

Behandling av reumatoid artrit, bakgrundsdokumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdokumentation är författarnas enskilda manuskript.

Budskapet i dessa delar därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Epidemiologi och prognos

LENNART JACOBSSON

Förekomst

För vetenskapligt bruk används de klassifikationskriterier som presenterades av American College of Rheumatology 1987 för att avgöra om en patient har sjukdomen eller ej (Tabell). Dessa kriterier kan även tjäna som ett riktmärke för att ställa den kliniska diagnosen reumatoid artrit. Aktuella prevalensstudier tyder på en prevalens på cirka 0,5% av den vuxna befolkningen i Norden. Prevalensen i den befolkning som var äldre än 60 år uppskattas till cirka 1,5%. Sjukdomen är 2-3 gånger vanligare hos kvinnor och medianåldern för insjuknandet är numera cirka 60 år. Många studier tyder på att det under de senaste decennierna har skett en viss minskning av incidensen samt en förskjutning av medianåldern vid insjuknandet uppåt.

Komorbiditet

Det är välkänt från såväl kliniska studier som mortalitetsundersökningar att det föreligger en betydande komorbiditet vid RA. I äldre studier betingades den överdödlighet man ser vid RA till stor del av infektionssjukdomar, vilket är mindre tydligt i mer aktuella studier. Vad gäller mortalitet är i dag kardiovaskulär dödlighet den dominerande orsaken och orsakar hälften av den överdödlighet som föreligger vid RA. Maligna sjukdomar är totalt sett ej överrepresenterade vid RA. Däremot föreligger en ökad förekomst av maligna hematologiska sjukdomar och en minskad förekomst av gastrointestinala maligniteter. Det senare har man försökt förklara med den höga konsumtionen av ASA- och NSAID-preparat. Osteoporos är en komorbiditet som blivit alltmer uppmärksammas och som är 2-4 gånger vanligare hos patienter med mångårig reumatoid artrit jämfört med hos normalbefolkningen.

Den överdödlighet som ses vid reumatoid artrit är endast i begränsad omfattning betingad av medicinbiverkningar. Enligt en aktuell finsk studie orsakar sådana biverkningar cirka 10% av överdödligheten vid RA. De medicingrupper som dominerade i absoluta tal var NSAID-preparat och glukokortikosteroider och endast i ett fåtal fall kunde döden tillskrivas biverkningar av DMARD-preparat.

Prognos

Från mortalitetssynpunkt föreligger en överdödlighet i litteraturen (relativ risk: 1,3-3,0). Aktuella siffror från Skandinavien tyder på en relativ överdödlighetsrisk på cirka 1,7.

RA är även en sjukdom som leder till betydande funktionsnedsättning och handikapp. På 1960-talet uppgavs vid kliniska studier 40-50% av patienterna efter en sjukdomsduration på tio år vara i funktionsklass 3-4 (innebär att man behöver hjälp av annan person i sina dagliga aktiviteter), medan den siffran i mer aktuella studier har sjunkit till 25% eller lägre. Orsakerna till denna förbättrade prognos är sannolikt multipel, inkluderande tillkomst av reumakirurgiska behandlingsmetoder, bättre medicinsk behandling och möjligen att sjukdomen i sig har fått ett något lindrigare förlopp.

Tabell 1. Klassifikationskriterier för RA (ACR-1987)

- 1.
2. Morgonstelhet.
3. Artrit (mjukdelssvullnad) i minst tre ledgrupper.*
4. Artrit i metakarpofalangeal-, proximala interfalangeal- eller handlederna.*
5. Symmetrisk artrit.*
6. Reumatiska noduli.
7. Abnorm serumnivå av reumatoid faktorn.
8. Typiska röntgenförändringar.**

Punkt 1-4 skall ha funnits i minst sex veckor. För diagnos krävs att patienten har åtminstone fyra delkriterier.

*) Av 14 ledgrupper: PIP-leder, MCP-leder, handleder, armbågsled, knäled, fotled, MTP-leder i höger respektive vänster kroppshalva.

***) Otvetydig periartikulär urkalkning eller erosioner i händer eller handleder.

Utvärdering av terapeutisk effekt och säkerhetsuppföljning

INGEMAR PETERSSON

Behandling av RA20 Utvärdering av terapeutisk effekt - varför?

Vid all läkemedelsbehandling vid RA är det viktigt med en *strukturerad utvärdering* av om avsedda *behandlingsmål* uppnåtts helt eller delvis. Dessutom måste typ och grad av eventuella *biverkningar* värderas innan man tillsammans med patienten beslutar om fortsatt eller ändrad farmakoterapi. Huvudsakliga mål för behandlingen är inflammationskontroll, smärtlindring, funktionsförbättring, att förhindra utveckling av strukturell vävnadsskada samt att minska morbiditet/mortalitet. Största möjliga grad av biverkningsfrihet är en självklarhet.

Vid långvarig medicinering med LARM-preparat eller systemiska kortikosteroider är det idag nödvändigt i klinisk praxis med strukturerad uppföljning och utvärdering av effekter och bieffekter vid RA-behandling. Detta ger utöver ökad säkerhet för patienten också en ökad tydlighet i kunskap om mål för och resultat av olika behandlingsstrategier. Detta bör vara en självklar del i kvalitetsutvecklingsarbetet, men kan också utnyttjas för utveckling av nya behandlingsstrategier vid RA samt för ökad kunskap och samsyn i läkemedelsbehandlingen.

Utvärdering av terapeutisk effekt - hur?

24 I de enklaste fallen kan det räcka med en *enkel fråga till patienten* om lindring av smärta och stelhet varit tillfyllest av ett givet NSAID-preparat samt om det uppstått några subjektiva biverkningar som hindrar fortsatt behandling.

Då det gäller mer potent, långvarig medicinering med LARM-preparat eller systemiska kortikosteroider bedrivs idag strukturerad uppföljning och utvärdering av effekter och bieffekter vid RA-behandling enligt vissa huvudlinjer. Grundtanken är att under mesta möjliga tid hålla inflammationsgraden på lägsta möjliga nivå och detta mäts i *sjukdomsaktivitetsmått*. Eftersom leddestruktioner ger inskränkt funktion samt smärta är det av intresse att minimera sjukdomens inverkan avseende ledförstöring, mätt med *destruktionsmått*.

Sjukdomsaktivitet kan mätas med

- allmänskattning av sjukdomsaktivitet (läkare respektive patient)
- ledindices (svullnad/ömhet)
- biokemiska mätningar avseende inflammationsgrad

Sjukdomsinverkan kan mätas avseende

- destruktionsgrad (röntgen)
- leddeformiteter
- livskvalitetsmått
- smärtskattning
- funktionsmått, t ex HAQ

För att underlätta systematiska jämförelser och uppföljningar har olika skalor (till stor del med likartat innehåll) utformats och några av dem redovisas nedan:

Sammanhållna registreringar för mätning av aktivitet och utfall vid RA

Enligt WHO/ILAR

- Smärta
- Patientens allmänna skattning
- Fysiskt handikapp

- Svullna leder
- Ömma leder
- Akuta fasreaktanter
- Läkarens allmänskattning (röntgenutvärdering)

Enligt EULAR

- Antal svullna leder (28)
- Antal ömma leder (28)
- Ledsmärta (VAS)
- Patientens allmänna skattning sjukd-aktiv (VAS)
- Läkarens allmänna skattning sjukd-aktiv (5 p Likertskala)
- Funktionsbedömning (HAQ)
- Röntgenevaluering (Larsensystemet)

I *Svenska Nationella RA-registret* registreras via datorprogram (t ex RA-mona) eller på annat sätt standardiserade variabler enligt EULAR. Sammanställning av uppgifter från olika centra möjliggör olika typer av jämförelser avseende olika behandlingsstrategiers effekter m m. Registret sammanställer uppgifter från personer som nyinsjuknat i RA, men det rekommenderas likartad typ av uppföljning också för dem med etablerad sjukdom.

För att utvärdera om en behandling kan anses tillräckligt effektiv har *responskriterier* utarbetats där de från ACR innefattar minst 20% minskning av ett flertal parametrar och de från EULAR en definierad minskning av DAS (Disease Activity Score, ett sammanvägt validerat index för sjukdomsaktivitet vid RA). Dessa används i huvudsak i kliniska prövningar och forskningsprojekt.

Utvärdering av bieffekter - varför?

Läkemedelsbehandling vid RA innebär idag potent och i många fall effektiv immunosuppression. Dessa effekter uppnås genom påverkan på ett flertal av de system som är involverade i den inflammatoriska/ immunologiska processen med möjliga biverkningar som följd. Det är idag såväl forskningsmässigt som kliniskt väl dokumenterat att en strukturerad monitorering av biverkningar genom såväl anamnestiska uppgifter som regelbunden provtagning (framför allt blodprovstagning) ger en god säkerhet för patienten. Bakgrunden är att de flesta biverkningar som upptäcks tidigt är reversibla.

Utvärdering av bieffekter - hur?

En noggrann genomgång av de riktlinjer som är nationellt och internationellt förankrade finns i texten ovan. De baseras på:

- Svensk Reumatologisk Förening

Förslag från arbetsgrupp

- Norsk Revmatologisk Forening

Metodbok

Framtida uppföljning

Det blir troligen i framtiden möjligt att tidigare och mer känsligt kunna detektera skillnader i såväl biokemiska som strukturella parametrar genom mätning av biokemiska markörer för brosk- och benomsättning respektive nya bildtekniker som MRI. Dessa metoder är ännu ej tillräckligt utvärderade för att användas i klinisk rutinverksamhet.

