

Reumatoid artrit – sygdomsmodificerende behandling

Reumatoid artrit (RA) er den hyppigste kroniske inflammatoriske ledsygdom. Det skønnes, at ca. 35.000 personer i Danmark er ramt af sygdommen. Før overgangsalderen rammes kvinder dobbelt så hyppigt som mænd.

Ved tidligt indsat sygdomsmodificerende behandling forbedres prognosen. I dag efterstræber man derfor at indlede behandling allerede inden for 3-4 måneder efter symptomdebut, hvilket kræver et godt samarbejde mellem praktiserende læger og reumatologiske speciallæger. Det anbefales, at patienter med ledhævelse i mere end 6 uger henvises til en reumatolog. Behandlingen foregår typisk efter en »shared care«-model, hvor speciallægen styrer den sygdomsmodificerende behandling, mens den praktiserende læge deltager i den løbende bivirkningsmonitorering.

Diagnostik

RA kendetegnes af symmetrisk inflammation i perifere led. Typisk angribes først håndled, metacarpofalangealled (MCP-led), fingrenes proksimale interfalangealled (PIP-led) og føddernes metatarsofalangealled (MTP-led).

Diagnosen er baseret på forekomst af synovitis. Det er derfor vigtigt grundigt at palpere de led, som patienten angiver symptomer fra. Hvis der er ømhed og fluktuerende hævelse, mistænkes synovitis.

Reumafaktor (IgM-RF) kan påvises hos 60-70 % ved diagnosen. IgM-RF forekommer dog også hos raske og ved andre sygdomme. Forekomst af synovitis er derfor helt afgørende for fortolkningen. Hvis

der er synovitis, medfører en positiv IgM-RF ca. 50 % sandsynlighed for RA, mens sandsynligheden er under 5 %, hvis synovitis ikke foreligger. Antistoffer mod cyklisk citrullinerede peptider (anti-CCP) er en ny og mere specifik test, der formentlig vil erstatte IgM-RF i fremtiden. Ved positiv anti-CCP er risikoen stor for, at patienten har eller vil udvikle RA.

Sygdomsaktiviteten vurderes med CRP, som dog hos nogle patienter vil være normal på trods af høj sygdomsaktivitet.

Røntgenologiske erosioner er et karakteristisk fund ved RA. Erosionerne ses først i fingrenes eller tærnes små led eller i håndledene. Røntgen af hænder, håndled og fødder kontrolleres derfor rutinemæssigt ved mistanke om RA. Ved MR-scanning eller reumatologisk UL-scanning kan knogleerosioner påvises lang tid før, de kan ses på røntgen. Desuden kan synovitis visualiseres ved MR og UL.

American College of Rheumatology (ACR) har udarbejdet klassifikationskriterier, som i dag anvendes rutinemæssigt i diagnostikken af RA (Tabel 1). Ved tidlig diagnostik anvendes ofte et flowchart (»trækriterierne«) (Fig. 1), og MR anvendes for at påvise erosioner, der ikke ses på røntgen. Hvis mistanken om RA er stor, indledes ofte behandling, også hvis klassifikationskriterierne ikke er opfyldt.

Sygdomsmodificerende behandling

Metotrexat, sulfasalazin (Salazopyrin), aurotiomalat (Myocrisin, »guld-kur«), auranofin (Ridaura), penicillamin (Atamir), hydroxyklorokin

September 2006

**Reumatoid artrit – sygdoms-
modificerende behandling side 1**

**Giftinformationen på
Bispebjerg Hospital side 4**

Udgivet af
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Tlf.: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Preben Holme
Peter Magnussen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag, København

Tryk:
Scanprint, Viby J.

ISSN 1600-2555

Tabel 1. ACR-listekriterier for RA.

Mindst 4 af de 7 kriterier skal være opfyldt. Kriterierne 1-4 skal have stået på i mindst 6 uger.

1. Morgenstivhed i mindst 1 time
2. Hævelse af mindst 3 led i forskellige ledregioner (observeret af læge).
3. Hævelse af hånd- eller fingerled.
4. Symmetri: Hævelse af led i samme ledregion (fx MCP) på begge sider.
5. Reumatiske noduli.
6. Forhøjet IgM-RF.
7. Typiske røntgenforandringer (erosioner).

