

Riktlinjer för vård och behandling av patienter med reumatoid artrit.

Kortversionen.

Svensk Reumatologisk Förening, april 2004

Innehåll

Inledning	2
Vårdorganisation	3
Diagnostik	3
Behandling – allmänna synpunkter	6
Farmakologisk behandling av RA	7
Behandling med sjukdomsmodifierande läkemedel (DMARDs)	8
Kortisonbehandling	16
Behandling med NSAID	18
Extraartikulär RA och dess behandling	19
Osteoporos	20
Effektutvärdering och biverkningskontroll	21
Reumakirurgi	22
Reumatologisk rehabilitering	23
Samhällsekonomiska konsekvenser av reumatoid artrit	24

Inledning

Underlag

- Vård och behandling av patienter med reumatoid artrit. Grunddokument utarbetat av SRFs arbetsgrupp för riktlinjer för RA.
- Regionala riktlinjer för vård av med reumatoid artrit. Södra Sjukvårdsregionen 2002.
- Reumatoid artrit – Regionalt vårdprogram. Stockholms läns landsting 2002.
- Läke-medelsverkets publikation: "Treatment of Rheumatoid Arthritis", 1999, med komplettering 2001.
- Svensk Reumatologisk Förenings koncensusdokument beträffande behandling av reumatoid artrit 2004.
- SBU: rapport nr 136/1, 1997: Reumatiska sjukdomar - kirurgisk behandling.

Målgrupp

I första hand läkare som arbetar med RA patienter. Dokument för övriga teammedlemmar och politiker samt sjukvårdsadministratörer samlas i bilagor till denna skrift.

Vad är Reumatoid artrit ?

Reumatoid artrit (RA) är en kronisk inflammatorisk ledsjukdom som medför ledsvullnad, smärta, nedsatt muskelkraft och trötthet. Inflammationen har benägenhet att förstöra omgivande brosk och benvävnad, vilket i varierande grad och omfattning ger bestående funktionshinder och handikapp. Vidare förekommer engagemang utanför rörelseapparaten i form av inflammation i hjärt- och lungsjäck, i blodkärl (vaskulit) och andra inre organ, t.ex. njurar.

Inflammationen och dess konsekvenser påverkar helt naturligt den sjukes livssituation. Sjukskrivningstalen är höga, många förlorar arbetsförmågan redan efter kort tids sjukdom och frekvensen förtidspensionering är betydande. En ökad

dödlighet bland individer med RA har påvisats och överdödligheten är i hög grad förorsakad av hjärtkärlsjukdom.

Adekvat behandling som insättes snabbt efter sjukdomsdebut eller vid ökad inflammatorisk aktivitet i tidigare inaktiv sjukdom kan förhindra en stor del av de potentiella allvarliga långtidseffekterna av sjukdomen. Flera studier från de senaste åren visar att behandling bör sättas in tidigt efter sjukdomsdebut, och att en fördröjning av behandlingen kan få långsiktiga konsekvenser i form av ledsador och försämrad funktion. Den huvudsakliga avsikten med föreliggande riktlinjer, är att bidra till att patienter med misstänkt RA får möjlighet att snabbt bedömas och få tillgång till tillgänglig effektiv behandling.

Vårdorganisation

Eftersom RA är en svår sjukdom med snabb utveckling av bestående handikapp och förenad med betydande överdödlighet, bör patienter med RA ha personlig kontakt med reumatolog^{7,8} som nära följer kunskapsutvecklingen inom reumatologin och som medverkar i strukturerade uppföljningsprogram.

Eftersom patienter med RA dessutom ibland drabbas av andra medicinska problem som kan förvärra den reumatologiska sjukdomen är det i många fall lämpligt att patienten även har en fast baskontakt i primärvården.

Patienten skall vid behov ha tillgång till reumateam. I detta team skall ingå läkare (reumatolog, handkirurg och ortoped), arbetsterapeut, kurator, ortopedingenjör/ortopedtekniker, sjukgymnast och sjuksköterska. Vilka teammedlemmar som patienten behöver träffa i en viss situation avgörs av problemens art och patientens önskemål. Patienter som erhållit patientundervisning kan ofta själva aktivt välja sina teamkontakter men givetvis bör varje vårdkontakt med någon av teamets medlemmar kunna initiera kontakt med andra teammedlemmar när behov upptäcks.

Diagnostik

Diagnosen RA ställs med hjälp av en kombination av uppgifter i patientens sjukhistoria, kliniska undersökningsfynd och laboratoriefynd. Diagnosen är ej helt lätt att ställa vid ett första möte med en patient med ledinflammation, och i många fall uppfylls inte klassifikationskriterierna för RA förrän efter en tids sjukdom.

Rekommendationen från SRF är att patienter som misstänks vara på väg att utveckla RA skall remitteras till reumatolog och att den detaljerade klassificeringen av ledinflammationen skall ske hos reumatologen.

Grundläggande kliniska krav för diagnosen RA:

- Påvisande av artrit i flera leder
- En symptomduration av minst sex veckor.
- Exklusion av alternativa diagnoser som reaktiv artrit, spondylartropati, psoriasisartrit, systemisk lupus erythematosus (SLE) eller akut virusbetingad polyartrit.

Vilka patienter skall remitteras till reumatologspecialist?

