



Reumatoid Artrit – Klinisk Retningslinje

Dansk Reumatologisk Selskab, 2012

Indholdsfortegnelse

DEFINITION	3
KORT BESKRIVELSE OG ICD-10 KODE	3
FOREKOMST.....	3
ÆTIOLOGI	3
PATOGENESE	3
DIAGNOSE OG KLINISK PRÆSENTATION	4
SYMPTOMER.....	4
KLINISKE FUND	4
PARAKLINISKE FUND AF DIAGNOSTISK BETYDNING.....	5
DIFFERENTIALDIAGNOSER	5
DIAGNOSTISKE KRITERIER (TABEL 2)	5
PROGNOSTISKE FAKTORER	7
BEHANDLING	7
MEDIKAMENTELLE.....	7
<i>Tabletter</i>	10
<i>Parenteral behandling: Infusion og injektion</i>	12
NON MEDIKAMENTELLE.....	13
<i>Træningsterapi herunder fysioterapi</i>	13
<i>Kirurgi</i>	13
<i>Andre former for behandling</i>	14
<i>Information</i>	15
KONTROL OG VURDERING AF BEHANDLINGSEFFEKT	15
SYGDOMSAKTIVITET - BIOKEMI	15
DMARD-KONTROL – BIOKEMI, RØNTGEN, TB OG ANDRE LATENTE INFEKTIONER	15
PREDNISOLONKONTROL.....	16
OSTEOPOROSEUNDERSØGELSER.....	16
CARDIOVASKULÆRE UNDERSØGELSER – DANBIO ÅRSVISIT.....	16
LEDVÆSKEUNDERSØGELSER	17
RADIOLOGISKE UNDERSØGELSER	17
MR-SCANNING	17
ULTRALYDSUNDERSØGELSE	17
DANBIO	17
<i>Symptomer</i>	17
<i>Global assessment, patientens Visuel Analog Score (VAS)</i>	18
<i>Kliniske fund - antal ømme og hævede led - 68/66, 40 eller 28 led-undersøgelse</i>	18
<i>Parakliniske undersøgelser</i>	18
<i>Lægens samlede vurdering (global assessment)</i>	18
<i>Sammensatte mål</i>	18
REFERENCER	19
FLOW CHART	20
RELEVANTE HJEMMESIDER	20
KLINISKE DATABASER	20
FORFATTER(E) OG REDIGERINGSDATOER	21

Dansk Reumatologisk Selskabs Kliniske Retningslinje for Klassifikation, Diagnostik, Behandling og Monitorering af Reumatoid Artrit (RA)

Definition

Kort beskrivelse og ICD-10 kode

- DM00-DM99: muskuloskeletale sygdomme
- DM00-DM25: artropatier
 - DM05-DM14: polyarthritis
 - DM 050: Feltys syndrom
 - DM 059: seropositiv reumatoid arthritis
 - DM 060: seronegativ reumatoid arthritis
 - DM 069: reumatoid arthritis, uden specifikation
 - DM 123: arthritis palindromica

<http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>

Forekomst

Reumatoid artrit (RA) forekommer globalt men med geografisk og etnisk variation. I Danmark antages 0,7 % af befolkningen svarende til 35.000 at lide af RA. Der er ca. 1.600 nydiagnosticerede tilfælde hvert år, og 3 ud af 4 patienter er kvinde. Sygdommen kan debutere i alle aldre men typisk i 4. til 6. dekade. I Dansk Reumatologisk Database (Danbio) var der ultimo 2010 registreret 9.390 patienter med RA hvoraf 3.834 modtog biologisk behandling (<https://danbio-online.dk/formidling>).

Ætiologi

Miljøfaktorer synes at interagere med modtageligheds-gener og immunsystemet i patogenesen af en større delmængde af RA. Således synes tobak at være en væsentlig betydende miljøfaktor hos patienter med shared epitope, og udvikling af anti-citrullineret peptid antistof (ACPA) (1). Andre eksterne faktorer kan muligvis forstærke processen (f. eks. kul og silikat partikler i luft - minearbejdere/Caplan syndrom), og gingivalbakterier (dårlig tandhygiejne) eller opbremse processen (f. eks. små mængder alkohol). Citrullinering kan starte år før udvikling af klinisk manifest RA. Op til udvikling af sygdom synes der at ske en heterogenisering af ACPA mod et stigende antal peptider, en proces der går forud for udvikling af histologisk verificerbar synovit i leddene.