(Plaquenil, Ercoquin), azatioprin (Imurel), ciklosporin (Sandimmun) og leflunomid (Arava) er alle langsomtvirkende sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler eller DMARD (Disease Modifying AntiRheumatic Drugs). Metotrexat, sulfasalazin og hydroxyklorokin har gunstigst effekt/bivirknings-ratio.

I de sidste år er behandlingsarsenalet udvidet med lægemidler, der specifikt modvirker tumor necrosis factor- α (TNF- α).

I de fleste undersøgelser er effekten målt som ACR-respons, hvor henholdsvis ACR 20, 50 og 70 forenklet kan beskrives som 20 %, 50% og 70 % reduktion af sygdomsaktiviteten (målt som antal af hævede og ømme led, patientfunktion, smertescore, CRP m.v.). Røntgenologiske erosioner er en anden vigtig effekt-markør.

Metotrexat

Metotrexat er i dag referencebehandlingen ved RA. Det nedsætter sygdomsaktiviteten med 50 % (ACR50) hos ca. 35 % af patienterne, sammenlignet med 10 % ved placebobehandling. NNT er således 4 for mindst 50 % forbedring. I disse studier gik doseringen typisk kun op til 15 mg/uge, mens man i dag ofte doserer op til 25 mg/uge.

På lang sigt er effektiviteten, målt som »drug survival« bedre for metotrexat end for andre DMARD, dvs. over en årrække stopper færre patienter

med metotrexat pga. enten bivirkninger eller utilstrækkelig effekt.

Metotrexat anvendes både i monoterapi og indgår i alle de gængse kombinationer. Tabletter på 2,5 mg indtages en gang per uge på en fast ugedag. Initialdosis er 7,5-10 mg (dvs. 3-4 tabletter) en gang per uge, og hvis der ikke er bivirkninger, optrappes dosis med 2-4 ugers interval til 15-25 mg per uge. Effekten indtræder efter 6-8 uger.

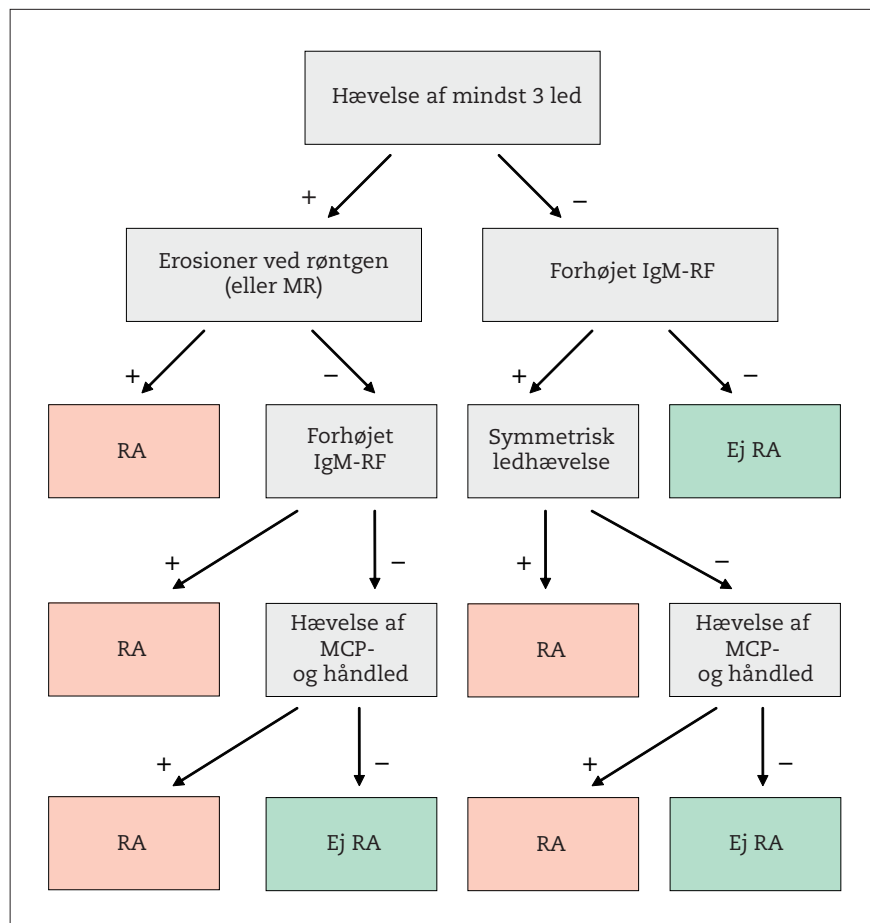
Der suppleres rutinemæssigt med folinsyre, ca. 1 mg per dag, hvilket reducerer risikoen for bivirkninger fra gastrointestinalkanal, lever og slimhinder. Folinsyre bør dog ikke tages samme dag som metotrexat. For enkeltheds skyld vælges ofte folinsyre 5 mg ugentlig, taget som engangsdosis dagen efter metotrexatindtagelsen. Folinsyretabletter på 1 mg og 5 mg fremstilles magistralt på Glostrup Apotek.