- Patienter med nydebuterad sjukdom skall få möjlighet att träffa reumatolog inom en månad efter det att diagnosmisstanken väckts.
- Patienter med känd RA, vars sjukdomsaktivitet motiverar ställningstagande till behandling med DMARDs.
- Alla patienter med extraartikulära manifestationer av RA, t.ex. vaskulit.

Remiss till reumatologbedömning bör innehålla följande uppgifter:

- Tidpunkt för symtomdebut eller för förvärring av sjukdomen
- Förekomst av synoviter (ange förekomst av inflammationstecken och antal svullna och ömma leder)
- Morgonstelhet (ange duration)
- Resultat av SR eller CRP.

Remiss för röntgen av händer och framfötter samt test för reumatoid faktor kan med fördel sändas parallellt med reumatologremissen med önskan om kopia på svar till reumatologenheten.

ACR klassifikationskriterier för RA från 1987; Minst fyra av dessa kriterier skall vara uppfyllda för att en patient skall få diagnosen RA.

1. Morgonstelhet i engagerade leder under minst en timma.*
2. Artrit i tre eller flera definierade leder eller ledområden** samtidigt.*
3. Artrit i händernas leder.*
4. Symmetrisk artrit.*
5. Reumatoida noduli.
6. Positivt reumatoidfaktortest.
7. Röntgenförändringar typiska för RA med periartikulär urkalkning, broskreduktion eller usurer (endast handskelettbilder ingick i underlaget när kriterierna skapades men i praktiken tar vi även fotbilder i Sverige).

* Kriterierna 1-4 skall ha förelegat i minst sex veckor.

** Av 14 definierade ledområden: proximala interfalangealleder, metakarpofalangealleder, handleder, armbågsleder, knäleder, fotleder, metatarsofalangealleder i höger respektive vänster kroppshalva.

Behandling – allmänna synpunkter

Övergripande mål

Patientperspektivet

Lindra smärta och trötthet samt förbättra funktion

Bibehålla eller förbättra livskvalitet och överlevnad

Behålla arbete eller kunna återgå till arbetslivet

Medicinska perspektivet

Bringa den inflammatoriska processen under effektiv och varaktig kontroll

Eliminera eller begränsa inflammationens konsekvenser

Förhindra leddestruktion

Förhindra utveckling av extraartikulärt sjukdomsengagemang

Förhindra nedsatt fysisk kapacitet

Underlätta vardagliga aktiviteter

Samhällsperspektivet

Minska mängd och svårighetsgrad av funktionshinder i befolkningen

Minska kostnader i sjukförsäkring och socialförsäkring

Bedriva en kostnadseffektiv vård

Problemanalys som underlag för målformulering

För att optimalt kunna utnyttja tillgängliga behandlingsalternativ som farmakoterapi, reumakirurgi och rehabilitering krävs en allsidig analys av patientens medicinska, funktionella och psykosociala situation. Analysen bör ta speciell hänsyn till de sjukdomsrelaterade problem som *patienten själv* upplever som betydelsefulla och

som hon vill ha avhjälpna. För denna analys krävs ofta medverkan av personer från flera yrkeskategorier varför man inom reumatologin arbetar i team.

Prognosmarkörer

Prognostiskt ogynnsamma faktorer för leddestruktion, funktionsförlust och handikapp är följande framför allt följande:

- ÿ Tidigt förekommande röntgenförändringar talande för ben- broskdestruktion.
- ÿ Positivt reumatoidfaktortest.
- ÿ Förekomst av antikroppar mot cykliska citrullinhaltiga peptider (anti-CCP)
- ÿ Tidigt nedsatt ledfunktion.
- ÿ Kraftig akutfasreaktion.
- ÿ Extraartikulära sjukdomsmanifestationer.

Farmakologisk behandling av RA

VID INITIERING ELLER MODIFIERING AV FARMAKOTERAPI BÖR FÖLJANDE BEAKTAS:

Eftersom inflammationsdämpande behandling tidigt under sjukdomsförloppet ger den bästa sjukdomskontrollen är det angeläget att ta ställning till och starta sådan behandling så snart möjligt. Detta gäller både patienter med nyupptäckt och redan diagnostiserad sjukdom.

Det optimala målet med den medicinska behandlingen är att nå total inflammationsdämpning, dvs. remission. Med detta menas avsaknad av (eller endast marginell förekomst av) aktivitetstecken såsom

- svullna leder
- palpationsömna leder
- förhöjd SR eller CRP
- smärta
- funktionsnedsättning (som även kan vara följden av en strukturell skada)

Effekten av behandlingen skall regelbundet utvärderas och vid behov revideras. Detta minskar riskerna för slentrianmässig behandling, som kan medföra

kvarhållande av potentiellt skadlig terapi eller undanhållande av bättre terapialternativ.

Behandling med sjukdomsmodifierande läkemedel (DMARDs)

De läkemedel som förmår att minska inflammationen och på så sätt leder till en förändring av sjukdomsförloppet och därmed av individens funktionsförmåga betecknas DMARDs (efter engelskans "disease modifying antirheumatic drugs"). De olika DMARDs har varierande grad av sjukdomsmodifierande effekt, som i det korta perspektivet betyder minskad smärta och förbättrad ledfunktion.

I det långa perspektivet leder tidigt insättande av DMARDs även till:

- Bromsande av den brosk- och bendestruktiva processen.
- Förbättrad långtidsprognos gällande grad av funktionshinder.
- Sannolikt även förbättrad överlevnad.

