2004-03-11

Riktlinjer för läkemedelsbehandling vid reumatoid artrit 2004
Svensk Reumatologisk Förening

Utgångspunkt:

Sedan riktlinjer för läkemedelsbehandling vid reumatoid artrit (RA) utarbetades av föreningen och presenterades i ett dokument 2002 har ny dokumentation tillkommit beträffande etablerade preparat och nya preparat har registrerats. En uppdatering av riktlinjerna har därför bedömts vara nödvändig. Föreliggande skrift är en reviderad version av riktlinjerna som antogs vid enhetschefmöte 2004-03-08.

Avsikten är att kortfattat sammanfatta aktuella principer baserat på de evidens som finns i litteraturen eller i de fall sådana saknas på konsensus. Beträffande biologiska läkemedel ansluter riktlinjerna till ”Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases (May 2003)” som utgör ett årligen uppdaterat dokument baserat på internationellt konsensus, *Ann Rheum Dis. 2003 Nov; 62 Suppl 2: ii2-9.*

Riktlinjerna har utformats för att vara ett stöd vid handläggningen av patienter med RA. Varje reumatolog ansvarar som alltid för utformningen av behandlingen av sina patienter baserat på sin egen kunskap och erfarenhet. Riktlinjerna avser inte behandling av extraartikulära manifestationer av RA.

Riktlinjerna fokuserar på:

1. Strategi för behandling med långverkande antireumatiska medel (LARM)
2. Synpunkter på biologiska läkemedel
3. Strategi för peroral kortisonbehandling vid tidig RA
4. Uppföljningssystem och principer för terapiutvärdering

1. Strategi för behandling med långverkande antireumatiska medel (LARM)

För begreppen låg/medelhög/hög aktivitet, förutsättes i detta dokument att begreppen definieras av varje enskild reumatolog. För dessa begrepp kan med fördel den kliniska bedömningen kompletteras med värdering baserad på aktivitetsmått enligt EULAR (DAS 28). Motsvarande gäller beträffande prognostiska faktorer. Svårigheten att bedöma prognos hos den enskilde patienten kvarstår. En sammanvägning av kliniska, biokemiska och radiologiska möjliga prognostiska faktorer bör göras. Nya prognostiska indikatorer, som anti-CCP och serum-COMP, kan inkluderas i värderingen.

Tidig RA

Lågaktiv och i avsaknad av prognostiskt ogynnsamma faktorer

Klorokinfosfat/hydroxyklorokin, metotrexat eller sulfasalazin (*listade i alfabetisk ordning utan prioritering*). En minoritet av patienter med nydebuterad RA kan behandlas utan LARM.

Medelhög aktivitet och med prognostiska faktorer av intermediär svårighetsgrad

Steg 1: Metotrexat i stigande dos upp till 20-25 mg/v om möjligt inom 8 veckor. Överväg parenteral administration om otillräcklig effekt och även vid gastrointestinal intolerans. Alltid folsyresubstitution. Utvärdering efter 1-2 månader med maxdos.

Steg 2:
a) Om metotrexat tolereras i steg 1, men effekten är otillräcklig – överväg tillägg av sulfasalazin plus klorokin/hydroxyklorokin. Om överkänslighet mot sulfasalazin, överväg kombination av metotrexat med cyklosporin. Utvärdera effekt efter 3-4 månader i båda dessa alternativ.

b) Om metotrexat ej tolereras i steg 1, överväg sulfasalazin ev kombinerat med klorokin/hydroxyklorokin. Leflunomide är ett alternativ.
Utvärdering av steg 2 efter 3-4 månader för sulfasalazin (ensamt eller i kombination), efter 2-3 månader (leflunomide).

Steg 3
a): Om metotrexat med kombination enligt steg 2 tolereras men ger otillräcklig effekt: Överväg metotrexat kombinerat med TNF-hämmare. Utvärdera effekt efter 2-4 månader.

b) Om metotrexat enligt steg 2a ej tolereras och om andra föreslagna terapier enligt steg 2b har otillräcklig effekt eller ej tolereras. Överväg monoterapi med TNF-hämmare (adalimumab eller etanercept, *listade i alfabetisk ordning utan prioritering*). Utvärdera effekt efter 2-4 månader.

Hög aktivitet och ogynnsamma prognostiska faktorer:

Steg 1: Som vid medelhög aktivitet

Steg 2
a) Vid tolerans men otillräcklig effekt av metotrexat, överväg kombination av metotrexat och TNF-hämmare. Alternativ är kombinationsbehandling som vid medelhög aktivitet.

b) Vid intolerans för metotrexat: Överväg monoterapi med TNF-hämmare (adalimumab eller etanercept, *listade i alfabetisk ordning utan prioritering*) eller behandling som vid medelhög aktivitet. Utvärdering som vid medelhög aktivitet

Steg 3.
Vid tolerans men otillräcklig effekt av terapi enligt 2a eller 2b eller vid intolerans för något av läkemedlen som använts enligt 2b: Överväg behandling med tidigare ej prövat medel (exempelvis IL-1 hämmare (anakinra), som kan kombineras med LARM, men ej med TNF-hämmare).

Etablerad RA:

I princip som vid tidig RA, men med hänsyn till tidigare behandlingsförsök, vilket i många fall förändrar schemat. Reevaluera tidigare behandlingsförsök. Förutom de preparat, som angetts ovan för tidig RA, kan här natriumaurothiomalat vara ett alternativ.