Ved gastrointestinale bivirkninger, leverpåvirkning eller utilstrækkelig effekt af oral behandling kan

metotrexat også gives parenteralt. Der findes en færdigpakket sprøjte til subkutan injektion (Metoject). Injektionssprøjten er væsentligt dyrere end tabletterne (Tabel 2).

Bivirkninger. Den vigtigste bivirkning til metotrexat er akut hypersensitivitets-pneumonit, som rammer 1-5 % af RA-patienterne. Risikoen er størst i det første behandlingsår og uafhængig af dosis. Debutsymptom er akut eller subakut indsatende dyspnø. Tilstanden forveksles ikke sjældent med pneumoni, hvilket forsinker diagnosen. Det er vigtigt, at patienten umiddelbart ophører med metotrexat og kontakter sin reumatolog. Diagnosen stilles primært anamnestic og bekræftes sikrest ved high-resolution CT-scanning.

Medicineringsfejl med metotrexat sker ikke helt sjældent pga. den anderledes dosering. »Ugentlig« kan let forveksles med »daglig«. Hvis den ugentlige dosis indtages hver dag, er der risiko for svær knogle-



Figur 1. Bearbejdet efter ACR's trækriterier for RA.

Bemærk: Alle patienter med atraumatisk ledhævelse i mere end 6 uger bør henvises til en reumatolog.

marvpåvirkning med betydelig mortalitet. Risikoen er særlig stor ved sektorskifte, fx når patienten bliver indlagt på sygehus pga. en helt anden sygdom. Det er en god idé altid specifikt at angive hvilken ugedag, metotrexat skal indtages.

Hyppige, men mindre alvorlige bivirkninger er kvalme i dagene efter tabletindtagelsen og ALAT-stigning. Disse bivirkninger er dosisafhængige og kan ofte forsvinde ved justering af folinsyredosis. Pga. risikoen for leverpåvirkning bør den ugentlige alkoholindtagelse ikke overstige 2-5 genstande.

22 % af patienterne ophører med behandlingen pga. bivirkninger – oftest leverenzymstigning.

Bivirkningsmonitorering. Hgb, Lkc, Trc, Differentialtælling, ALAT, BASP, Albumin, Kreatinin og CRP 14 dage efter dosisstigning, ellers hver 6. uge. Desuden folat samt røntgen af thorax før behandlingsstart.

Sulfasalazin

Effekten af sulfasalazin er på samme niveau som for metotrexat i studier af op til 1 års varighed, mens langtidseffektiviteten er lavere.

Pga. stor risiko for kvalme optræder behandlingen forsigtigt. Der indledes med 500 mg om aftenen. Med interval på en uge øges døgndosis med 500 mg til måldosis 1.000 mg $\times$ 2. Effekt forventes efter 8-12 uger. Ved manglende effekt kan dosis øges til 1.500 mg $\times$ 2.

Bivirkninger. Den alvorligste bivirkning til sulfasalazin er agranulocytose. Det er en hypersensitivitetsreaktion, som kan optræde når som helst i forløbet, men risikoen er størst i de første 3 måneder. Patienten bør orienteres om, at Hgb, Lkc og Trc skal kontrolleres ved hver feberepisode. 2 % af patienterne får hæmatologiske bivirkninger, der medfører seponering. Allergisk hududslæt ses hos 10-15 %.

Kvalme, mavesmerter og hovedpine er almindelige dosisafhængige bivirkninger.

Bivirkningsmonitorering. Hgb, Lkc, Trc, Differentialtælling, ALAT, BASP, Albumin, Kreatinin og CRP hver tredje uge i tre måneder. Herefter samme blodprøver hver tredje

Tabel 2. Priser per dag.