De behandlingsschemata som här föreslås skall främst ses som *exempel* på de mest frekvent använda terapierna och deras positionering samtidigt som det måste göras klart att stora individuella variationer måste förekomma i behandlingen.

DMARD kan ges som monoterapi eller i kombination med andra DMARDs.

Kombinationsbehandlingen baseras på möjligheten att två eller fler DMARDs samtidigt givna kan åstadkomma bättre effekt än monoterapi och möjligen medge att lägre doser kan användas för att minska toxicitet.

För all behandling med DMARDs måste en god dokumentation göras av effekter, bieffekter och komorbiditet (se nedan). Vad gäller behandling med TNF- blockad bör patienterna dessutom inkluderas i ett nyligen etablerat regionalt och nationellt uppföljningssystem för dokumentation av effekter och bieffekter av dessa läkemedel.

Insättning och modifiering av DMARD behandling bör ske av eller i samråd med reumatolog (se organisationsavsnittet).

Strategi för behandling av nydebuterad RA

Lågaktiv och med avsaknad av prognostiskt ogynnsamma faktorer.

Auranofin, klorokinfosfat/hydroxyklorokin, metotrexat eller sulfasalazin.

Preparatvalet styrs av klinisk bild och individuella patientfaktorer. Betr. metotrexat kan lågdos ofta vara tillräcklig.

Vid medelhög och hög aktivitet eller om prognostiskt ogynnsamma faktorer föreligger:

I första steget metotrexat 20 -25 mg/v po alternativt parenteralt. Vid kontraindikation för metotrexat kan sulfasalazin, leflunomid eller natriumaurothiomalat övervägas.

I andra steget kombinationsbehandling med metotrexat och sulfasalazin och helst även klorokinpreparat, alternativt metotrexat och ciclosporin. Vid metotrexatintolerans kan kombinationen sulfasalazin och klorokinfosfat/hydroxyklorokin övervägas.

I tredje steget kombinationsbehandling med metotrexat och TNF- hämmare, ev. IL-1 hämmare. Vid metotrexatintolerans bör man i första hand överväga TNF- hämmare som monoterapi (etanercept eller adalimumab) eller i andra hand IL-1 hämmare som monoterapi.

Tredje steget kan övervägas direkt efter steg 1 om patienten bedöms ha snabbt progredierande sjukdom.

Utvärdering: Behandlingseffekten bör utvärderas efter 2-3 månader. Vid tillfredsställande kliniskt svar bör man fortsätta med given behandling, i annat fall trappa upp till nästa steg enligt ovan (**se i övrigt sidXX**).

Lågdosprednisolon: Utöver dessa olika DMARD alternativ kan kombination av DMARD med prednisolon i lågdos (5-7.5 mg prednisolon/d) övervägas.

Etablerad RA:

I princip som vid nydebuterad RA, men hänsyn får tas till tidigare behandlingsförsök, vilket kan leda till att ovanstående schema får modifieras. Reevaluera tidigare behandlingsförsök.

Här nedan följer en kort beskrivning av de aktuella läkemedlen:

Antimalariapreparat (klorokin eller hydroxyklorokin)

Antimalariapreparat kan ha en dämpande effekt på inflammationen vid RA både som monoterapi och i kombination med andra behandlingar, särskilt metotrexat och/eller sulfasalazin. De har dock en begränsad effekt på utvecklingen av leddestruktion och bör därför användas som monoterapi enbart om man är rimligt säker på att patientens artritsjukdom är icke-destruktiv. Eftersom en sådan prognostisk bedömning är svår, bör således insättning också av antimalariamedel i första hand göras efter reumatologbedömning.

Auranofin

Auranofin har en dokumenterad inflammationshämmande effekt, som dock anses tämligen svag jämfört med de flesta andra DMARDs. Anslagstiden till effekt är dessutom lång, effekten kan dröja upp till bortåt sex månader. Detta preparat kan dock vara lämpligt för äldre personer.

Vanliga biverkningar är lös avföring eller diarré, förändrad blodbild (leukopeni och trombocytopeni) samt hudutslag. Proteinuri kan inträffa.

Ciclosporin

Denna substans har visats ha inflammationsdämpande effekt vid RA, mildrar kliniska symtom och reducerar akutfasproteiner (utom SR). Tiden till effekt är ca 2-3 månader. Ciclosporin hämmar produktion av vissa signalsubstanser som produceras av aktiverade T-lymfocyter (γ -interferon och IL-2). Därför lämpar sig ciclosporin framförallt som kombinationsterapi, och dess plats har i praktiken kommit att bli i kombination med metotrexat och möjligen också i kombination med salazopyrin.

En klar olägenhet med ciclosporin är att det på ett dosberoende sätt interagerar med ett stort antal andra läkemedel (t.ex. kalciumblockerare, p-piller, erytromycin, klorokin, carbamazepin, fenytoin).

Biverkningar är tämligen vanliga, t.ex. förhöjt blodtryck, nedsatt njurfunktion, neurologiska symtom, gastrointestinala besvär, ökad behåring och förtjockning av tandköttet. Hematologiska biverkningar är dock mycket sällsynta.

Ciclosporin bör undvikas till patienter med bakteriella sjukdomar och elakartad tumörer.