Patogenese

RA er en kronisk, autoimmun, inflammatorisk sygdom med perifer og symmetrisk ledaffektion samt eventuelt ekstraartikulære manifestationer. Kronisk synovit i ledslimhinde, seneskeder og bursae er karakteristisk. Inflammationen anses for at være hovedårsagen til brusk- og knogledestruktion i leddet. Sekundær antistofudvikling mod ex. citrullineret collagen type II kan muligvis spille en rolle. Synovialis er præget af hyperplasi og hypertrofi med villøs fortykkelse og pannusdannelse med indvækst samt nedbrydning af brusk og knogler.

De cellulære immunreaktioner er komplekse i synovialis, lymfeknuder og kredsløb. Histologisk er synovialmembranen domineret af T- og B-lymfocytter, monocytter/makrofager og enkelte mastceller fra cirkulationen, lokalt prolifererende fibroblaster og synoviocytter samt endotelcelleproliferation med nydannelse af blodkar. Disse forandringer ændrer sig ikke væsentligt under udviklingen af sygdomme. Neutrofilocytter findes hovedsageligt i synovialvæsken. Matrixnedbrydende enzymer findes i høj koncentration i synovialis og synovialvæske.

Cytokiner og kemokiner: Makrofagderiverede cytokiner som TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8 m.fl. dominerer i synovialis og ledvæske. T-lymfocyt-deriverede cytokiner som INF-gamma, IL-2 og IL-4 findes kun i sparsomme mængder. TNF-alfa stimulerer direkte og indirekte til produktion af andre cytokiner, herunder IL-1-alfa, IL-1-beta, IL-6 og IL-8. Det bevirker vævsnedbrydning i leddet, bl.a. via kollagenaseproduktion i synoviale fibroblaster og kondrocytter, osteoklastaktivering og kemotaksi af neutrofile granulocytter. Kemokinerne og deres receptorer, fx MCP-1/CCR-2 og CCL-19/CCR-7-systemerne, har betydning for leukocyternes migration ind i leddet og deres distribution i synovialis.

Autoantistoffer af IgM-, IgA- og IgG-type med specificitet for Fc-delen af IgG (IgM-RF) findes hos de fleste patienter, ca. 35 % ved sygdommens start og ca. 80 % under sygdommens forløb. ACPA findes med en lignende hyppighed, og er vist at have højere specificitet for RA. Høj titer af både reumafaktorer og ACPA er associeret til dårlig prognostisk forløb og ekstraartikulære manifestationer (2). Immunkomplekser aflejres i en række væv ved RA og bidrager via komplementaktivering til den inflammatoriske proces.

Arakidonsyremetabolitter, oxygen-deriverede frie radikaler, neuropeptider m.fl. er også involveret i inflammationen.

Diagnose og klinisk præsentation

Symptomer

RA er i den karakteristiske form en kronisk polyartikulær, symmetrisk artrit, især involverende hånd- og fingerled evt. med ekstraartikulære manifestationer. Artrit (hvorved forstås klinisk synovitis påvist af læge) er et obligat symptom og klinisk fund. Debuten kan være akut med polyartrit, ekstraartikulære manifestationer samt almensymptomer (feber, væggtab, træthed); men er oftere mere snigende fra oligo- til polyartikulær. Hos 5-10 % ses et initialt palindromisk forløb.

Kliniske fund

Karakteristisk findes symmetrisk polyartrit med ledhævelse, palpationsømhed og bevægeindskrænkning i afficerede ledregioner. Sequelae til artrit ses i form af leddestruktion, fejlstillinger, bevægeindskrænkninger og dermed tab af normal ledfunktion. Ekstraartikulære manifestationer involverer sener, bursae, hud, serøse hinder, lungeparenkym, lymfatisk væv, øjne, perifere nerver, eksokrine kirtler, kar, hjerte og perifert blod (Tabel 1).