Referenser

1. Symmons DPM. Diseases assessment indices: activity, damage and severity. In: Silman AJ, Symmons DPM, eds. Classification and assessment of rheumatic diseases: Part I. London: Baillière Tindall, 1995:267-85. Baillière's Clinical Rheumatology; vol 9.
2. Boers M, van Riel PLCM, Felson DT, Tugwell P. Assessing the activity of rheumatoid arthritis. In: Silman AJ, Symmons DPM, eds. Classification and assessment of rheumatic diseases: Part I. London: Baillière Tindall, 1995:305-17;vol 9.
3. Strand VC, Russell AS. WHO/ILAR Taskforce on Quality of Life. Journal of Rheumatology 1972;24(8):1630-3.
4. Ware JE, Kosinski M, Hatoum HT, Kong SX. Tests of data quality, scaling assumptions and score reliability of the SF-36 in patients with osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA). Arthritis and Rheumatism 1996.
5. Scott DL, van Riel PL, van der Heijde D, Studnicka Benke A. Assessing disease activity in rheumatoid arthritis. The EULAR Handbook of standard methods. Vienna: EULAR, 1993, Smolen JS, ed.
6. van Riel PLCM. Disease assessment and outcome in rheumatoid arthritis. Rheumatology in Europe 1994;23(4):128-9.
7. Meenan RF, Mason JH, Anderson JJ et al. The content and properties of a revised and expanded Arthritis Impact Measurement Scale health status questionnaire. Arthritis and Rheumatism 1992;35:1-10.
8. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism 1980; 23:137-45.
9. Ekdahl C, Eberhardt K, Andersson SI, Svensson B. Assessing disability in patients with rheumatoid arthritis. Scandinavian Journal of Rheumatology 1988;17:263-71.
10. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. Acta Radiologica 1977; 18:481-91.
11. Eberhardt K, Svensson B, Moritz U. Functional assessment in early rheumatoid arthritis. British Journal of Rheumatology 1988;27: 364-71.
12. Prevoo MLL, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism 1995; 38:44-8.
13. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism 1995;38:727-35.
14. van Gestel AM, Prevoo MLL, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Development and validation of the European League against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism 1996;39(1):34-40.

15. Boers M, Tugwell P, Felson DT et al. World health organization and international league of associations for rheumatology core endpoints for symptom modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis clinical trials. *Journal of Rheumatology* 1994;21 (suppl41):86-9.
16. Svensson B, Ahlmén M, Hafström I, Johansson R, Keller C, Leden I et al. *Group Rheumatology* 1996;24 (suppl106):24-41.
17. Engström-Laurent A, Lindblad S, Petersson IF. Systematisk uppföljning av tidig reumatoid artrit - förslag till ett nationellt program. *Svenska Läkaresällskapets Handlingar. Hygiea* 1994;103: RE 34.
18. Simon LS, Strand V. Clinical response to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (editorial). *Arthritis and Rheumatism* 1997; 40(11):1940-3.
19. Scott DL, Choy EHS, Greeves A, Isenberg D, Kassiror D et al. Standardising joint assessment in rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology* 1996;15(6):579-82.
20. Saxne T. Differential release of molecular markers in joint disease. In: Heinegård D, Lohmander S, Saxne T, eds. *Molecular markers for joint and skeletal diseases*. Lund, Sweden: Acta Orthopaedica Scandinavica, 1995;80-3.
21. Watt I. The role of MRI in the assessment of rheumatological disease. London: *British Journal of Rheumatology*, 1996; vol 35(suppl3).
22. Simon CH, Dijkmans BAC, Breedveld FC. Variations in the monitoring and management of the side effects of antirheumatic drugs by means of laboratory tests. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1997;15:633-9.
23. ACR. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1996;39:723-31.
24. Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RWJ et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *American College of Rheumatology. Arthritis and Rheumatism* 1994;37:316-28.

NSAID

ELLEN VINGE

Med NSAID avses här medel som i terapeutiska doser hämmar enzymet cyklooxygenas (COX) och därmed syntesen av prostaglandiner och andra prostanoider. Genom denna gemensamma verkningsmekanism har medlen likartade effekter och biverkningar. Till gruppen hör acetylsalicylsyra, men inte paracetamol. Andra definitioner av begreppet NSAID förekommer.

COX-enzymet finns i två former - dels en konstitutionell form (COX-1) och dels en inducerbar form (COX-2). COX-1 tycks framför allt svara för den normala fysiologiska produktionen av prostaglandiner, bland annat i ventrikelslemhinnan och i blodkärl. COX-2 finns normalt i liten mängd, men produktionen kan ökas vid stimulering av bland annat cytokiner och andra proinflammatoriska substanser. Rikligt med COX-2 har påvisats i centrala nervsystemet, men dess betydelse är inte fullständigt känd. Flera data talar emellertid för att den smärtlindrande effekten av NSAID delvis kan vara centralt medierad.

Det förefaller generellt vara så att NSAID i lägre doser företrädesvis har smärtlindrande effekt, medan högre doser krävs för att uppnå lindring av svullnad och stelhet. Flertalet medel på marknaden finns dock enbart tillgängliga i doser som motsvarar det högre dosområdet. Effekten är snabbt insättande, men enbart symtomatisk. Toleransutveckling har inte beskrivits. NSAID anses helt sakna effekt på sjukdomsaktiviteten.

De olika NSAID skiljer sig i kemisk struktur, farmakologisk potens och i farmakokinetik, men sannolikt är den maximalt uppnåbara effekten densamma för alla medel inom gruppen. Biverkningsmönstret är väsentligen likartat för alla substanser. I experimentella studier kan man påvisa skillnader i affinitet till COX-1 respektive COX-2, vilket troligen har betydelse för förhållandet mellan klinisk effekt och farmakologiskt betingade biverkningar. Ännu finns dock inget medel på marknaden som i kliniskt effektiva smärtlindrande doser saknar effekt på COX-1.

Risken för övre gastrointestinala biverkningar av NSAID är hög. I en nyligen publicerad kohortstudie från Skottland beräknades 2% av befolkningen som hade fått recept på NSAID ha lagts in på sjukhus för övre gastrointestinala diagnoser under en tvåårsperiod. Data från studien visar att förskrivning till patienter med kända riskfaktorer i stor utsträckning hade undvikits. De ingick bland övriga obehandlade i kontrollgruppen, för vilken motsvarande frekvens för inläggning på sjukhus för samma diagnoser var 1,4%.

Flera epidemiologiska studier som publicerats under 90-talet visar att risken för övre gastrointestinala komplikationer är dosberoende och högst för medel med lång halveringstid. Det kan också finnas ett samband mellan risken för gastrointestinala biverkningar och enskilda substansers affinitet till COX-1 i förhållande till COX-2. Vidare är risken högre hos äldre personer än hos yngre. Farmakologisk profylax med misoprostol kan vara motiverad, åtminstone om patienten har minst två av följande riskfaktorer: ålder 75 år eller högre, tidigare gastrointestinal blödning, tidigare ulcussjukdom eller anamnes på hjärtsjukdom. Troligen gäller detsamma för profylax med omeprazol.

Akut njurfunktionsnedsättning av NSAID har påvisats i en rad experimentella och kliniska studier, särskilt hos patienter med känd njursjukdom, leversjukdom eller hjärtsvikt. Epidemiologiska studier är inte lika övertygande vad gäller risk för renala biverkningar, vilket kan bero på bristande metoder för att identifiera fallen. Risken för akut njursvikt tycks dock tydligt ökad hos äldre (från 65 år och uppåt), och det förefaller som om NSAID med lång halveringstid ger högst risk.

Papillnekros och kronisk njursvikt har associerats med långvarigt bruk av NSAID, men den faktiska risken är inte fastställd.

Patienter med hjärtsjukdom löper risk för hemodynamisk påverkan av NSAID, särskilt vid hyponatremi. Två meta-analyser talar för att hos patienter med hypertension ökar det arteriella medelblodtrycket med i genomsnitt 3-5 mmHg vid samtidig användning av NSAID. Effekten förefaller minst uttalad för sulindak och acetylsalicylsyra.

Fall av leverbiverkningar har beskrivits för alla NSAID, men frekvensen tycks generellt låg. Risken tycks dock vara cirka tio gånger högre hos patienter med reumatoid artrit än hos patienter med osteoartros. Det kan delvis vara relaterat till att risken ökar vid samtidigt intag av andra levertoxiska läkemedel.

NSAID kan ge en rad biverkningar från CNS. Tinnitus och nedsatt hörsel är välkända toxiska biverkningar av ASA, men kan förekomma även med andra medel. Huvudvärk, nedsatt koncentrationsförmåga, nedsatt minnesfunktion, och depersonalisering förbises ofta. Förvirring och psykotiska reaktioner kan förekomma. För närvarande diskuteras om NSAID kan förebygga utveckling av Alzheimers sjukdom, men olika studier ger motsägande resultat.

Många olika former av hudreaktioner har associerats med NSAID. Det tycks finnas en ökad risk för toxisk epidermal nekrolys/Stevens-Johnsons syndrom, åtminstone för vissa medel inom gruppen. För angioödem fann man i en australiensisk retrospektiv fall-kontrollstudie att odds-kvoten för NSAID (undantaget lågdos-ASA) var nästan lika hög som för ACE-hämmare (4,1 respektive 5,1). Pseudoporfyri är en hudbiverkan som framför allt rapporterats hos patienter med juvenil RA, och i synnerhet associerats med naproxen. Det är dock oklart om den absoluta risken är större med just denna substans än med andra NSAID.

Interaktioner med NSAID är oftast av farmakokinetisk natur, dvs ett NSAID hämmar metabolismen eller utsöndringen av ett annat läkemedel, som därför ackumuleras och får överdrivna effekter. I vissa fall är dessa interaktioner preparatspecifika, särskilt vid metabola interaktioner genom hämning av metaboliserande enzym. I andra fall är farmakokinetiska interaktioner troligen gemensamma för alla NSAID, t ex minskad renal utsöndring av litium eller högdos-metotrexat.