Leflunomid

Leflunomid som monoterapi har visats ha en likartad effekt som monoterapi med metotrexat eller sulfasalazine, men har en annan verkningsmekanism och en annan biverkningsprofil än dessa andra två läkemedel, vilket gör leflunomid till ett alternativ till metotrexat eller sulfasalazine både vid intolerans och vid bristande effekt av dessa läkemedel (se behandlingsschemat).

Biverkningar innefattar fr.a. leverpåverkan, ibland allvarlig, och illamående, men också påverkan på blodbilden kan ses med minskad hematopoes såväl som leukopoes. Även högt blodtryck kan förekomma. Ett problem med läkemedlet är dess långa halveringstid, vilket gör att speciella procedurer måste användas för att eliminera läkemedlet vid allvarliga biverkningar.

Metotrexat

Metotrexat har en starkt hämmande effekt på den inflammatoriska sjukdomsaktiviteten vid RA. Den initiala kliniska effekten kommer oftast tidigt, i regel redan efter 4-6 veckor.

Doseringen är enkel och toleransen för läkemedlet är god. Effekten är dosberoende och fullt utnyttjande av dosintervallet rekommenderas, dvs. dosen bör successivt ökas upp till 20-25 mg/vecka om inte remission erhålls vid lägre dos. Denna dos kan uppnås genom successiva höjningar av dosen under en tid av 4 veckor. Bibehållen effekt och god tolerans av medlet gör att fler patienter med metotrexat än med andra DMARDs har kvar sin medicinering efter många års behandling

Metotrexat kan vid t.ex. gastrointestinala biverkningar ges parenteralt.

Folsyraprofylax reducerar frekvensen biverkningar från mag-tarmkanal, blod och lever och rekommenderas därför från terapistart för alla patienter som behandlas med metotrexat.

Hos patienter med nedsatt njurfunktion stiger serum- och vävnadskoncentrationerna av metotrexat medförande ökad risk för toxiska biverkningar.

De vanligaste biverkningarna vid metotrexatterapi är gastrointestinala och omfattar stomatit, anorexi, illamående, buksmärter och diarré. Hepatotoxicitet, definierad som stegring av transferaser, är vanligt förekommande medan utveckling av levercirrhos är sällsynt. Blodbiverkningar är mindre vanliga men kan förekomma, framför allt leukopeni, som snabbt kan utvecklas till agranulocytos. Lungtoxicitet, en potentiellt livshotande komplikation, kan uppträda som akut pneumonit eller som progredierande lungfibros.

Värdering av metotrexateffekt, och därmed om ytterligare terapi krävs, bör normalt kunna göras 3 månader efter insättning av behandling.

Natriumaurothiomalat

Guld i injektionsform, natriumaurothiomalat, har god inflammationskontrollerande effekt, som i regel blir påtaglig först efter flera månaders behandling. Under de första månaderna ordineras guldinjektioner varje vecka efter föregående laboratoriekontroll av hemoglobin, leukocyter och trombocyter och urin.

Hudbiverkningar, ibland med klåda och/eller eosinofili är vanliga. De förorsakar ofta temporärt terapiavbrott men behöver i regel inte föranleda permanent utsättande av läkemedlet.

Njurbiverkningar i form av proteinuri och hematuri och blodförändringar som trombocytopeni, leukopeni eller pancytopeni kan förekomma och medför nästan alltid utsättande av medlet.

Sulfasalazin

Sulfasalazin minskar inflammatoriska symtom vid RA. Den kliniska effekten blir vanligen uppenbar inom 2-3 månader.

Doseringen är enkel och är normalt 2 g per dag givet vid 2 doseringstillfällen.

Upptäppning till full dos görs normalt successivt inom 2 veckor.

Biverkningar är tämligen vanliga och leder ganska ofta till utsättande av läkemedlet. De vanligaste biverkningarna är magsmärtor och illamående samt hudsymtom med klåda och utslag. Någon gång uppträder allvarliga symtom från hud och slemhinnor. Hematologiska biverkningar som leukopeni är relativt vanliga och uppträder ofta tidigt i behandlingen. Någon gång kan en allvarlig agranulocytos utvecklas. Neurologiska symtom såsom huvudvärk och yrsel är vanliga i början av terapin. Hos män kan reversibel oligospermi förekomma. Illamåendendet kan minska efter några veckors medicinering, medan hudsymtom i form av utslag samt hematologiska biverkningar alltid skall leda till omedelbar utsättning av preparatet.

TNF- blockad

I en rad kliniska studier har blockad av TNF antingen med monoklonala antikroppar (infliximab eller adalimumab) eller med rekombinant TNF- receptor (etanercept) haft mycket god effekt hos patienter med RA som ej svarat tillfredsställande på optimal dos metotrexat. Sålunda har ca en tredjedel av dessa svårt sjuka patienter i kliniska prövningar förbättrats med minst 50% i uppmätta inflammatoriska variabler, en tredjedel har erfårit en relativt god förbättring, medan en tredjedel ej uppvisat positiva effekter. Erfarenhet av kombinationsbehandling med TNF- blockad (etanercept såväl som infliximab) och metotrexat tyder på att kombinationsbehandling är mer effektiv än metotrexat ensamt. Ett antal studier visar att såväl kombination av TNF- blockad (infliximab, adalimumab eller etanercept) med metotrexat eller etanercept eller adalimumab givet som monoterapi har effekt på leddestruktion.