Præparat	»Normal« dosering	Pris per dag
Prednisolon	5 mg daglig	0,69 kr.
Metotrexat	17,5 mg ugentlig	1,02 kr.
Sulfasalazin,	1 g $\times$ 2 daglig	3,76 kr.
Hydroxyklorokin	200 mg $\times$ 2 daglig	4,62 kr.
Leflunomid	20 mg $\times$ 1 daglig	23,47 kr.
Inj. metotrexat (Metoject)	20 mg s.c. ugentlig	40,57 kr.
Infliximab	3 mg per kg / 8 uger.	237,38 kr.*
Etanercept	25 mg s.c. $\times$ 2 ugentlig	462,60 kr.
Adalimumab	40 mg s.c. / 2 uger	461,84 kr.

Priser fra www.medicinpriser.dk den 9. august 2006. Billigste synonympræparat.

* Ved 70 kg.

måned. Hgb, Lkc, Trc, Differentialtælling ved hver feberepisode.

Hydroxyklorokin

Effekten af hydroxyklorokin ved RA er dokumenteret ved dosering 200 mg $\times$ 2. Effekten er på kort sigt svagere end for metotrexat, og man kan først forvente effekt efter 4-6 måneder. Den lidt svagere effekt bliver opvejet af færre bivirkninger.

Bivirkninger. Retinopati er den alvorligste bivirkning, men forekommer meget sjældent (<0,02 %). Ellers er bivirkningerne milde og medfører normalt ikke behandlingsophør. Lette gastrointestinale gener, allergisk udslæt og soleksem forekommer. Patienter bør anbefales solfaktorcreme eller hat i solrigt vejr.

Bivirkningsmonitorering. Undersøgelse ved øjenlæge ca. en gang per år. Løbende blodprøvekontrol er ikke nødvendig.

Øvrige DMARD

Anvendelsen af parenteralt guld, penicillamin, azatioprin og ciklosporin begrænses af toksicitet. Auranofin er mindre effektivt end andre DMARD. Leflunomid er nogenlunde lige så effektivt og tolereret som metotrexat og sulfasalazin, men der er begrænset viden om langtidsbivirkninger.

TNF- α -hæmmere

Infliximab (Remicade), etanercept (Enbrel) og adalimumab (Humira) er bioteknologisk fremstillede proteiner, der hæmmer TNF- α . Den kliniske effekt indtræder allerede efter 1-4 uger. NNT for halvering af

sygdomsaktiviteten (ACR50) hos patienter med utilstrækkelig effekt af DMARD er 3-4. Præparaterne opfattes som ligeværdige, men der er ikke sammenlignende studier. I monoterapi er den kliniske effekt efter 6-12 måneder på niveau med metotrexat, mens effekten på røntgenologiske erosioner er bedre. TNF- α -hæmmerne er meget dyre (se tabel 2) og anbefales kun til de RA-patienter, der har høj sygdomsaktivitet på trods af behandling med traditionelle DMARD.

Infliximab gives som infusion hver 8. uge. Etanercept og adalimumab injiceres subkutan – oftest af patienten selv.

Bivirkninger. De alvorligste bivirkninger hænger sammen med præparaternes hæmning af immunforsvaret. I en metaanalyse over TNF- α -antistofferne infliximab og adalimumab er der vist en øget risiko for malignitet (odds ratio (OR) 3,3, NNH 154) og antibiotikakrævende infektioner (OR 2,0; NNH 59) ved behandling af RA i 6-12 måneder. Risikoen for reaktivering af latent tuberkulose er høj, men problemet er ikke så stort i Danmark, hvor tuberkuloseprævalensen er lav. Forværring eller udvikling af hjertesvigt og multipel sklerose kan forekomme. Der er utilstrækkelig viden om langtidsbivirkninger. Ca. 16 % af patienterne ophører med TNF- α -hæmmere inden for

Dine patienter kan læse om medicin mod leddegigt på www.medicinmedfornuft.dk

Adressemærkatet er udskrevet fra Lægeforeningens edb-register. Adresseændringer m.v. bedes meddelt til DADL, Registreringsafdelingen, Esplanaden 8C, 1263 København K. (Benyt venligst ændringsmeddelelsen i Ugeskrift for Læger).

det første behandlingsår pga. bivirkninger.

Bivirkningsmonitorering. Før behandlingsstart screenes for tuberkulose og kronisk viral hepatitis. Blodprøver i øvrigt som for metotrexat.

Kombinationsbehandling

De TNF- α -hæmmende lægemidler skal helst kombineres med metotrexat. Kombinationen har langt bedre effekt end stofferne hver for sig.