De vanligaste farmakodynamiska interaktionerna är minskad effekt av antihypertensiva och diuretika vid samtidigt intag av NSAID. En välkänd farmakodynamisk interaktion är ökad blödningsbenägenhet vid kombination av NSAID och antikoagulantia, genom addition av effekter på trombocytfunktionen med effekter på koagulationssystemet. För vissa kombinationer kan farmakokinetiska interaktioner tillkomma och ytterligare öka den oönskade effekten. Det kan t ex ses vid kombinationer av NSAID och vissa substanser med känd nefrotoxisk effekt, t ex ciklosporin.

Ett stort antal studier har utförts för att värdera risken för farmakokinetiska interaktioner mellan NSAID och lågdos-metotrexat, som är en vanlig läkemedelskombination vid behandling av reumatoid artrit. I flertalet av dessa studier har man inte kunnat påvisa några farmakokinetiska interaktioner, men det utesluter inte att interaktioner skulle kunna uppstå hos enstaka patienter. Det är rimligt att anta att patienter med lever- eller njursvikt, eller med andra faktorer som associerats med ökad risk för metotrexat- eller NSAID-toxicitet, kan löpa en betydligt större risk än genomsnittspatienten.

Behandling med guldsalter vid reumatoid artrit

SOLBRITT RANTAPÄÄ DAHLQVIST

Behandling med guldsalter vid reumatoid artrit har använts sedan 1920-talet. I Sverige finns två olika beredningsformer, nämligen natriumaurotiomalat för intramuskulärt bruk och auranofin, som är ett komplex av tetraacetyltioglukos och trietylfosfat för peroralt bruk.

Farmakoterapi

De två guldberedningarna har olika egenskaper. Natriumaurotiomalat innehåller 50 viktsprocent guld och är mer vattenlösligt, medan auranofin innehåller 29 viktsprocent guld och är mer lipofilt. Den gastrointestinala resorptionen av auranofin är beräknad till cirka 25% av tillförd dos. Den maximala plasmakoncentrationen av parenteralt guld är nästan tio gånger högre än den peroralt tillförda. Dock förefaller den kliniska effekten ej vara beroende av plasmakoncentrationen, medan biverkningarna kan vara dosrelaterade. Plasmahalveringstiden för intramuskulärt guld är 5-6 dagar och för peroralt guld 17-26 dagar.

Många olika verkningsmekanismer har påvisats vid företrädesvis in vitro-studier. Guld synes interferera med olika funktioner i olika cellsystem som monocyter omfattande antigen presentation och kemotaxis samt aktivering av neutrofila granulocyter. Guldpreparationer har visats inhibera lysosomala hydrolaser och prostaglandinbiosyntes, nedreglera cytokinproduktion och adhesionsmolekyler samt även föreslagits påverka transkriptionsfaktor AP-1.

Kliniska effekter

Den kliniska effekten av guld såväl intramuskulärt som peroralt är dokumenterad i flertalet studier där guld jämförts med placebo. Företrädesvis synes injektionsguld ha jämförbar klinisk och laboratoriemässig effekt med andra sjukdomsmodifierande läkemedel (DMARD) som sulfasalazin, penicillamin, metotrexat, azatioprin och ciklosporin. Effekten av peroralt guld förefaller vara svagare och jämförbar med hydroxyklorokin/klorokin. Resultaten av studier avseende fördröjd radiologisk progress är motsägelsefulla. Dock förefaller särskilt injektionsguld i tidig sjukdom kunna förlångsamma usurutvecklingen.

I en livskvalitetsstudie och DMARD-terapi hade injektionsguld bästa effekten mätt som förmåga att reducera funktionshinder och smärta och att påverka allmänt välbefinnande.

Långtidseffekten av guldterapi är osäker, emedan antalet patienter i remission och/eller kvar på guldterapi reduceras starkt med åren. Under första året upphör cirka 35% med terapin pga toxiska biverkningar, medan antalet patienter med förlust av effekt ökar med åren och utgör 65-75% vid 9-10 år. Medianbehandlingstiden har rapporterats till mellan 17 och 34 månader. Efter 3-4 år står mindre än 20-35% kvar på guldinjektioner.

Biverkningar

Biverkningar under guldterapi är vanligt förekommande och begränsar användningen. Cirka en tredjedel av patienter behandlade med injektionsguld får biverkningar inom de första sex månaderna. Frekvensen av biverkningar vid auranofinterapi är lägre. Hudbiverkningar, ofta med klåda, och eosinofili förekommer totalt sett hos cirka 50% av alla behandlade med intramuskulärt guld. Den kliniska och histologiska bilden kan variera och liknar kända hudsjukdomar. Blod- och njurbiverkningar förekommer hos några procent vid injektionsguld och leder oftast till preparatets

utsättande. Trombopeni och leukopeni kan förekomma isolerade i några få procent och i enstaka fall som del i en pancytopeni. Trombopenin kan utvecklas såväl tidigt som sent under behandlingen. Förhöjda leverenzymmer (transaminaser och alkaliska fosfataser) förekommer vid guldterapi. Vid behandling med auranofin är ovannämnda biverkningar ovanliga; däremot är lös avföring alternativt diarré vanligt förekommande.

Riskfaktorer

Ökad risk för biverkningar, företrädesvis hematologiska, är rapporterad hos individer med HLA-DR3-antigen. Vidare ses en ökad risk för biverkningar hos äldre jämfört med yngre patienter. Hos patienter med nedsatt sulfoxideringsförmåga sågs fler biverkningar av injektionsguld. Högdosbehandling förefaller associerad med mer biverkningar.

Behandling med penicillamin vid reumatoid artrit

SOLBRITT RANTAPÄÄ DAHLQVIST

Penicillamin användes ursprungligen som chelatbindare vid Wilsons sjukdom och cystinuri men introducerades vid behandling av reumatoid artrit på 60-talet.

Farmakologi

Penicillamin resorberas snabbt från gastrointestinalkanalerna, men närvaro av föda samt järn och protein i kosten reducerar upptaget. Halveringstiden uppskattas till mellan 1 och 7,5 timmar. Penicillamin binder sig till plasmaalbumin varifrån penicillamin dissocierar sakta. Penicillamin metaboliseras i huvudsak via oxidation till disulfid.

Verkningsmekanismer

Flertalet verkningsmekanismer har beskrivits för penicillamin vid in vitro-försök. Vilken mekanism som är aktuell vid reumatoid artrit är oklart. Penicillamin har beskrivits inhibera T-cellsaktivering och kemotaxis av fagocyterande celler, deaggregera immunoglobuliner och inhibera DNA och proteinsyntes.

Terapeutiska effekter

Penicillamin har i kontrollerade studier signifikant effekt vid långtidsbehandling (6-24 månader) av reumatoid artrit avseende klinisk och laboratoriemässig inflammatorisk aktivitet i jämförelse med placebo.

Penicillamins effekt synes likvärdig med effekten hos flertalet andra DMARD och mer effektivt än auranofin och hydroxyklorokin/klorokin.

I de flesta studier, med några få undantag, finns ingen säkerställd effekt av penicillamin på radiologisk progress.

Erfarenheten av långtidsbehandling av penicillamin är begränsad, emedan endast 30-45% kvarstår efter två år på terapin och efter fem år endast 22%. Vanligaste orsaken till upphörd terapi är biverkningar och därefter förlust av effekt.

Biverkningar

Biverkningar är vanliga vid behandling av penicillamin; cirka 50% erfar biverkningar redan de första sex månaderna och de flesta biverkningarna kommer inom de första 18 månaderna. Hudbiverkningar, som kan uppträda under hela behandlingstiden, är de vanligaste biverkningarna och drabbar 25-50% av alla patienter. Hudutslagen är ofta förenade med klåda och kan vara bullösa.

Utslag tidigt under behandlingen kan försvinna vid dosreduktion eller temporärt uppehåll. Smakrubbingar är vanligt förekommande, uppträder tidigt och försvinner ofta spontant.

Hematologiska biverkningar såsom trombopeni, leukopeni och i enstaka fall pancytopeni kan förekomma. Leukopenin kommer inom de första sex månaderna, medan trombopeni uppträder lite senare, efter fyra till tolv månader.

Proteinuri är den vanligaste njurbiverkan, kan uppkomma såväl tidigt som sent och uppträder hos 8-32% av behandlade reumatoid artritpatienter. Autoimmuna syndrom kan uppträda som biverkan, exempelvis Goodpastures syndrom och myasthenia gravis.

Riskfaktorer

Ökad risk för biverkningar föreligger hos patienter med låg sulfoxideringsförmåga eller med HLA-B8, DR3-antigener, företrädesvis för proteinuri och hematologiska biverkningar. Ökad risk för biverkningar hos patienter med antinukleära antikroppar före behandling har diskuterats men ej säkert bekräftats.

Substitution med pyridoxin bedöms som ej längre nödvändig vid de nu rekommenderade lägre doserna.

Under senare år har användandet av penicillamin reducerats pga speciella krav vid administrationen, den frekventa doseringen, den långa anslagstiden (8-12 veckor) och frekventa förekomsten av biverkningar.

Behandling med hydroxyklorokin/klorokin vid reumatoid artrit

SOLBRITT RANTAPÄÄ DAHLQVIST

Farmakologi

Både hydroxyklorokin och klorokin resorberas långsamt och ofullständigt från gastrointestinalkanalen. Läkemedlen - klorokin i högre utsträckning än hydroxyklorokin - karakteriseras av extensiv ackumulering i vävnaderna och de har mycket lång halveringstid. Läkemedlen elimineras huvudsakligen via njurarna, varför nedsatt njurfunktion förlängsamar utsöndringen.