Tabel 1: Ekstraartikulære kliniske fund ved RA

Ekstraartikulær synovitis	Bursit, tenosynovit
Knogler	Sekundær osteoporose (sygdomsaktivitet og/eller steroid)
Hud	Noduli rheumatici, kutan vaskulitis (palpabel purpura, finger- og tåinfarkter med gangræn, kroniske kurale ulcerationer)
Serøse hinder	Pleuritis, pericarditis
Lunger	Interstitiel pneumonitis og fibrose ved langvarig sygdom. Noduli. Pulmonal hypertension
Lymfatisk væv/knoglemarv	Lymfeglandelsvulst (især regionalt i forb. med aktiv synovitis), splenomegali, Feltys syndrom. Let normokrom-normocytær anæmi korreleret med SR og sygdomsaktivitet. Trombocytose som udtryk for sygdomsaktivitet
Øjne	Episcleritis, scleritis (noduli), keratoconjunctivitis sicca

Perifere nerver	Kompressionsneuropati (karpaltunnelsyndrom). Symmetrisk, perifer sensorisk neuropati. Mononeuritis multiplex
Eksokrine kirtler	Sekundært Sjögrens syndrom
Kar	Arteriosclerose. Leukocytoklastisk vaskulitis, endarteriitis obliterans, nekrotiserende vaskulitis
Hjerte	Pericarditis (constrictio cordis). Klapforandringer (noduli), blok.
Nyre	Sekundær til behandling. Meget sjældent amyloidose
Almene symptomer	Feber, vægttab, træthed, muskelssvaghed, morgenstivhed i og omkring led. Øget tendens til infektioner (sygdoms afhængig eller i forb. med behandlingen).
Cancer	Let øget risiko, specielt lymfom – og er korreleret med sygdommens sværhedsgrad.

Parakliniske fund af diagnostisk betydning

Blodprøve for IgM-RF og ACPA rekvireres ved mistanke om RA. IgM-RF og ACPA indgår i klassifikationskriterierne for RA og har i høj koncentration tillige prognostisk værdi for et erosivt forløb. Reumafaktorer er autoantistoffer rettet mod Fc-fragmentet på immunglobulin-G-molekylet. Antistofferne kan være både af IgM-, IgA-, IgG- og IgE-type. Findes positiv hos 5% af normale raske og op til 80% af RA-patienter. Serokonversion fra negativ til positiv kan forekomme ved tidlig RA og berettiger gentagelse af reumafaktorbestemmelse og ACPA. ACPA er mere specifik for RA end IgM-RF mens sensitiviteten ikke er sikkert forskellig fra reumafaktorer mht. at stille diagnosen.

AP-røntgen af hænder, håndled og PA røntgen af forfædder mhp. erosioner eller ledspalteafsmalning samt evt. differentialdiagnostiske fund. Radiografiske fund indgår i 2010 ACR/EULAR klassifikationskriterier (3) idet diagnosen RA regnes for sikker ved påvisning af erosioner/usurer.

I differentialdiagnostisk øjemed kan andre analyser afhængig af klinik og anamnese komme på tale, eks. Parvo-B19 IgM/IgG ved sygdomsvarighed mindre end 3 måneder, analyse af ledvæske for krystalartrit, genotypning for HLA-B27 ved mistanke om seronegativ spondylartrit, dermatologisk konsultation med eventuel hudbiopsi ved mistanke om psoriasisartrit. Hos den ældre patient kan polymyalgi/kæmpecellearteritis med perifer ledinvolvering forveksles med RA men vil typisk være seronegativ. Osteoartrose i småled på hænder kan forveksles med RA men ligeledes være seronegativ.

Differentialdiagnoser

Som led i den diagnostisk afklaring skal anden forklaring på ledmanifestationer udelukkes. Grænsen mellem anden sygdom og komorbiditet er aktuelt ikke afklaret. Eksempler er afgrænsning overfor osteoartrose med MCP- og PIP-leds engagement, artrit med psoriasis, reaktiv artrit, spondylartrit, krystalartrit, polymyalgi med artrit og fibromyalgi/kroniske smertesyndromer med ledrelaterede klager. Ved artrit af mindre end 3 måneders varighed er parvo-B19 infektion en mulighed.

Diagnostiske kriterier (Tabel 2)

DRS anbefaler brug af ACR/EULAR 2010 klassifikationskriterier for RA (3). Ifølge disse forudsætter diagnosen RA at en læge har observeret mindst et hævet led, og at ledhævelsen ikke bedre kan forklares ved anden sygdom.

Klassifikationsmodellen baseres herudover på fire domæner som hver især vægtes og tildeles diagnostiske points (Tabel 2):

1. ledengagement: 0-5 points
2. serologi: 0-3 points
3. fasereaktanter: 0-1 points
4. sygdomsvarighed: 0-1 points

Patienten som kumulativt tildeles mindst 6 point og ikke har tegn til anden sygdom der forklarer tilstanden, opfylder klassifikationskriterier for RA.