Kombinationsbehandling med metotrexat, sulfasalazin og hydroxyklorokin (»3-stofbehandling«) har i et par studier vist god effekt med NNT < 2 for mindst 50 % symptomreduktion. Der mangler studier, der sammenligner 3-stofbehandling og TNF- α -hæmmere.

Glukokortikoider

Glukokortikoider har en hurtig symptomatisk effekt ved aktiv RA. Tidligere betragtedes behandlingen som rent symptomatisk, men det er nu dokumenteret, at glukokortikoider har effekt på udviklingen af erosioner. Intraartikulære injektioner foretrækkes som regel frem for systemisk behandling. I et dansk studie er det vist, at man ved at kombinere metotrexat med en systematisk anvendelse af intraartikulære glukokortikoidinjektioner hurtigt kan opnå en god sygdomskontrol og forhindre udvikling af erosioner.

Glukokortikoider bør pga. bivirkninger ikke anvendes i monoterapi, men kan kombineres med alle andre sygdomsmodificerende behandlinger. Ved langtidsbehandling bør oral prednisolondosis ikke overstige 7,5 mg per døgn.

Bivirkningerne er dosisafhængige. Ved prednisolondosis op til 7,5 mg daglig er osteoporose den vigtigste bivirkning, hvorfor der altid bør

suppleres med calcium og D-vitamin. Ved højere dosering øges risikoen for bl.a. hjerte-karsygdom og pneumoni.

Bivirkningsmonitorering. P-glukose. Blodtryk. DXA-scanning ved behandlingsvarighed > 3-6 måneder.

Anden farmakologisk behandling

Smertebehandling ved RA følger de almindelige retningslinjer. Det er vigtigt at skelne mellem inflammatorisk smerte pga. sygdomsaktivitet (morgenstivhed, aktivitetslindring) og ikke-inflammatorisk, degenerativ smerte (værre ved belastning) pga. sekundær artrose.

NSAID bør kun anvendes, når paracetamol ikke har tilstrækkelig effekt. Til ældre og ved samtidig prednisolonbehandling bør NSAID undgås (eller i det mindste kombineres med en protonpump hæmmer).

RA medfører øget risiko for osteoporose og lavenergifrakturer. Alle patienter, der behandles langvarigt med kortikosteroider, bør ordineres calcium og D-vitamin og henvises til DXA-scanning. Bisfosfonater er ofte indiceret.

Mats Lindberg,
Kong Chr. X's Gighospital, Gråsten.
Institut for Rationel Farmakoterapi

Giftinformationen på Bispebjerg Hospital

- Giftinformationen på Bispebjerg Hospital åbnede den 15. august 2006 for offentligheden.
- Borgere kan søge råd om risiko og forholdsregler ved forgiftninger. Børnehaver og plejehjem kan henvende sig ved mistanke om ud-sættelse for potentielt farlige stoffer eller medicineringsfejl.
- Giftinformationen vil fortsat sikre, at henvendelser fra sundhedspersonale kan komme uhindret igennem via en særlig telefonlinje.
- Giftinformationen på Bispebjerg Hospital har igennem mange år rådgivet læger om behandling af forgiftninger. Hovedformålet har været at sikre korrekt behandling af forgiftede, forebygge unødige behandling og ensrette behandlingsprocedurer. Opgørelser fra udlandet har imidlertid vist, at rådgivning om forgiftninger til andre end sundhedspersonale nedsætter antallet af patienter, som henvender sig til læger og skadestuer med ubetydelige eksponeringer.
- En systematisk opgørelse af forgiftningsmønstre og adfærd i befolkningen, kombineret med relevante kliniske oplysninger vil være et vigtigt supplement til eksisterende databaser, såsom landspatient- og dødsårsagsregisteret. Giftinformationen kommer dermed til at bidrage med vigtig viden om behandling og forebyggelse af forgiftninger.
- Den døgnåbne telefonrådgivning (Giftlinjen) vil blive varetaget af særligt uddannede sygeplejersker med støtte fra læger ved Anæstesiologisk afdeling, Arbejds- og miljømedicinsk afdeling samt Klinisk Farmakologisk Enhed.

Telefonnummer for sundhedspersonale: 35 31 55 55

Telefonnummer for offentligheden: 82 12 12 12

Hjemmeside: www.giftlinjen.dk

Gesche Jürgens, Giftinformationen, Klinisk Farmakologisk Enhed, Bispebjerg Hospital.