Verkningsmekanismer

Hydroxyklorokin och klorokin ansamlas i lysosomer, inhiberar enzymfrisättning och ökar intracellulärt pH. Bearbetning av antigenet i antigenpresenterande celler inhiberas, varvid bildningen av peptid-MHC-proteinkomplex påverkas och leder till en nedreglering av immunsvaret. Andra immunologiska effekter har påvisats som påverkar på kemotaxis, fagocytos, superoxidproduktion och interleukinproduktion.

Klinisk effekt

Klinisk och laboriemätbar förbättring finns visad hos patienter behandlade med hydroxyklorokin respektive klorokin i placebokontrollerade studier. Ingen effekt på radiologisk progress, som uttryck för destruktion av underliggande skelett, har påvisats. I jämförelse med andra DMARD har i enstaka studier likvärdig klinisk och laboriemätbar effekt påvisats. I metaanalys förefaller dock hydroxyklorokin och klorokin ha sämre effekt än de flesta DMARD med undantag för auranofin.

Klorokin förefaller mer effektivt än hydroxyklorokin avseende sammansatt effekt.

I långtidsanalyser av hydroxyklorokin och klorokin har orsaken till upphörande av terapin oftast varit brist på effekt.

Företrädesvis förekommer hydroxyklorokin i kombinationer med andra DMARD och läkemedlet synes lämpa sig väl för kombinationsterapi.

Biverkningar

Hydroxyklorokin och klorokin har generellt sett få och milda biverkningar jämfört med andra DMARD. Hydroxyklorokin anses säkrare än klorokin pga sannolikt lägre frekvens av retinopati.

Gastrointestinala biverkningar är vanliga - olika hudutslag kan förekomma liksom neurologiska symtom som huvudvärk, yrsel, irritabilitet och depression. Olika ögonbiverkningar förekommer - samtliga är reversibla utom retinopati. Enligt senare års rapporter är irreversibel retinopati hos patienter behandlade med adekvata doser ovanliga och gäller framför allt vid behandling med hydroxyklorokin. I nyligen publicerad litteratur där rekommenderad dos av hydroxyklorokin är 6-6,5 mg/kg/dag anses enklare ögonundersökning fullt tillräcklig under flera år. Dygnsdos synes mer väsentlig att kontrollera än totaldos. Rekommenderad behandlingsdos för klorokin är 3,5-4 mg/kg/dag. Full effekt av läkemedlen kan ses först efter sex månader.

Ciklosporinbehandling vid reumatoid artrit

MARJATTA LEIRISALO-REPO

Ciklosporin (CyA) är ett immunmodulerande läkemedel, som hör till basterapin vid transplantation. Sedan 1970-talet har CyA också använts till patienter med reumatoid artrit. CyA intas oralt. Med den ursprungliga beredningsformen varierar absorptionen individuellt och är också beroende av mat och tarmfunktion, men med den förbättrade beredningsformen (Sandimmun Neoral) är absorptionen konstant.

Verkningsmekanismer

CyA har en hämmande effekt på T-lymfocyter. Den mest specifika effekten är inhibition av produktion av IL-2, men den hämmar också produktionen av många andra proinflammatoriska cytokiner.

Dosering

CyA-behandling skall startas med 2,5 mg/kg/dygn fördelat på två doser. Den högsta rekommenderade dosen är 5 mg/kg/dygn. Läkemedlet kan tas tillsammans med föda. CyA har flera interaktioner med andra läkemedel som är viktiga att iaktta under behandlingen (Tabell I). Doseringen anpassas till klinisk effekt och biverkningar. Om serumkreatininnivån höjs med >30% från basvärdet måste dosen minskas och om den höjs >50% måste CyA-behandlingen avbrytas. Högt blodtryck är en kontraindikation och måste kontrolleras regelbundet. CyA-dosen måste justeras om det diastoliska blodtrycket är >90 mmHg.

Tabell 1.

| Läkemedel som höjer CyA-nivån | Läkemedel som sänker CyA-nivån |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| ketokonazol | rifampicin |
| makrolidantibiotika | barbiturater |
| kalciagonister (några) | karbamazepin |
| p-piller | fenytoin |
| metoklopramid | |

Effekten vid reumatoid artrit

CyA har dokumenterad effekt jämfört med placebo mot ledinflammation vid reumatoid artrit. Laboriemässigt har det varit svårare att visa att CyA har effekt på inflammationen. Sänkan är vanligen oförändrad, medan CRP följer den kliniska effekten. Studier där CyA jämfördes med andra antireumatiska läkemedel har visat att CyA har likartad effekt som azatioprin, klorokin och aurotiomalat på kliniska och inflammatoriska symtom. CyA kan hindra leddestruktion jämfört med placebo. I en öppen studie där CyA jämfördes med en grupp andra antireumatiska läkemedel kunde visas att CyA har hämmande effekt på progression av erosioner, men sådan effekt kunde inte visas då CyA jämfördes med aurotiomalat.

Biverkningar

Förutom att CyA interagerar med andra läkemedel ger det ett flertal biverkningar, varför patienten måste kontrolleras regelbundet. De allvarigaste biverkningarna är njurbiverkningar, som kan orsaka fibros, rubbningar i blodcirkulationen i njurarna och hypertoni. Hos cirka 3% av patienterna måste CyA-behandlingen avbrytas pga högt blodtryck. Gastrointestinala symtom, hypertrikos, tandkötthyperplasi och neurologiska symtom är andra mindre allvarliga biverkningar.

Kontraindikationer

Patienter med reumatoid artrit som behandlas med CyA har inte ökad risk för malignitet. Tidigare hematologisk malignitet eller hudcancer är dock kontraindikationer för CyA. Andra kontraindikationer är okontrollerad hypertoni, högt basalt serumkreatinivärde och störningar i leverfunktionen.

Sammanfattning

CyA är ett kraftigt immunmodulerande läkemedel som har jämförbar effekt med de flesta andra antireumatika vid reumatoid artrit och kan eventuellt också hindra radiologisk progress. Hög frekvens av biverkningar och interaktioner med andra läkemedel gör att patienter behandlade med CyA måste kontrolleras regelbundet.

Salazopyrinbehandling vid reumatoid artrit

MARJATTA LEIRI SALO-REPO

Salazopyrin (SASP) sönderdelas i tarmen till två molekyler, 5-acetylsalicylsyra och sulfapyridin. Sulfapyridin, och i viss mån den initiala salazopyrinmolekylen, är de aktiva substanserna vid reumatoid artrit. De är också orsak till de flesta biverkningar av salazopyrin.

Verkningsmekanismer

SASP har effekt på flera inflammatoriska mekanismer som är aktiverade hos patienter med aktiv reumatoid artrit. SASP hämmar neutrofil funktion, proliferation av lymfocyter och funktionen av NK-celler. Den antireumatiska effekten beror kanske på den suppressiva effekten på tarmassocierad lymfvävnad (GALT).

Dosering

Den vanliga doseringen är två tablettor (à 500 mg) två gånger dagligen; dosen kan ökas till tre gånger dagligen. För att undvika gastrointestinala biverkningar är startdosen 500 mg/dag. Efter några dagar till en vecka höjer man sedan dosen med 500 mg. Effekten börjar inom 2-3 månader.

Effekten vid reumatoid artrit

Jämfört med placebo har SASP visats ha effekt på reumatiska symtom och även minska den inflammatoriska aktiviteten vid reumatoid artrit. I korttidsstudier har SASP visat bättre effekt än klorokin och visat sig vara lika effektivt som aurotiomalat, metotrexat och d-penicillamin när det gäller att reducera symtom, inflammatorisk aktivitet och den radiologiska progressen vid reumatoid artrit.

Biverkningar

Biverkningar förekommer hos 30-50% av patienterna. Cirka 30% av patienterna måste upphöra med terapin pga biverkningar. Vid en metaanalys av läkemedlets risk att förorsaka biverkningar värderades SASP ligga på en medelnivå (23% biverkningar) jämfört med guld på hög nivå (30%) och placebo på låg nivå (5%). De vanligaste biverkningarna är gastrointestinala, hud- och slemhinnebesvär, rubbningar i blod- och centrala nervsystemet. De flesta är lindriga och går över vid dosjustering eller vid avbrytande av terapin. Svåra eller livshotande biverkningar är mycket sällsynta (0,2%). Sådana är: agranulocytos, allergiska reaktioner (särskilt Lyells och Stevens-Johnsons syndrom) och febrila leverreaktioner. De flesta biverkningarna förekommer under de tre första månaderna. Under den tiden skall patienten kontrolleras laboratoriemässigt varannan vecka med analys av leukocyt- och leverprover. Efter tre månader minskar risken för svåra biverkningar och rutinmässig laboratoriekontroll kan göras var tredje månad.

Sammanfattning

SASP minskar symtom och den inflammatoriska aktiviteten effektivt vid reumatoid artrit. Medlet är bättre än klorokin och lika effektivt som guld, metotrexat och d-penicillamin. Några studier har också visat att SASP kan fördröja uppkomsten av erosiva förändringar. SASP har många biverkningar, de flesta av dem är lindriga. SASP har fortfarande sin plats inom läkemedelsarsenalen hos patienter med reumatoid artrit.

Cytotoxiska medel vid behandling av

THOMAS SKOGH

Folsyraantagonister, purinanaloger och alkylterande medel används som sjukdomsmodifierande preparat (DMARD) vid behandling av reumatoid artrit (RA). Även om dessa preparat har cytotoxiska effekter är det troligt att andra verkningsmekanismer till stor del förklarar deras antireumatiska egenskaper.