Biverkningarna av TNF- blockad på lång sikt är ännu ej kända, eftersom behandlingen ännu bara finns dokumenterad under de allra senaste åren. Den allvarligaste fastlagda biverkan är infektioner. En ökad mortalitet finns rapporterad vid etanerceptbehandling av patienter med sepsis, och ett antal fall av tuberkulos har rapporterats där TNF- blockad misstänkts ha bidragit till dess uppblåsande.

Försiktighet bör iakttagas vid TNF- blockad av patienter med ökad infektionsbenägenhet. Vidare bör TNF- behandling temporärt avbrytas hos patienter som drabbas av svåra infektioner.

En ytterligare omdiskuterad möjlig risk som dock ännu ej verifierats i humanstudier, är att TNF- blockad skulle kunna bidra till utveckling av andra autoimmuna sjukdomar som SLE eller demyeliniserande sjukdom.

Slutligen kan TNF- blockad förvärra hjärtinsufficiens varför patienter med manifest hjärtsvikt ej bör behandlas med dessa preparat.

IL-1 blockad

Blockad av cytokinen IL-1 utgör en ytterligare möjlighet att reducera den inflammatoriska kaskaden vid RA.

Det preparat som f.n. finns registrerat är den rekombinanta IL-1 receptorantagonist med namn anakinra. Detta preparat blockerar partiellt effekten av IL-1 och har visats ha signifikant positiva effekter på såväl sjukdomsaktivitet som utveckling av leddestruktion vid RA. Även om formella kontrollerade jämförande studier med TNF- blockad behandling ännu ej finns redovisade, så tyder tillgängliga data på att anakinra är mindre effektivt än TNF-blockad mot såväl sjukdomsaktivitet som mot leddestruktion. Preparaten är därmed främst indicerat när såväl konventionella DMARDs (i första hand metotrexat) och tillgängliga TNF-blockerare visats ha otillräcklig effekt eller inte tolererats. Kombination mellan anakinra och TNF-blockad rekommenderas ej eftersom en starkt ökad infektionsrisk iakttagits i preliminära studier.

Särskilda anvisningar för behandling med TNF- blockad

Behandling med TNF- blockad är en ny form av behandling vid RA, där "biologiska" läkemedel för första gången används i större skala för att selektivt interferera med en i patogenesen väl definierad signalmolekyl, TNF- α . Detta har medfört att registrering i Europa och annorstädes görs på en relativt begränsad dokumentation, och att erfarenheter från långtidsbehandling är begränsade. Därutöver gäller att behandlingen ges parenteralt, antingen i form av subkutana injektioner (etanercept eller adalimumab) eller i form av intravenösa infusioner (infiximab). Detta innebär att en rad rutiner måste upprättas för att antingen utbilda patienter att behandla sig med etanercept eller adalimumab, eller för att möjliggöra regelbundna infusionsbehandlingar vid reumatologiska enheter.

En noggrann uppföljning både vad gäller effekter och bieffekter och förskrivningsmönster är mycket motiverad i samband med behandling med TNF-blockerande läkemedel. I syfte att uppnå detta har i samarbete med Läkemedelsverket och Svensk Reumatologisk Förening ett uppföljningssystem etablerats. Uppföljningen inkluderar ett strukturerat program för värdering av sjukdomsaktivitet (inkluderande antal svullna och antal ömma leder, funktionshinder, grad av smärta, patientens och läkarens globala bedömning av sjukdomsaktivitet samt akutfasreaktion) samt bieffekter (enligt Läkemedelsverkets standardiserade protokoll). Information om rapporterade biverkningar avseende de nya läkemedlen publiceras fortlöpande i "Information från Läkemedelsverket" samt på Läkemedelsverkets hemsida

Kortisonbehandling

Glukocorticoider (GC) har en dosberoende inflammationshämmande effekt. Det finns i dag studier som tyder på att GC dessutom kan hämma ben/broskdestruktionen hos patienter med RA men ytterligare undersökningar krävs för att säkerställa detta.

Till en del patienter med extraartikulära manifestationer används så kallad högdosbehandling, ≥ 1 mg/kg prednisolonekvivalent per dygn, medan lågdosbehandling, $\leq 7,5$ mg per dygn, används för att minska inflammatoriska allmänsymtom och ledinflammation.

Användningsområden

Peroral behandling

Behandling med lågdos GC, i regel $\leq 7,5$ mg prednisolon/dag, kan vara indicerad hos RA patienter, hos vilka de inflammatoriska symtomen, såväl avseende allmäntillstånd som ledfunktion, inte låter sig kontrolleras med NSAIDs och DMARDs. Ibland blir detta även aktuellt i avvaktan på att effekten av DMARDs inträder, s.k. överbryggande GC behandling.

Intraartikulär behandling

Intraartikulär injektion av GC ger en snabb reduktion av inflammationen i given led med minskad smärta, svullnad och förbättrad funktion och är ett värdefullt komplement till annan behandling. Effektdurationen beror på preparatets löslighet. Det minst lösliga preparatet, triamcinolonhexacetonid, kan minska inflammationen i flera månader. Effekten ökar om den injicerade vikt bärande leden vilar 24 timmar efter injektion. Nuvarande rekommendation är att man inte bör injicera en vikt bärande led mer än fyra gånger per år. Om tätare injektionsintervall behövs bör ändring av DMARD- behandlingen övervägas.

