Under andra världskriget upptäckte dr Stewart F. Alexander vid amerikanska armen att personer som utsatts för senapsgas (SCl_2) fick svåra infektioner och att detta berodde på utslagning av vita blodkroppar. Tanken att nyttja en liknande förening, klormetin, oftast känd som mustin ($NHCl_2$), för att behandla lymfom som är ett malignt tumörbestånd av vita blodkroppar, föddes vid Yale School of Medicine av Louis S. Goldman och Alfred Gilman. Den första behandlingen genomfördes 1944 av thoraxkirurgen

Gustaf E. Lindskog vid samma universitet. Under 1950-talet tillkom analoger till mustin, bland andra cyklofosfamid (Sendoxan), som utvecklats av Norbert Broch vid företaget ASTA (nuvarande Baxter Oncology). Läkemedlet, som används mycket än i dag blev 1959 det nionde cytostatikum som FDA godkände. En annan samtida alkylerare var busulfan (Myleran). Därefter följde en rad liknande substanser, till exempel klorambucil (Leukeran), melfalan (Alkeran), tiotepa och lomustin.

Antimetaboliter

Sedan 1930-talet var det känt att folsyra stimulerar tillväxten av lymfocyter och i ett av de första exemplen på rationell drug-design provade patologen Sidney Farber vid Harvard Medical School olika folsyraantagonister mot lymfatisk leukemi. Ametopterin, senare benämnt metotrexat, syntetiserades 1947 av Harriet Kiltie och Yellapragada Subbarow vid Lederles laboratorier. FDA godkände nio år senare metotrexat som det första läkemedlet mot metastaserande cancer. En annan medlem av gruppen är 6-merkaptopurin, som också syntetiserades på 1940-talet av Gertrude B. Elion och George H. Hitchings vid Burroughs Wellcome. Elion och Hitchings framställde även bland annat trimetoprim och acyclovir och fick tillsammans Nobelpriset 1988 (tillsammans med James W. Black vid ICI för dennes upptäckt av propanolol och cimetidin).

Mitoshämmare

1952 fick amerikanen Robert Noble vid University of Western Ontario ett paket från sin bror, som innehöll blad från en växt från Madagaskar och som påstods ha använts mot diabetes. Någon effekt på blodsockret kunde Noble och hans kollega Charles Beer inte finna, men ett av extrakten förstörde benmärgen hos möss. Det visade sig att bladen härrörde från växten *Catharanthus roseus*. Sex år senare lyckades Beer isolera den aktiva alkaloiden vinblastin. Ytterligare försök visade en minskning av vita blodkroppar, därav det tidigare namnet vincoleukoblastin. Tillsammans med Eli Lilly utvecklades vinblastin till läkemedel. Sedan dess har cirka 60 alkaloider isolerats varav fyra används för tumörbehandling, nu framställda genom syntes.

Ett senare växtextraherat läkemedel ur samma grupp är taxol. National Cancer Institute i USA, grundat 1955, lät från 1960 samla in omkring 1.000 växter per år i jakten på nya cytostatika. 1962 fick man träff på prover från en idegran *Taxus brevifolia*. Fem år senare isolerade och strukturbestämde Monroe Wall och Mansukh C. Wani vid Research Triangle Institute i North Carolina några gram ur ett ton bark. Kliniska prövningar gjordes av BMS, som registrerade produkten på 1980-talet mot äggstockscancer under namnet Taxol, nu Paclitaxel. Wall och Wani isolerade även den tumörhämmande polycykliska substansen camtotecin från det kinesiska trädet *Camtotheca acuminata*. Optimerade analoger, som till exempel topotekan (Hycamtin), blev på 1990-talet läkemedel. De hindrar DNA-spiralen att öppnas.

Antracykliner

1963 rapporterade A. Grelin vid Milanobaserade Farmitalia om en antitumöreffekt av daunorubicin. Substansen hade något år tidigare isolerats från jordbakterien *Streptomyces pencelius* som en del av ett forskningssamarbete med Rhone-Poulenc. Ytterligare viktiga forskare i projektet var A. Di Marco och F. Arcamone. Namnet dauno kommer från namnet på ett folk, som bodde vid fyndplatsen och rubicin från det röda färgämne bakterien avger. Genom små strukturella förändringar kunde en potentare analog, doxorubicin registreras i USA 1971. Antracykliner är cytostatiska antibiotika och i dag finns ett stort antal analoger till doxorubicin.