Folsyraantagonister

Folsyra identifierades i mitten av 1940-talet och strax därefter framställdes de syntetiska folsyraanalogerna aminopterin och metotrexat (MTX). Dessa cytotoxiska preparat hämmar reduktionen av folat till tetrahydrofolat och därigenom syntesen av kvävebaser som är nödvändiga för nukleinsyrasyntes. De togs ursprungligen fram för användning inom onkologin. Redan i början av 1950-talet visades dock att aminopterin var lika effektivt som kortikosteroider vid behandling av experimentell artrit. De terapeutiska möjligheterna vid RA kom emellertid att överskuggas av de lovande kliniska resultaten med kortikosteroider.

MTX kom dock tidigt i praktisk användning vid behandling av psoriasis, men det är först under de senaste tio åren som MTX vunnit stora insteg vid RA-behandling. I flera studier har MTX visats hämma utvecklingen av usurer. Bland dagens DMARD utgör MTX ett förstahandsalternativ, eftersom det är ett av de mest effektiva och vältolererade antireumatiska preparaten.

Peroral pulsbehandling i lågdos (5-25 mg en gång/vecka) är det vanligaste administrations sättet, men MTX kan också ges parenteralt. Absorptionen från tunntarmen varierar. Normalt ses maximal plasmakoncentration cirka en till två timmar efter en peroral dos. Elimineringen från blodet sker huvudsakligen genom glomerulär filtration. Samtidigt bruk av NSAID-preparat kan teoretiskt innebära en risk för fördröjt renalt MTX-clearance, men är inget praktiskt problem vid normal eller lätt/måttligt nedsatt njurfunktion. Samtidig medicinering med trimetoprim-sulfa bör undvikas, eftersom risken för benmärgstoxicitet kan öka.

Upptaget av MTX över tarmen kan hämmas av samtidig folsyratillförsel, varför det är klokt att undvika folsyrasubstitution den dag som MTX ges. Övriga dagar kan folsyra ges som supplement utan risk för motverkad antireumatisk effekt. Folatsubstitution rekommenderas, eftersom det hämmar cytotoxiska biverkningar av MTX (t ex gastrointestinala symtom, benmärgspåverkan och möjligen i viss mån leverpåverkan). Sannolikt är det antiinflammatoriska effekter (t ex hämning av IL-1 och IL-6), snarare än cytotoxicitet, som förklarar den antireumatiska effekten av MTX.

Lätt leverpåverkan (förhöjda transaminaser) är vanligt vid MTX-behandling av RA men inget stort praktiskt problem, eftersom utveckling av leverfibros är ovanlig. Biopsier behöver inte göras rutinmässigt. Hepatotoxiciteten monitoreras genom regelbunden analys av transaminaser. Upprepade förhöjningar av ASAT korrelerar med risk för utveckling av fibros (vid samtidig förhöjning av ALAT). Lungbiverkan är ett allvarigare problem, som kan uppträda när som helst under behandlingen. Risken för lungbiverkan påverkas inte av folatsubstitution. Lungröntgen bör utföras inför start av MTX-terapi.

Purinanaloger

6-merkaptopurin (6-MP) togs fram i början av 1950-talet som en antimetabolit för behandling av maligna sjukdomar och azatioprin utvecklades därefter som en prodrug till 6-MP. Azatioprin tas

effektivt upp i tarmen och metaboliseras till 6-MP i tarmen, i levern och i röda blodkroppar. Metabolismen av 6-MP är komplicerad. Eliminering av azatioprin och dess metaboliter hämmas av allopurinol. Vid samtidig medicinering måste allopurinoldosen sänkas med cirka 75%. Förutom hämning av purinsyntesen i ett tidigt steg kan 6-MP och azatioprin åstadkomma kromosomskador och defekt DNA-reparation.

Azatioprin har kommit till användning för att motverka transplantatavstötning och vid behandling av en lång rad kroniska inflammatoriska sjukdomar, t ex vaskulittillstånd, inflammatorisk tarmsjukdom, SLE och RA. Den vanligaste biverkan är illamående, vilket dock inte brukar vara något praktiskt problem. Vid artikulär RA har azatioprin emellertid fått en undanskymd plats, eftersom andra farmaka (t ex MTX) är betydligt effektivare. Mykofenolsyra upptäcktes redan för över hundra år sedan som en antibiotisk substans producerad av olika *Penicillium*-stammar. Den har dock aldrig fått någon klinisk användning som antibiotikum. Mykofenolsyra provades i början av 1970-talet för behandling av psoriasis. Under senare år har mykofenolatmofetil (MMF) utvecklats som en prodrug till mykofenolsyra. MMF, som hämmar purinsyntesen i ett senare steg än azatioprin, har kommit att få stor användning för att motverka transplantatavstötning. Preparatet har selektiv effekt på enzymssystem i stimulerade lymfocyter och har därigenom selektiv antiproliferativ effekt på aktiverade T- och B-celler, men även prolifererande arteriell glatt muskulatur påverkas. Genom den selektiva toxiciteten innebär MMF-behandling inte någon stor risk för benmärgspåverkan, t ex i form av neutropeni eller trombocytopeni.

MMF har prövats vid ett flertal autoimmuna tillstånd, inklusive terapiresistent RA. Framtida utvärderingar får avgöra huruvida MMF har en plats i DMARD-arsenalen vid behandling av RA.

Alkylerande medel

Kvävesenapsgas är modellsubstansen för alkylerande behandling. Den användes på försök i början av 1950-talet för behandling av RA. Cyklofosfamid och klorambucil är utvecklade ur kvävesenapsgas. Dokumentationen beträffande klorambucilbehandling av RA bygger nästan uteslutande på okontrollerade studier. Cyklofosfamid har däremot utvärderats i kontrollerade studier och visat sig ha god antireumatisk effekt vid kontinuerlig peroral behandling. Allopurinol kan öka toxiciteten av cyklofosfamid och därför kräva dosanpassning. Även azatioprin, och eventuellt klorokin, kan öka toxiciteten av cyklofosfamid. Risken för hemorragisk cystit motverkas genom tillförsel av substanser med sulfhydrylgrupper, t ex MESNA (Uromitexan). På grund av den höga toxiciteten (illamående, benmärgspåverkan, infertilitet, hemorragisk cystit, malignitetsutveckling m m) måste behandling av RA med alkylerande medel reserveras för allvarliga fall, framför allt vid extraartikulära manifestationer såsom vaskulit och amyloidos.

Kombinationer av sjukdomsmodifierande läkemedel vid reumatoid artrit

TORE KRISTIAN KVIEN

Placebokontrollerade läkemedelsprövningar har visat att de flesta sjukdomsmodifierande läkemedel (DMARD) dämpar kliniska tecken på ledinflammation. Observationsstudier har emellertid visat att behandling med sådana läkemedel ofta avslutas efter kort tid. Dessutom är långtidseffekten av monoterapi med DMARD sparsamt dokumenterad, speciellt på parametrar som funktionsnivå, mortalitet och strukturella ledförändringar (1). Kombinationsbehandling betraktades därför tidigt som en möjlig strategi för att uppnå bättre effekt och mindre biverkningar, först och främst genom att kombinera DMARD med olika biverkningsprofiler och genom att kombinera flera läkemedel i lägre doser än den normalt använda dosen vid monoterapi.

Emellertid visade de första kombinationsstudierna ej någon klar effektförbättring i förhållande till monoterapi och biverkningsproblemen blev ofta allvarigare (2). Senare studier har visat att kombinationer innehållande metotrexat, sulfasalazin, hydroxyklorokin, ciklosporin och prednisolon har varit mer lämpliga. Studier med två års behandling har visat att kombinationen metotrexat+sulfasalazin+ hydroxyklorokin ger bättre effekt än metotrexat ensamt och kombinationen sulfasalazin+hydroxyklorokin (3). Studier har också visat att kombinationen metotrexat+ sulfasalazin är mer effektiv än monoterapi med metotrexat (4). Teoretiskt skulle man kunna förvänta en ökad biverkningsrisk med kombinationen metotrexat+sulfasalazin, eftersom bägge påverkar folatmetabolismen, men studier har inte visat någon ökad toxicitet med denna kombination jämfört med monoterapi.

Hydroxyklorokin anses speciellt lämpat för kombinationsbehandling. En studie tyder på att kombinationen metotrexat+hydroxyklorokin ger bättre effekt och sannolikt även mindre biverkningar än monoterapi med metotrexat, speciellt när det gäller transaminasstegring (5).

Ciklosporin och metotrexat har även kombinerats och det är visat att man hos partiella responders på metotrexat får en tilläggs effekt när man kombinerar med ciklosporin (6).

Behandlingsprogram med olika läkemedelskombinationer har också undersökts. Klinisk erfarenhet indikerar en broeffekt av prednisolon, dvs att man genom att starta prednisolonbehandling samtidigt med DMARD följt av gradvis nedtrappning och seponering, uppnår kontroll av inflammationen tills DMARD får effekt. En kontrollerad studie kunde emellertid inte visa några säkra fördelar med att kombinera prednisolon med guldbehandling (7). I en större upplagd studie undersöktes effekt och biverkningar av kombinationen prednisolon+metotrexat och sulfasalazin med stegvis nedtrappning av behandlingen. Denna aggressiva kombinationsbehandling gav positiv effekt på kliniska markörer och röntgenförändringar, men effekten avtog när prednisolonet sattes ut (8). Man fann alltså att en sådan aggressiv kombination var effektiv så länge den pågick men att den inte föreföll ha någon påverkan på underliggande sjukdomsprocess eller sjukdomsaktivitet.

I en nyligen genomförd finsk studie jämförde man effekten av kombination av sjukdomsmodifierande läkemedel mot monoterapi vid tidig reumatoid artrit. Uppföljningstiden var två år, och kombinationsregimen bestod av metotrexat, sulfasalazin, hydroxyklorokin och prednisolon. Kombinationsbehandlade patienter fick bättre effekt på både kliniska variabler och röntgenförändringar, medan det inte var någon skillnad i förekomst av biverkningar (9).