2. Synpunkter på biologiska läkemedel

Val av TNF-hämmare

Tre TNF-hämmare är nu registrerade för behandling av RA. Infliximab är registrerat för att ges i kombination med metotrexat. Etanercept och adalimumab kan ges som monoterapi, men effekten är bättre i kombinationsterapi med metotrexat. Det finns inga data som talar för att någon TNF-hämmare är mer effektiv än någon annan. I valet mellan de tre preparaten bör tillgänglig erfarenhet och kostnadseffektivitet av enskilda preparat samt lokala resurser vägas in.

Byte mellan TNF-hämmare

Vid intolerans för något av preparaten kan man i de flesta fall byta till något av de övriga. Försiktighet tillrådes om biverkan misstänkes betingas av TNF-hämning i sig och inte vara preparatspecifik. Vid otillräcklig effekt av en TNF-hämmare kan det löna sig att byta till en annan, men utfallet av terapibyte är svårförutsägbart. Viktigt är att en wash out period finns mellan utsättning och insättning av ny TNF-hämmare för att möjliggöra effektevaluering. I första hand rekommenderas terapipaus till dess att sjukdomsskov uppträder, förslagsvis definierat som sjukdomsaktivitet i nivå med den som förelåg vid insättning av första TNF-hämmare. Värdet av utvärderingsmöjlighet får i etiskt avseende vägas mot behovet av symtomlindring.

Destruktionshämning

Kliniska studier indikerar att TNF-hämmare kan bromsa utveckling av leddestruktion, särskilt om TNF-hämmaren kombineras med metotrexat. Till dess att ytterligare dokumentation i detta avseende finns, främst beträffande hur destruktionen kan hämmas på lång sikt, gäller att effekt på vävnadsskada utgör ett viktigt underlag för beslut om terapi, men inte ensamt kan styra det kliniska ställningstagandet beträffande insättning av preparat eller fortsatt behandling.

Försiktighetsåtgärder inför behandling med biologiska läkemedel

De kontraindikationer, som gäller för preparaten, skall givetvis beaktas. För dessa hänvisas till respektive preparatmonografi. Beträffande förhållningssätt vid infektioner och infektionsprofylax planeras riktlinjer att utarbetas av arbetsgrupp inom SRF. I avvaktan på detta kan beträffande tuberkulos förslagsvis riktlinjer utarbetade vid Reumatologkliniken, KS, användas.

3. Strategi för peroral kortisonbehandling vid tidig RA

Prednisolon (≤ 7,5 mg /dag) användes ofta i kombination med LARM, speciellt vid initiering av LARM-terapi. Snabb symtomlindring uppnås ofta, men kontrollerade studier som belyser långsiktiga effekter avseende symtomlindring och destruktionshämning avvaktas. Värdet av behandlingen måste vägas mot de risker, som är förknippade med kortisonbehandling, och i nuläget rekommenderas en restriktiv hållning beträffande kortisonbehandling i kombination med LARM och avrådes från sådan som monoterapi i tidigt skede av RA.

4. Uppföljningssystem och principer för terapiutvärdering

Det är väsentligt att individuella effektmål uppsättes och att behandlingen utvärderas kontinuerligt. I den kliniska utvärderingen ingår t.ex HAQ, VAS-skalor för global hälsa och

smärta, ledömhet/ledsvullnad och biokemiska inflammationsvariabler. ACR response kriterier och EULAR response kriterier är komplement i den kliniska utvärderingen av enskilda patienter, men kan inte ersätta reumatologens samlade kliniska utvärdering.
Om behandlingen ger en kliniskt signifikant förbättring fortsättes den, om inte skall behandlingen avbrytas. Tre månaders behandling med TNF-hämmare är tillräcklig för effektevaluering. Vid tveksamhet beträffande effekt rekommenderas strukturerat utsättningsförsök, dvs utvärdering av sjukdomsaktivitet efter utsättning enligt samma modell som skisserats för utvärdering av behandlingseffekt.
Uppföljning av patienter som behandlas med nya eller etablerade behandlingsformer skall ske på ett strukturerat sätt för att verifiera terapieffekter som visats i kliniska studier men också och inte minst för att följa utvecklingen av biverkningar. Här bör poängteras att alla oväntade händelser under behandling med nya preparat skall registreras och rapporteras oberoende av om man bedömer att ett samband med behandlingen föreligger eller ej.
Lämpliga uppföljningsmodeller är det nationella systemet som drives av SRF:s arbetsgrupp för biologisk behandling (ARTIS) och regionala varianter av detta t.ex. SSATG i södra Sverige och STURE i Stockholmsregionen. Rapportering av biverkningar göres med fördel inom ramen för det nationella systemet som nu är integrerat i webRAMONA, men kan även ske på vanligt sätt via läkemedelsverket.

Översikter med många relevanta referenser

- Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Dougados M, Emery P, Gibofsky A, Kavenaugh AF, Keystone EC, Klareskog L, Russell AS, van de Putte LB, Weisman MH. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases (May 2003). Ann Rheum Dis. 2003 Nov; 62 Suppl 2: ii2-9.
- Smolen JS, Steiner G. Strategies for rheumatoid arthritis.
  Nat Rev Drug Discov. 2003 Jun;2(6):473-88.
- Cannella AC, O´Dell JR. Is there still a role for traditional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in rheumatoid arthritis?
  Curr Opin Rheumatol. 2003 May;15(3):185-192
- Moreland LW, O´Dell JR. Glucocorticoids and rheumatoid arthritis: back to the future?
  Arthritis Rheum. 2002 Oct;46(10):2553-63.
- Goldbach-Mansky R, Lipsky PE. New concepts in the treatment of rheumatoid arthritis. Annu Rev Med 2003 54:197-216

På uppdrag av Svensk Reumatologisk Förening

Tore Saxne och Lars Klareskog