Att uppmärksamma vid ledinjektioner:

Det tillkommer varje läkare med ansvar för en patient med RA att beakta indikationen för lokal kortisoninjektion och tillse att patienten vid behov får tillgång till denna behandlingsform. Om behandlande läkare själv inte har tillräcklig kunskap i

injektionsteknik bör patienten utan onödigt dröjsmål få injektionen utförd vid respektive specialistenhet.

Pulsbehandling

Intravenös eller intramuskulär injektion av metylprednisolon ger en kortvarig inflammationsdämpning och kan användas i vissa fall av aktiv RA. Som överbryggande behandling har detta preparat visat sig förbättra effekten och minska biverkningarna av intramuskulärt givet guld.

Biverkningar

Risken för biverkningar av GC beror på dagsdos, kumulativ dos och behandlingens längd. Det finns emellertid även en individuell känslighet. Lågdosbehandling given under flera år ger en ökad risk för osteoporos, frakturer, infektioner och katarakt. Framförallt är det effekten på skelettet som för många patienter leder till ökad sjuklighet. Detta faktum måste särskilt beaktas om GC behandling övervägs. Denna höga biverkningsrisk motiverar en fortsatt återhållsamhet mot GC användning.

Behandlingsrekommendation för kortisonterapi.

- Uppsätt mål för behandlingen.
- Använd preparat med liten mineralokortikoid effekt och kort halveringstid, förslagsvis prednisolon.
- Ge hela dygnsdosen på morgonen för att minska risken för hämning av hypothalamus-hypofys- binjurebark axeln.
- Bestäm tidpunkten för när effekten skall utvärderas.
- Ta ställning till osteoporosprofylax.

Behandling med NSAID

- Äldre NSAIDs hämmar såväl Cox1 som Cox2 men under det senaste åren har selektiva Cox2-hämmare registrerats i Sverige.
- NSAIDs har alla antiinflammatorisk, analgetisk och antipyretisk effekt, som förklaras av hämning av cyclooxygenas. Full antiinflammatorisk effekt uppnås vanligen först inom 1-3 veckor medan den analgetiska effekten kommer snabbare och redan vid lägre dos.
- Det är klart visat att NSAID vid RA påverkar smärta, patientens allmänbefinnande och ledömhet. Sjukdomsaktivitet mätt med laborievariabler och skadeutvecklingen röntgenologiskt påverkas dock ej av dessa medel.
- Frekvensen biverkningar är hög vid behandling med NSAIDs. Gastrointestinala biverkningar som dyspepsi och gastrit är -särskilt vanliga vid de preparat som hämmar både Cox1 och Cox2.
- NSAID i kombination med läkemedel som skyddar slemhinnorna (misoprostol, protonpumpshämmare eller H2 antagonist) minskar risken för ventrikel- och duodenalsår. De nya Cox2- hämmarna har lägre frekvens av såväl endoskopiskt verifierade som kliniskt signifikanta ulcus medan ospecifika gastrointestinala symptom förekommer i minst samma omfattning som vid äldre NSAIDs.

Extraartikulär RA och dess behandling

Som ovan nämnts kan extraartikulärt engagemang förekomma vid RA.

Serosit förekommer framför allt i pleura och perikard och förekommer i någon procent av patienter med RA och kan oftast med framgång behandlas med glukocorticoider i hög dos. Recidiverande fall kan kräva cytostatikabehandling, t.ex. metotrexat.

Reumatoid vaskulit kan bl.a. manifesteras sig som kutana sår (ofta pretibiala, djupa, med nekrotiska partier och utstansade kanter), mononeuritis multiplex (vaskuliter som drabbar vasa nervorum), sklerit, kärlkatastrof i CNS, mag-tarmkanal, hjärta eller lungor. Serologiskt ses nästan alltid seropositivitet och ofta tecken på komplementkonsumtion. Behandling av RA vaskuliter bör påbörjas prompt (gärna innan utredning är avslutad) och vara aggressiv. Huvudläkemedel vid nekrotiserande RA vaskuliter är alkyliserande cytostatika, främst cyklofosamid. Det ges oftast i intermittenta infusioner och har inneburit klart förbättrad prognos avseende överlevnad.

Interstitiell lungsjukdom (alveolit) vid RA liknar kliniskt den idiopatiska formen, är ett allvarligt tillstånd med risk för utveckling av lungfibros. Tillståndet är svårbehandlat och kräver ofta alkyliserande cytostatika.

I Västvärlden är RA den vanligaste orsaken till AA (sekundär) amyloidos. Incidensen vid RA synes dock vara i avtagande, möjligen beroende på förbättrad antiinflammatorisk behandling. Njuramyloidos vid RA är dock ett allvarligt tillstånd. Återkommande proteinuri utan känd orsak bör föranleda biopsi (njur- alt. fettvävsbiopsi) för att utesluta amyloiddepositioner i blodkärlsväggar. Effektiv suppression av akutfasreaktionen minskar effektivt depositionen av AA protein och åstadkommes genom intensiv immunosuppressiv behandling

Osteoporos

Patienter med RA har en ökad risk för såväl lokaliserad som generaliserad osteoporos. Den lokaliserade lednära osteoporosen, som är den dominerande tidigt i sjukdomsförloppet, anses orsakad av den lokala inflammationen och dess frisättning av cytokiner, som medför benresorption. Den generaliserade osteoporosen, som påverkar både kortikalt och trabekulärt ben, har multifaktoriell genes (inflammation, immobilisering, malnutrition, kortisonbehandling, kvinnligt kön).