Liksom för monoterapi föreligger begränsande data när det gäller effekt och tolerans av kombinationsbehandling under lång tid (flera år).

Nuvarande kunskap tyder inte på att kombinationer av DMARD rutinmässigt skall vara förstahandsvalet till patienter med aktiv reumatoid artrit som behöver sjukdomsmodifierande behandling. Kombinationer av DMARD bör emellertid utredas hos patienter som inte svarar på konventionell monoterapi inom rimlig tid. Dessutom bör indikationen för kombinationer av DMARD alltid värderas i förhållande till patientens prognostiska faktorer. Vid en aggressiv behandlingsstrategi har kombinationsbehandling kommit att bli en viktig del av behandlingsupplägget.

Referenser

1. Pincus T. The paradox of effective therapies but poor long-term outcomes in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1992;21:2-15.
2. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The efficacy and toxicity of combination therapy in rheumatoid arthritis. A meta-analysis. *Arthritis Rheum* 1994;37:1487-91.
3. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334: 1287-91.
4. Haagsma CJ, Van Riel PL, de Rooij DJ, Vree TB, Russel FJ, van't Hof MA, Van de Putte LB. Combination of methotrexate and sulphasalazine vs methotrexate alone: a randomized open clinical trial in rheumatoid arthritis patients resistant to sulphasalazine therapy. *Br J Rheumatol* 1994;33:1049-55.
5. Fries JF, Singh G, Lenert L, Furst DE. Aspirin, hydroxychloroquine, and hepatic enzyme abnormalities with methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1611-9.
6. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:137-41.
7. van Gestel AM, Laan RF, Haagsma CJ, van de Putte LB, van Riel PL. Oral steroids as bridge therapy in rheumatoid arthritis patients starting with parenteral gold. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Rheumatol* 1995;34:347-51.
8. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MAFJ, Westhovens R et al. Randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-18.
9. Möttönen T, Hannonen P, Korpela M. Superiority of DMARD combination to single drug treatment strategy in early rheumatoid arthritis: Remissions. *Arthritis Rheum* 1997;40(suppl): S1128.

Glukokortikoider vid artikulär reumatoid artrit

INGI ÄLD HAFSTRÖM

Glukokortikoider (GC) har använts för att behandla reumatoid artrit (RA) sedan början av 1950-talet. De första årens entusiasm följdes emellertid av ett mer restriktivt användande av kortison på denna indikation på grund av kortisonets biverkningar.

Effekt

Glukokortikoider hämmar inflammationsprocessen via flera olika mekanismer och det är den inflammationshämmande effekten som eftersträvas vid behandling av RA. På grund av allvarliga biverkningar vid såväl högre doser som vid längre tids behandling används sk lågdosbehandling när syftet är att minska inflammatoriska symtom vid artikulär RA - detta till skillnad från sk högdosbehandling som kan bli aktuell vid systemisk RA, som emellertid inte avhandlas i detta kapitel.

Effekten vid lågdosbehandling, ≤ 15 mg/dygn av prednisolon, under tre månader är bättre än placebo- och aspirinbehandling avseende ledömhet och ledsvullnad. Effekten minskar dock med tiden. Trots detta är GC den preparatgrupp som visar den lägsta frekvensen av utsättande över en femårsperiod.

Det är tveksamt om GC i sig kan hämma broskdestruktionen. Som tilläggsbehandling till DMARD vid tidig RA finns en rapport som talar för att så är fallet, men detta fynd behöver konfirmeras innan GC kan användas på denna indikation.

Kortvarig behandling med lågdos-GC, i regel $\leq 7,5$ mg prednisolon/dag, kan vara indicerad hos RA-patienter där de inflammatoriska symtomen, såväl avseende allmäntillstånd som ledfunktion, inte kan kontrolleras med NSAID eller DMARD. Oftast blir detta aktuellt i avvaktan på att effekten av DMARD inträder, sk överbroande GC-behandling. Emellertid finns det idag inget stöd för att sådan överbroande behandling tidigarelägger eller förbättrar effekten av givet DMARD. I en del fall används lågdosbehandling även under längre tid hos patienter där NSAID och DMARD givit otillräcklig effekt eller biverkningar. Biverkningsrisken vid sådan långtidsbehandling är emellertid hög.

Alternativa administrationsätt

Pulssteroider

Intravenös eller intramuskulär injektion av metylprednisolon ger en kortvarig inflammationsdämpning vid RA. Som överbroande behandling har detta preparat visat sig förbättra effekten och minska biverkningarna av intramuskulärt guld.

Intraartikulära glukokortikoider

Intraartikulär injektion av GC ger en snabb reduktion av inflammationen i given led, med minskad värk, svullnad och förbättrad funktion. Durationen beror på preparatets löslighet. Det sämst lösliga preparatet, triamcinolonhexaceton, kan minska inflammationen i flera månader. Effekten ökar om den injicerade leden vilar efter injektionen i 24 timmar. Nuvarande rekommendation är att man inte skall injicera en vikt bärande led mer än fyra gånger per år.

Biverkningar

Risken för biverkningar av GC beror på dagsdos, kumulativ dos och behandlingens längd förutom att det finns en interindividuell känslighet.

Lågdosbehandling given under flera år ger en markant ökad risk för frakturer, svåra infektioner och katarakt. Dessutom ses en ökad mortalitet. Framför allt 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 med GC- användning.

Praktiska råd

- Ge hela dygnsdosen på morgonen.
- Bestäm behandlingens längd när preparatet sätts in.
- Ta ställning till osteoporosprofylax.

Sammanfattning

Vid artikulär RA skall glukokortikoider (GC) endast användas om NSAID eller DMARD ger otillräcklig inflammationsdämpande effekt. Preparatet skall då ges i lågdos, i regel $\leq 7,5$ mg prednisolon/dygn, och endast under begränsad tid pga risken för biverkningar. Om längre tids behandling ändå blir aktuell, pga att andra läkemedel är ineffektiva eller ger biverkningar, måste särskild uppmärksamhet riktas mot GC-potentiella biverkningar, framför allt avseende skelettet.

Intraartikulär injektion av GC i inflammerad led är ett värdefullt komplement till annan behandling, men skall i vikt bärande enskild led ges högst fyra gånger per år.

Osteoporosbehandling vid reumatoid artrit

BRITT-MARIE NYHÄLL-WÄHLIN

Osteoporos är vanligt hos patienter med reumatoid artrit (RA). Man ser såväl en lokal som generell osteoporos. Den lokala eller periartikulära osteoporosen är ett tidigt och typiskt tecken för RA. Den generella osteoporosen engagerar hela skelettet oavsett vilka leder som är inflammerade. Patogenesen till osteoporos vid RA är inte helt klarlagd, men antas lokalt bero på pannusinväxt och lednära producerade cytokiner. Cirkulerande cytokiner, begränsad fysisk aktivitet pga funktionshinder samt kortisonmedicinering skulle kunna förklara den generella osteoporosen.

Man har i studier sett en association mellan hög sjukdomsaktivitet uttryckt som CRP eller SR och låg bentäthet. Likaså har man påvisat en korrelation mellan graden av funktionsinskränkning och låg bentäthet. Låg bentäthet ökar risken för frakturer och flera studier har visat att RA-patienter har en ökad risk för att ådra sig kotkompressioner och höftfrakturer. Leddeformiteter och försämrad funktion ökar också risken för fall. Följande faktorer har framkommit vara förenade med ökad frakturrisik vid RA: Antal år med kortisonmedicinering, tidigare känd osteoporos, funktionsnedsättning, hög ålder, låg fysisk aktivitet, kvinnligt kön, lång sjukdomsduration, försämrad greppstyrka och låg kroppsvikt. Lågdos kortisonbehandling ökar benförlusterna i ländrygg och höft, vilket är visat i flera studier. Varannandagsmedicinering med kortison och kortison-pulsterapi har inga fördelar ur skelettsynpunkt.

Bedömning av bentätheten görs idag främst med hjälp av absorptionsmätningar, där DXA (dual energy X-ray absorptiometry)-metoden är den mest använda. De biokemiska markörerna som finns tillgängliga för att mäta benomsättningen förefaller i nuläget inte vara av värde vid bedömning av den enskilda patienten.

Åtgärder och behandling

Osteoporos vid RA ses tidigt i sjukdomsförloppet och sammanhänger med hög sjukdomsaktivitet, varför det är viktigt att diagnostisera RA tidigt och ge optimal behandling med DMARD. I många fall är det motiverat med kortisonbehandling och man får då väga kortisonets positiva verkan med snabb, effektiv inflammationsdämpning mot dess negativa osteoporosinducerande effekt.

Vid kortisonbehandling ska lägsta möjliga dos under kortast möjliga tid eftersträvas, dock med hänsyn till den inflammatoriska aktiviteten. Någon "säker" kortisondos finns inte, men doser $\geq 7,5$ mg/dag har visat sig ge ökade benförluster.

Tillsammans med patientens riskfaktorer för osteoporosutveckling är bentäthetsmätningar av värde, då man bedömer den individuella patienten ur osteoporosynpunkt.

Smärta, stelhet och leddeformiteter försvårar fysisk aktivitet. Vid engagemang av nedre extremiteterna förhindras ofta den för skelettet så viktiga belastande fysiska aktiviteten samt försämras balansen med ökad risk för fall. Kontakt med sjukgymnast är mycket viktigt, dels för smärtlindrande behandling och dels för utarbetande av lämpliga träningsprogram.

Kalcium- och D-vitamintillägg rekommenderas; cirka 1 000 mg kalcium/dag och 400-800 IU D-vitamin/dag beroende på kostintaget. Äldre patienter har ofta en D-vitaminbrist och kortisonbehandlade patienter har en förändrad kalciummetabolism.