”I ett försök med platina-elektroder noterade de att den aktuella lösningen hämmade celldelning av *E. coli*.

Hormoner

Redan 1896 observerade den brittiske läkaren George Beatson att en kvinna med bröstcancer, som opererat bort äggstockarna, fick tumören att krympa. Under första halvan av 1900-talet tillämpades kirurgi och strålningsterapi för att minska hormonflödet från äggstockarna. Därefter provades testosteron och östrogen på kvinnor respektive män med prostatacancer. 1938 syntetiserades dietylstilbestrol av Leon Goldberg vid University of Oxford, Storbritannien, som den första syntetiska östrogenantagonisten. Läkemedlet användes mot bröst- och prostatacancer in på 1960-talet men drogs in sedan det 1971 visats orsaka en ovanlig typ av vaginalcancer hos gravida kvinnor.

Läkemedelsföretaget ICI bedrev sedan 1950-talet forskning kring cancer och antikonceptionella medel. I försök att få fram ett p-piller syntetiserade företagets kemist Dora Rickardson 1962 en substans som senare fick namnet tamoxifen. Den uppvisade ingen effekt på ägglossningen men väl på tumörer i bröst. ICI:s ledning ville upprepade gånger lägga ner projektet, men det räddades av dess endokrinolog Arthur L. Walpole. Substansen godkändes under varumärket Nolvadex av FDA 1977. Den är en prodrog vars metabolit uppvisar en antiöstrogeneffekt och binder till östrogenreceptorn, en ny verkningsmekanism. Dess stora genombrott blev som tilläggsbehandling, adjuvant terapi, för att förhindra återfall efter bröstcancerkirurgi. Terapin introducerades ursprungligen av onkologen Emil Frei, verksam vid flera cancercentra i USA och avsåg behandling med metotrexat vid skelettcancer efter att tumören kirurgiskt avlägsnats.

Ett tidigt svenskt läkemedel var Estradurin (polyöstradiolfosfat) från Leo, som syntetiserades 1953 och registrerades i Sverige 1958 mot prostatacancer. Leos hormonforskning var omfattande och 1973 registrerades uppföljaren Estracyt. Den aktiva substansen estramustin syntetiserades på 1960-talet och består av senapsgasanalogen normustin och östradiol, vars effekt på cancerceller är mångsidig.

Platinaföreningar

Den cytostatiska effekten av platinaklorid upptäcktes av B. Rosenberg, L. van Camp och T. Krigas vid Michigan State University. I ett försök med platinaelektroder noterade de att den aktuella lösningen hämmade celldelning av *E. coli*. Den uppkomna föreningen i lösningen visade sig vara $PtCl_2(NH_3)_2$, en förening känd sedan mitten av 1800-talet. Substansen godkändes av FDA 1978 under varunamnet Cisplatin. Läkemedlet tvärbinder DNA, vilket resulterar i att cancerceller begår apotos.

Enzyminhibitorer

Den första enzymhämmaren vid cancerterapi var etoposid, ett podofyllotoxinderivat som syntetiserades av schweizaren Albert von Wartburg 1966. Dess effekt upptäcktes av hans landsman Hartmann F. Stähelin. Etoposid registrerades av FDA 1983 och verkar genom att blockera topoisomeras II, ett enzym som är nödvändigt för att öppna DNA-helixen. Ciba-Geigy, numera Novartis, bedrev sedan 1970-talet forskning kring så kallade aromatashämmare. Enzymet aromatas katalyserar slutsteget i syntesen av östrogen. Några år in på 1980-talet inkom från företagets dotterföretag i USA en aromatashämmare, letrozol, som syntetiserats av Robert Bowman. Dansken Henning T. Mauridsen vid Rigshospitalet i Köpenhamn anses vara den i forskningsteamet som först insåg dess potential som cytostatikum vid bröstcancer. 2006 registrerades läkemedlet under namnet Femar och anses i dag effektivare än tamoxifen vid bröstcancer. Imatinib (Glivec) är en lågmolekylär förening som hämmar enzymet tyrosinkinas. Substansen syntetiserades i början av 1990-talet tillsammans med ett antal analoger av Nicholas Lydon, vid dåvarande Ciba-Geigy. Den första kliniska prövningen genomfördes 1998 underledning av onkologen Brian Druker vid Oregon Health and Science University. Tre år senare godkändes läkemedlet av FDA för en viss typ av magtarmcancer.