Osteoporosprofylax och behandling av påvisad osteoporos:

För samtliga patienter med osteoporos rekommenderas basbehandling med D-vitamin, 400-800 E/dygn, samt kalcium, 500-1000 mg/dygn. Därutöver bör specifika läkemedel övervägas, i första hand bisfosfonater enligt SBU rapport nr 165, 2003.

N.B. Osteoporosprofylax skall alltid övervägas vid kortisonbehandling.

Effektutvärdering och biverkningskontroll

Efter insatt behandling skall patienten ha regelbunden uppföljning av läkare och i många fall även av övriga delar av reumateamet. Intervallerna för dessa besök skall vara individuellt satta med målet att nå remission. Detta innebär att besöksintervallen ej bör överstiga 2-3 månader förrän remission har uppnåtts. Vidare påverkas besöksintervallen av sjukdomens svårighetsgrad, förekomst av extraartikulära manifestationer, samtidig annan sjukdom och patientens livssituation.

I samband med insättande av DMARD skall klart definieras vem/vilka som har ansvar för effektutvärdering och biverkningskontroll.

Syften med uppföljning av insatt läkemedelsbehandling:

- Att utvärdera om mål för inflammationskontroll och funktion nåtts.
- Att vidta erforderliga terapiändringar.
- Att upptäcka extraartikulära komplikationer
- Att upptäcka biverkningar av givet läkemedel.

Effekten av insatta läkemedel kan i det individuella fallet ej med säkerhet förutses. Därför måste dosjustering, preparatbyte eller kombinationsbehandling övervägas om initialt uppsatta behandlingsmål ej uppnåtts inom det aktuella preparatets anslagstid. Härav följer att återbesökstiderna skall vara individuellt anpassade och att lägsta effektiva underhållsdos bör användas.

En svårighet med sjukdomsmodifierande läkemedel är deras toxicitet, vilket kan leda till biverkningar från olika organsystem. Av Svensk Reumatologisk Förening rekommenderade minimikontroller för vanligen använda preparat bifogas som appendix.

Information till patienten om läkemedlens effekter och biverkningar, interaktioner, dosering och kontrollkrav (laboratorieprover, blodtrycksmätning, ögonundersökning mm) kan organiseras på olika sätt, men involverar på många ställen reumatologiskt specialintresserade sjuksköterskor.

Vid användning av TNF- blockad eller IL-1 blockad rekommenderas att effekter och bieffekter följs med hjälp av det uppföljningssystem för dessa läkemedel som drivs av Svensk Reumatologisk Förening i samarbete med Läkemedelsverket.

Reumakirurgi

När farmakologisk och ortopedteknisk behandling inte är tillräckligt erbjuder reumakirurgin i många fall möjligheter till snabbt och ibland dramatiskt förbättrad funktionsförmåga och smärtlindring. Reumakirurgin har nyligen fått en utförlig belysning i en rapport från SBU.

Reumakirurger (reumatologiskt inriktade ortopedter och handkirurger) förfogar över ett stort antal kirurgiska behandlingsmöjligheter, som har stor, ibland avgörande betydelse för att uppnå adekvat smärtlindring och funktionsförbättring.

Pre- och postoperativ information och träning av arbetsterapeut och sjukgymnast är viktig för optimalt resultat av reumakirurgi.

Indikationer och reumakirurgiska åtgärder

Några vanliga indikationer för reumakirurgi:

- Smärtlindring
- Funktionsförbättring
- Prevention av funktionsförluster
- Kosmetik i särskilda fall

Exempel på vanliga reumakirurgiska åtgärder är följande:

Artroplastik

- Artrodes
- Synovektomi (artrosynovektomi och tenosynovektomi)
- Nervdekompression
- Senplastik

När bör reumakirurg konsulteras?

Vid smärta och/eller nedsatt funktion till följd av progredierande leddestruktion, speciellt om stora leder eller fötter är engagerade.

Vid misstanke om spontanfraktur (vanlig hos reumatiker), nervkompression eller senruptur, hotande eller manifest.

Vid lokala smärtproblem, som ej tillfredsställande avhjälpats efter icke operativ behandling.

Vid smärtor och funktionsproblem i nacken, särskilt vid instabilitet.

Vid långvarig (3-6 månader) symtomgivande synovit, som inte svarat på konservativ behandling.

Reumatologisk rehabilitering

RA är en inflammatorisk sjukdom, stadigt progredierande eller förlöpande i perioder med exacerbationer och remission. Då sjukdomen sällan går i komplett remission måste flertalet patienter med RA följas för all framtid med hänsyn till inflammationsgrad och destruktionsförlopp. Detta ställer speciella krav på sjukvården att utreda, förebygga och behandla hotande eller uppkomna funktionsnedsättningar och handikapp hos dessa patienter.

Rehabiliteringsarbetets mål är att undvika, begränsa eller eliminera handikapp genom att återställa den kapacitet som individen behöver för att så långt som möjligt kunna leva sitt liv på det sätt han/hon själv önskar.

För att nå dessa mål krävs ett reumatologiskt skolat team.

Innan rehabiliteringsplanen fastställs bör teamet analysera sjukdomens konsekvenser ur olika synvinklar och i samråd med patienten sätta mål för behandlingen. Målen bör vara tydliga, mätbara och realistiska. Tidpunkt för utvärdering bör också bestämmas. Olika former av "behandlingskontrakt" kan användas.