Postmenopausala kvinnor bör informeras om och föreslås östrogenbehandling. Antiresorptiv behandling med bisfosfonater kan erbjudas till patienter (kvinnor som ej kan eller vill ha

östrogenbehandling och män) med fragilitetsfrakturer samt till patienter med låg bentäthet vid bentäthetsmätning och flera riskfaktorer för osteoporosutveckling. Behandlingen bör utvärderas med upprepade mätningar. Kalcitonin kan ges till patienter med smärtsamma kotkompressioner för en begränsad behandlingstid på 2-3 månader.

Anabola steroider kan vara av värde för de allra äldsta patienterna, som förutom osteoporos och fragilitetsfrakturer även har liten muskelmassa och låg vikt.

Framtida behandlingsmöjligheter för patienter med reumatoid artrit

ØYSTEN FØRRE

Det är svårt att spå när det gäller framtida behandling av kroniska inflammatoriska reumatiska sjukdomar som reumatoid artrit (RA) beroende på att orsak och sjukdomsmekanismer fortfarande är okända.

Inom den närmaste framtiden är det troligt att traditionella sjukdomsmodifierande antireumatiska medel (DMARD) ensamma eller i kombination - som t ex kombinationen metotrexat + sulfasalazin + hydroxyklorokin eller kombinationen ciklosporin + metotrexat - kommer att användas i stor omfattning.

Det finns också goda möjligheter för att immunmodulerande läkemedel som FK506, rapamycin eller leflunomid kommer att finna sin plats i behandlingen av patienter med reumatoid artrit. Intressanta är också nya syntetiska matrix metalloproteinashämmare (MMPI), som kan bromsa destruktionsprocessen i de inflammerade lederna. Exempel på sådana läkemedel är tetracyklin och minocyklin. Andra generationens MMP-hämmare är nu i utvecklingsstadiet. Mycket tyder på att dessa är mer effektiva än första generationens MMP-hämmare.

Man kan också räkna med att parenterala injektioner av biologiska agens som humaniserade monoklonala antikroppar, lösliga receptorer samt receptor IgG Fc-fusionsproteiner riktade mot proinflammatoriska cytokiner som interleukin-1 (IL-1) och tumörnekros faktor alfa (TNF-alfa) snart kommer att användas för att få uppblussande sjukdomstillstånd under kontroll. När sjukdomen är under kontroll behandlas den fortsättningsvis med traditionella DMARD tills nästa skov kommer och patienten kan få en ny injektion.

Rekombinant interleukin-1 receptorantagonist (IL-1ra) kan också injiceras parenteralt eller produceras lokalt efter transfektion av synovialceller med IL-1 ra-genen kopplad till en lämplig vektor.

Monoklonala antikroppar riktade mot olika ytstrukturer (s k CD-antigener) på T-lymfocyter används nu i många studier på RA-patienter. Resultaten är nedslående, eftersom man inte har observerat tillfredsställande terapeutisk effekt. Man har även sett att antalet T-lymfocyter med det aktuella CD-ytantigenet lång tid efter behandlingen är kraftigt reducerat. Det kan tänkas att man inom den närmaste framtiden kan utveckla humaniserade eller humana monoklonala antikroppar, som istället för att eliminera specifika T-lymfocyter gör dem toleranta för de etiologiska agens som förekommer vid reumatoid artrit.

Studieprotokoll för autolog stamcellstransplantation tas nu fram för patienter både med reumatoid artrit (RA) och juvenil reumatoid artrit (JRA) och även protokoll för allogen stamcellstransplantation vid RA har nyligen utarbetats. Även om enstaka fall antyder god effekt av stamcellstransplantationer, återstår det att se hur ofta sjukdomen återkommer och om de komplikationer patienterna får rättfärdigar denna behandlingsform.

Med den intensiva forskning som idag sker för att finna orsaken till reumatoid artrit är det troligt att vi inom en relativt snar framtid kan få en kausal behandlingsform av sjukdomen, t ex i form av vaccination eller peroral tolerans.

Antireumatiska läkemedel under graviditet

MONIKA ØSTENSEN

Aktiv reumatisk sjukdom kan förekomma under och efter graviditet och kräver terapeutiska ställningstaganden för moderns och barnets bästa. Till och med hos kvinnor i remission av reumatisk sjukdom under graviditeten förväntas - som regel några veckor till några månader efter förlossningen - en försämring av sjukdomen. Nödvändigheten av att behandla den reumatiska sjukdomen kommer då i konflikt med amningen.

Icke steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)

Idag finns inga hållpunkter för att användning av NSAID (acetylsalicylsyra, indometacin, naproxen, sulindak, ibuprofen, ketoprofen, piroxikam, diklofenak) i första trimestern av graviditeten ökar risken för missbildningar. Användning av diflunisal rekommenderas ej under graviditet, eftersom studier på människa saknas. Övriga NSAID kan ges under graviditet på sträng indikation och i lägsta effektiva dos. Biverkningar hos modern och fostret av NSAID beror på dess egenskaper att hämma prostaglandinsyntesen. Vid användning ända fram till förlossningen kan NSAID hämma reaktiviteten, öka risken för blödningar under och efter förlossningen och vara en risk för blödningar hos det nyfödda barnet. Efter graviditetsvecka 28 ökar risken för att NSAID förorsakar konstriktion av ductus arteriosus hos fostret. NSAID kan reducera njurfunktionen hos fostret med oliguri som följd. Biverkningar på både ductus arteriosus och njurfunktionen är reversibla inom 48 timmar efter seponering av NSAID. NSAID bör seponeras åtta till sex veckor före beräknad förlossning.

Kortikosteroider

Kortikosteroider är inte teratogena hos människa och kan om nödvändigt användas under hela graviditeten. Som regel skall lägsta effektiva dos användas, men vid livshotande komplikationer kan 1-2 mg/kg/dag ges. Högdos kortikosteroider ökar risken för preeklampsi och för tidig födsel. Amning kan tillåtas vid prednison- eller prednisolonbehandling och har ingen negativ effekt på barnet när dagsdosen är lika med eller lägre än 20 mg. Högre dos som 1-2 mg/kg/dag kan kortvarigt användas under amning om sjukdomsaktiviteten kräver det.

Sjukdomsmodifierande läkemedel (DMARD)

Litteraturen angående användning av sjukdomsmodifierande läkemedel under graviditet och amning är sparsam. Därför råder stor osäkerhet vad beträffar rekommendationer. Patienter som använder antimalariamedel, guldsalter, sulfasalazin, penicillamin eller ciklosporin behöver ej prevention profylaktiskt. Enstaka experter rekommenderar att penicillamin bör seponeras före en planerad graviditet. Om graviditet inträffar under behandling med antimalariamedel eller guldsalter föreligger inga skäl för att rekommendera abort. Vid konstaterad graviditet skall guldsalt seponeras, eftersom fosterskador vid fortsatt användning under graviditeten ej med säkerhet kan uteslutas. Antimalariamedel kan ges under graviditet på sträng indikation. Hydroxyklorokin bör vara förstahandsval. Sulfasalazin kan användas under hela graviditeten utan ökad risk för teratogenicitet.

Passage till bröstmjölk av antimalariamedel, myokrisin och salazopyrin har undersökts. Samtliga substanser kan påvisas i modersmjölk i låga koncentrationer. Passagen av penicillamin till modersmjölk är ej undersökt och läkemedlet är därför kontraindicerat vid amning. Salazopyrin kan användas av ammande mödrar, men försiktighet bör iakttas hos kvinnor som är "långsamma

acetylerare". Amerikanska Association of Pediatrics anser att behandling med guldsalter, antimalariamedel och salazopyrin är förenlig med amning. Ciklosporin kan påvisas i bröstmjolk, men effekten på det ammade barnet är okänd. Läkemedlet bör därför ej användas av ammande mödrar.

Cytostatika

Metotrexat (MTX)

MTX-behandling i första trimestern har en potentiell teratogen effekt och är dessutom abortframkallande. Det föreligger flera fallrapporter om kvinnor som använt lågdos MTX (7,5-15 mg/vecka) i tidig graviditet. Bland 15 sådana graviditeter föddes två barn med missbildningar typiska för MTX. Kvinnor som behandlas med låg veckodos MTX bör använda säker prevention om de är i fertil ålder. Patienter som har stått på MTX rekommenderas att vänta cirka tre månader efter avslutad behandling innan de försöker att bli gravida. Tidigare användning av MTX ökar ej risken för missbildningar hos barn vid senare graviditeter. MTX påvisas i mycket små mängder i bröstmjolk. Effekten av låga doser på spädbarn är emellertid okänd, varför amning avråds.

Klorambucil och cyklofosamid

De alkyliserande substanserna klorambucil och cyklofosamid är mutagena och teratogena. De är kontraindicerade både under graviditet och amning. Kvinnor skall använda säker prevention under cytostatikabehandling och bör vänta tre månader efter avslutad behandling innan de försöker att bli gravida.

Azatioprin

Azatioprin förefaller ej teratogent hos människa. På sträng indikation kan gravida behandlas med preparatet under hela graviditeten. Dosen bör ej överskrida 2 mg/kg/dag. Läkemedlets passage till bröstmjolk är dåligt undersökt, varför amning avråds.

Säkerhetsuppföljning vid läkemedelsbehandling under graviditet och amning

Standardiserade blod- och urinprover för de olika antireumatiska läkemedlen skall tas under graviditet och amning enligt vanliga rutiner.

Cytostatika till män

Cytostatikas effekt på mäns sädesceller är ej tillräckligt undersökt. Därför råder osäkerhet beträffande rekommendationer. Utifrån teoretiska överväganden och resultat från studier på djur avråds från graviditet så länge männen behandlas med cytostatika. Cytostatikabehandling bör avslutas tre månader innan graviditet planeras.