Antikroppar

Den första antikroppen, rituximab, mot cancer (non-Hodgkins lymfom) framställdes 1991 av IDEC Pharmaceuticals. Den binds till ett antigen på B-celler och utövar en mångsidig cancerhämmande effekt. Efter ett samarbete med bland annat Genentech godkändes läkemedlet (Mabthera) av FDA 1997 och EMA 1998. Sedan dess har ett stort antal antikroppar mot cancer utvecklats. 2018 års Nobelpris i fysiologi eller medicin gick till amerikanen James P. Allison och japanen Tasuku Honjo för deras utveckling av antikroppar som ökar immunförsvaret genom T-cellsaktiverande antikroppar (nivolumab, Opdivo) och pembrolizumab (Keytruda). De första försöken på möss gjordes i början av 1990-talet och på människa i början av 2000-talet och godkändes av EMA 2015.

Ytterligare läkemedel

Länge gavs cancerläkemedel solitärt. Utifrån erfarenheter från kombinationsbehandling av tuberkulos etablerades i början av 1970-talet kombinationsterapier för att öka effekten, till exempel MOPP (mustin, oncovin, procarbazin och prednison/prednisolon) mot Hodgkins lymfom. Ett stort antal kombinationsterapier har senare utvecklats och går under olika akronymer. Andra läkemedel som kommit att förbättra resultatet av cytostatikabehandlingar är immunstimulerande medel, till exempel interferon, respektive immunsuppressiva medel, såsom TNF-alfahämmare. Filgristin (Neupogen) är ett läkemedel som ökar antalet vita blodkroppar, vilket minskar risken för infektioner och därmed möjliggör tätare behandlingar. Mot förorsakat illamående finns sedan början av 1990-talet flera antiemetika att tillgå.

Alternativbehandlingar

Iscador är ett vattenextrakt från den europeiska misteln *Viscum album L*. Preparatet har använts inom den antroposofiska medicinen sedan 1920-talet mot cancer. Det har aldrig visat någon effekt i seriösa kliniska studier, men omhuldas av grupper av patienter med obotlig cancer. Sedan några år är det godkänt som läkemedel i Sverige, en anpassning till EU. THX var ett svenskt injektionspreparat mot cancer, som fick stor spridning, men aldrig godkändes som läkemedel. Det framställdes ur kalvbräss av Elis Sandberg i Aneby, doktor i veterinärmedicin. Redan 1952 hade Expressen ”Nytt medel mot kräfta” på sin löpsedel. Socialstyrelsen kritiserade upprepade gånger tillverkningen och bevisen för dess effekt, som dock försvarades av en stark patientförening. Efter Sandbergs död 1989 drevs kliniken vidare tills konkursen år 2000. Då hade cirka 150.000 patienter hunnit bli behandlade.

En snabb utveckling

Sedan slutet av 1940-talet har läkemedel mot cancer ständigt tillkommit. De tidigaste svenskregistrerade läkemedlen mot cancer upptas i Apotekens specialitetsregister 1955 och utgörs av Colcemid, Myleran samt Tretamin. Året därpå tillkommer 6-mercaptopurin från Burroughs Wellcome, 1958 Estradurin från Leo och 1959 Sendoxan från Pharmacia. I förstautgåvan av FASS 1966 har antalet verksamma substanser ökat till 11 (plus några hormoner med diverse indikationer), 1975 till 14, 1985 till 34, 1995 till 50, 2005 till 72 och 2015 till 92. I maj 2018 fanns bara i USA mer än 1.000 cancerläkemedel i kliniska studier eller under bedömning av FDA. En fantastisk historia om läkemedel, som förlängt livet för miljontals patienter!

Källor:

Wikipedia
Sydsvenska Medicinhistoriska Sällskapets årsskrift 2018
Professor Eva Cavallin-Ståhl, som kommenterat manus

ANDERS CRONLUND
Farmacie doktor, tidigare vice vd Apotekarsocieteten