Först när en patient har kunskap om sin sjukdom och olika behandlingsalternativ kan han/hon aktivt delta i behandling/rehabilitering. Patientutbildning måste därför ses som en viktig del av rehabiliteringsarbetet. Den kan ske i formaliserade reumaskolor men också fortlöpande i kontakt mellan patienten och olika personalkategorier.

Samhällsekonomiska konsekvenser av reumatoid artrit

De totala kostnaderna för reumatiska sjukdomar i Sverige år 2001 beräknades till ca 36,4 miljarder kronor. Av dessa bestod 31,3 miljarder kronor (86%) av indirekta kostnader (produktionsbortfall), medan direkta kostnader (vård och läkemedel) uppgick till 5,1 miljarder kronor (14%). Kvinnornas andel av kostnaderna var 2/3 (för såväl direkta som indirekta och totala kostnader). Försäkringskassans utgifter förknippade med reumatiska sjukdomar uppgick till totalt 12,5 miljarder kronor. Detta var ca 16% av de totala utgifterna för samtliga diagnoser (CMT rapport 2003:5).

Kostnaderna för inflammatoriska ledsjukdomar uppgick 2001 till sammanlagt 8,5 miljarder kronor. De direkta kostnaderna för denna grupp uppgick till 1,5 miljarder kronor och de indirekta till 7 miljarder kronor (CMT rapport 2003:5). Av de direkta kostnaderna har läkemedelsbehandling tidigare utgjort cirka en tiondel eller totalt ungefär 2% av samhällskostnaden. Med introduktionen av nya behandlingsstrategier inkluderande nya DMARDs som TNF blockerare och IL-1 blockerare har läkemedelkostnadens andel ökat till ca 4 % (2001) samtidigt som bättre behandlingseffekter kunnat observeras i flera kliniska studier. Stora hälsoekonomiska förhoppningar har knutits till de nya behandlingarna med hypoteser om minskat behov av sjukvård, minskat behov av reumakirurgi och ökad arbetsförmåga. På grundval av dessa hypoteser har de nya behandlingarna gjorts tillgängliga för RA patienter där konventionell behandling inte medfört önskad förbättring.

De första uppföljningsstudierna av hälsoekonomiska effekter för de nya behandlingsstrategierna börjar nu publiceras. I press ligger en studie från södra Sverige (mars 2004, G Kobelt, K Eberhardt, P Geborek, Ann Rheum Dis) där 160 patienter på TNF alfa blockad inkluderades mellan mars 1999 och juni 2000. Av dessa har 116 patienter bidragit med kompletta data och fullföljt 12 månaders behandling och mindre andel längre tid. De direkta kostnaderna reducerades under första behandlingsåret med 40%, eller 2250 Euro. Kostnadsreduktionen berodde främst på minskat antal vårddagar jämfört med året innan, för reumakirurgi från 857 till 332 dagar och för övrig sjukvård från 593 till 113 dagar. Behovet av akutbesök minskade med nästan 50%. Förbättringen finns registrerad efter 3 månader och har för de patienter som följt 2 och 3 år visat sig vara bestående. Eventuellt uppkom förbättringen redan inom 6 veckor när funktionsmätning med HAQ reducerats från

1,52 till 1,13 och samtidigt aktivitetsindexet DAS 28 förbättrats från 5,85 till cirka 4. Inte oväntat erhöles de största förbättringarna hos de patienter som haft sämst värden från starten.

Beträffande de indirekta kostnader är data fortfarande inkonklusiva eftersom de patienter som inkluderades initialt var de svårast sjuka med lång sjukdomsduration. Medelåldern vid inklusion låg på 57 år och sjukdomsdurationen var 14 år i ovan refererade studie. Att förvänta sig arbetsåtergång eller ökad förvärvsförmåga i denna befolkningsgrupp är inte realistiskt. Trots detta fanns en tendens där arbetsförmågan ökade från 31 till 33 % medan sjukskrivningsdagarna minskade från 1,6 per patient till 1,1. Genom vidgade indikationer där även yngre patienter med kortare sjukdomsduration men aktiv sjukdom i större utsträckning numera inkluderas kan helt andra effekter på indirekta kostnader förväntas.

I samma studie har även livskvalitet beräknats med validerade metoder. Begreppet QUALY har utnyttjats med instrumentet EQ-5D där 0 representerar död och 1 full hälsa på en kontinuerlig skala. Medelförbättringen per patient blev stor, från 0,28 till 0,65 eller 0,37 enheter. Med dessa mått kan kostnaden per vunnen QUALY beräknas till varierande mellan 36 900 Euro och 53 600 Euro, med de högre kostnaderna för de minst sjuka patienterna vid inklusionen. Detta kan jämföras med de 50 000 Euro, som anses acceptabel internationellt för att rädda ett människoliv i trafiken, vilket motsvarar 1 QUALY. Från denna första studie måste därför konklusionen bli att kostnaden för den moderna behandlingsstrategin vid RA ligger inom vad som accepteras som skäligt i samhället i stort.

Ytterligare hälsoekonomiska uppföljningsstudier är att vänta inom de närmaste åren och flera väsentliga frågor, som bland annat effekterna av tidigt insatt behandling samt möjligheterna att växla över till annan terapi efter induktion behöver belysas.