Läkemedelsbehandling av äldre patienter med reumatoid artrit

ANNE GLENNÅS

Reumatoid artrit (RA) hos äldre är en grupp heterogena sjukdomar med olikartade förlopp och prognos. Reumatoidfaktor negativ artrit som uppstår i högre ålder har sannolikt en god prognos. Hög ålder leder till ändringar i organfunktioner som påverkar läkemedlets farmakokinetik. Förändringar av distributionsvolym, plasmaproteinbindning, metabolisering i lever och i njurutsöndring är viktiga exempel på detta. Hög ålder är också associerad till comorbiditet och polyfarmaci med risk för läkemedelsinteraktioner. Alla dessa faktorer skall värderas i förhållande till varje äldre patient som skall behandlas för RA.

Icke steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)

NSAIDs farmakokinetik förändras hos äldre. NSAID interagerar med vanliga läkemedel som antikoagulantia, orala antidiabetika, diuretika, probenecid och även metotrexat. Flera stora studier har visat att hög ålder är en riskfaktor vid användningen av NSAID och innebär ökad morbiditet och mortalitet som speciellt är relaterad till ulcussjukdom och blödningar. Äldre personer är också mer utsatta för njurbiverkningar och biverkningar från CNS. Speciellt utsatta är patienter med hjärtsvikt, reducerad njur- eller leverfunktion, tidigare ulcussjukdom eller samtidig användning av kortikosteroider eller läkemedel med känd interaktion med NSAID.

Kortikosteroider

Studier avseende användningen av kortikosteroider hos äldre patienter med RA är mycket få. Det är sannolikt att äldre är mer utsatta för många av kortikoidernas biverkningar. Det gäller speciellt vid osteoporos, där kortikosteroidbehandling utöver ålder och RA är en riskfaktor. Kortikosteroider kan också predisponera för eller förvärra hypertension och diabetes, tillstånd som är vanliga hos äldre. Äldre utvecklar också lättare hudförändringar vid kortikosteroidbehandling.

Sjukdomsmodifierande läkemedel (DMARD)

Effekten och toxiciteten vid användning av DMARD har studerats hos äldre i begränsad omfattning. Det finns inga hållpunkter för att hög ålder är förenad med ändringar av läkemedlens effekt, men flera studier tyder på ökad toxicitet hos äldre. Risken för utveckling av klorokin/hydroxyklorokin-retinopati ökar troligen med åldern. Tilläggsas kan att äldre patienter är svårare att monitorera på grund av åldersbetingade ögonbottenförändringar. Det är visat att hög ålder är en riskfaktor för utveckling av ciklosporin-nefropati. Om detsamma gäller andra biverkningar av ciklosporin är ej studerat. Guldsaltpreparat är relativt väl studerade hos äldre. De flesta studier tyder på att varken aurotiomalat eller auranofin ger ökad biverkningsfrekvens. Det är emellertid värt att notera att samtliga allvarliga hematologiska och renala biverkningar som beskrivits vid behandling med aurotiomalat har förekommit hos de äldsta patienterna. Penicillamin till äldre är studerat i mycket begränsad omfattning. Ökad frekvens av hudutslag och smakförändringar har rapporterats. Sulfasalazin förefaller vara förenat med en ökad frekvens mindre allvarliga biverkningar som illamående och kräkningar vid behandling av äldre.

Cytostatika

Användningen av azatioprin har studerats hos ett fåtal äldre patienter med RA. Materialet är för litet för att kunna ge en konklusion. Inga studier av klorambucil och cyklofosfamid till äldre är

gjorda. Dessa läkemedel anses ej indicerade för behandling av ledmanifestationer vid RA hos äldre. De flesta studier av metotrexat till äldre har visat ökad toxicitet gällande hematologiska, gastrointestinala och pulmonella biverkningar. Detta kan förklaras av ändrade farmakokinetiska betingelser. Läkemedelsinteraktioner kan representera ett tilläggsproblem vid användning av metotrexat till äldre.

Farmakologisk behandling av juvenil kronisk artrit

GUDMUND MARHAUG

Juvenil kronisk artrit är en heterogen grupp kliniska tillstånd. Många försök har gjorts för att utarbeta rationella klassifikationskriterier. I denna text refererar begreppet juvenil kronisk artrit till EULAR-kriterierna. Undergruppsindelningen i oligoartikulär, polyartikulär och systemisk debut refererar till samma kriterier.

Terapivalet vid dessa tillstånd är en av pediaterns stora utmaningar. Patogenesen är oklar, de kliniska manifestationerna är varierande, tidig diagnos kan vara svår att ställa, förloppet är oförutsägbart, prognosen sällan känd, naturligt "outcome" varierar och behandlingen är mångfaldig och har ofta otillfredsställande effekt. Rapportering av incidens och prevalens för denna sjukdom har i högsta grad varit varierande, men i Skandinavien är incidensen antagligen mellan 10 och 20 nya fall/100 000 barn/år. Trots att detta klassar sjukdomen som ett av de vanligaste kroniska sjukdomstillstånden i barneåren har det varit mycket svårt att göra bra randomiserade kontrollerade kliniska studier för att kunna dra säkra slutsatser när det gäller effekt och biverkningar av farmakologisk intervention. De flesta studier har bristande statistisk "power", saknar kontrollgrupper och strikta inklusionskriterier samt har för korta uppföljningstider. Det finns ett uttalat behov av internationella multicenterstudier. Trenden i farmakologisk behandling av JCA går mot tidigt insättande av sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel. Få nya effektiva läkemedel har introducerats, men förnyad användning av gamla läkemedel har klart förbättrat prognosen för några undergrupper av JCA.

Generell behandling

Basen för behandling är alltså icke steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), men de flesta patienterna kommer förr eller senare att ha behov av mer potent antiinflammatorisk behandling som metotrexat eller sulfasalazin. Cytotoxiska eller andra experimentella läkemedel ges ofta då sjukdomen är invalidiserande eller livshotande. Kombinationsbehandling med flera läkemedel med dokumenterad antiinflammatorisk effekt används, men det har varit svårt att organisera och finansiera studier av kombinationsbehandling med "gamla" läkemedel.

NSAID

Initialt erhålls god respons hos mer än 50% av patienterna vid förstagångsbehandling med ett NSAID. De resterande 50% svarar på ett annat läkemedel i samma grupp. Ibuprofen eller naproxen är förstahandsval på grund av låg biverkningsfrekvens. Nackdelen med ibuprofen är doseringen tre gånger dagligen. Som antiinflammatoriskt läkemedel bör ett NSAID doseras högre än vid smärtstillande behandling och behandlingstiden bör vara mellan åtta och tolv veckor innan man klassar läkemedlet som otillfredsställande. Paracetamol kan användas som "räddningsläkemedel" vid smärta eller feber. Kombination av flera NSAID rekommenderas ej.

Glukokortikoider

Som peroral behandling är glukokortikoider alltså lämpliga i avvaktan på effekt av ett sjukdomsmodifierande läkemedel. Doser på 1,5 till 2 mg/kg/dygn ger alltid biverkningar inom loppet av en till två veckor och dosen bör alltid reduceras till minsta möjliga dos på morgonen varannan dag. Metylprednisolon i högre doser intravenöst som pulsbehandling skall användas vid livshotande komplikationer vid systemisk JCA. Intraartikulära steroider resulterar ofta i lång eller

eventuellt permanent remission i den aktuella leden och kan användas i alla leder som lätt låter sig behandlas. Utmärkta resultat av multipla injektioner utan biverkningar har rapporterats.

Metotrexat (MTX)

Doser på 10 mg/m²/vecka har dokumenterad effekt och låg biverkningsfrekvens. Oral absorption av högre doser är otillfredsställande och subkutan administration bör provas. Trenden går mot användning av högre doser om effekten är otillfredsställande och patienten är utan plågsamma biverkningar som såriga munslemhinnor och magsmärtor. Folinsyra 1 mg/dag har rapporterats kunna förhindra biverkningar utan att reducera den antiinflammatoriska effekten, men dokumentationen är dålig. Interaktion med NSAID kan vara förklaringen till illamående de dagar MTX intas. Kontroll av blodvärden och leverenzymmer samt urinkontroll skall göras varje månad, men värdet av denna uppföljning är ej dokumenterat.

Sulfasalazin

Läkemedlet har ännu ej studerats under standardiserade och kontrollerade former, men preliminära data visar att doser från 30 till 50 mg/kg/dag kan ha god effekt. Biverkningar är vanligare än vid MTX-behandling och preparatet bör betraktas som ett andrahandsval efter MTX.

Hydroxyklorokin

Hydroxyklorokin har tidigare haft en bred användning, men har i större studier endast visat sig vara något bättre än placebo och har därför tappat i popularitet. Doser på 5-7 mg/dygn upp till max 300 mg/dygn rekommenderas. Rutinmässiga ögonkontroller är nödvändiga.

Guldsalt och d-penicillamin

Det finns inga bra kontrollerade studier på barn. Oral guldbehandling anses ej ha något värde. Parenteralt guld är indicerat om annan farmakologisk behandling inte är tillfredsställande. Biverkningsfrekvensen är hög. Studier har visat att d-penicillamin endast är något bättre än placebo, och preparatet används nästan inte längre.

Intravenöst immunglobulin (IVIG)

IVIG har dokumenterats ha effekt på systemiska symtom vid JCA. En studie visar också effekt på polyartikulär ledsjukdom. Läkemedlet är indicerat till patienter med långvariga systemsymtom som ej kan kontrolleras med standardbehandling.

Immunsuppressiv behandling

Det föreligger en rad okontrollerade studier och andra rapporter på användningen av azatioprin, klorambucil, cyklofosamid och ciklosporin. Dessa läkemedel har en plats i den farmakologiska behandlingen av JCA, men bör reserveras för kliniker med speciell erfarenhet. Kontrollerade studier bör göras.