Ledengagement

Aktuel eller tidligere ledengagement. Klinisk ledhævelse, klinisk ledømhed og/eller synovitis påvist ved ultralyd og/eller MR-undersøgelse tæller i opregningen af involverede led:

- et stort led: 0 point
- 2 – 10 store led: 1 point
- 1 – 3 små led: 2 point
- 3-10 små led: 3 point
- >10 led (mindst et lille led): 5 point

- DIP, CMC1, MTP1 regnes ikke med
- små led: MCPs, PIPs, MTP 2-5, IP1 og håndled
- store led: skuldre, albuer, hofter, knæ, ankler

Serologi

- IgM-RF og ACPA under øvre normalgrænse: 0 point
- IgM-RF eller ACPA forhøjet: 2 point
- IgM-RF eller ACPA forhøjet mindst 3 gange øvre normalgrænse: 3 point

Fasereaktanter

- SR og CRP normal: 0 point
- SR eller CRP forhøjet (over øvre normalgrænse): 1 point

Symptomvarighed

patientangivet ledengagement i fortsat afficeret led

- mindre end 6 uger: 0 point
- mere end 6 uger: 1 point

Patienter som tidligere har opfyldt ACR-1987 kriterier har fortsat diagnosen RA.

ACR 87 kriterierne (4) er:

- Morgenstivhed mere end 60 minutter
- Ledhævelse i mindst 3 af 14 ledområder
- Ledhævelse i håndens led
- Symmetrisk ledhævelse
- Noduli rheumatici
- Gigtfaktorer (IgM-RF) i blod
- Røntgen forandringer i hænder

Diagnosen leddegigt (ACR-87) forudsætter 4 af 7 kriterier opfyldes, heraf de første 4 gennem mere end 6 uger

Prognostiske faktorer

Følgende karakteristika ved sygdomsdebut er fundet relateret til en dårlig prognose: klinisk høj sygdomsaktivitet (inflammatorisk byrde, synovit i mange led), tidlig erosiv sygdom, forekomst af IgM-RF og/eller ACPA i serum i høj koncentration, knoglemarvsødem påvist ved MR-skanning – patienter som ikke besidder nogle af disse karakteristika har en god prognose (2).

Behandling

Medikamentelle

DRS algoritme for behandling af RA: Formålet med den farmakologiske behandling af RA er at opnå tidlig, komplet og vedvarende sygdomsmodifikation med et minimum af medicinbivirkninger og en i øvrigt rationel udnyttelse af sundhedsressourcer. Gennem sygdomsmodifikation lindres patientens gener og udvikling af strukturel ledske bremser op, hvorved kronicitet og invaliditet forebygges. En række omstændigheder har vist sig af særlig betydning for at opnå optimal sygdomsmodifikation gennem farmakologisk behandling af RA:

- 1) Patienter som følges og behandles af reumatologer har et gunstigere sygdomsforløb end patienter som ikke er tilknyttet reumatolog (5)
- 2) Tidlig diagnostik er dokumenteret vigtig for et langsigtet godt behandlingsrespons (6)
- 3) En tidligt iværksat behandling optimerer prognosen (7)
- 4) En farmakologisk behandlingsplan som følger regelsæt (algoritmer) for præparatvalg og -skift, og løbende monitorerer behandlingsrespons i forhold til et konkret behandlingsmål (target = remission eller lav sygdomsaktivitet) medfører en bedre prognose end en behandlingsplan uden disse elementer (8)
- 5) En organisation der sikrer hurtig diagnostik og behandlingskorrektio n er afgørende for udkommet

På baggrund af ovenstående fakta anbefaler DRS følgende:

1. Patienter med mistænkt eller etableret RA skal altid henvises til reumatolog mhp. verifikation af diagnosen og behandling herfor. Ved tidlig og ubehandlet RA (artrit <2år) bør henvisning til reumatologisk vurdering ikke forsinkes mere end 2 uger
2. Sygdomsmodificerende behandling indledes så snart den kliniske diagnose er sikret eller overvejende sandsynlig
3. Behandlingsmålet er varig klinisk og radiologisk remission (se nedenfor)
4. Alle patienter med RA behandles og monitoreres i henhold til den af DRS anbefalede algoritme for farmakologisk intervention ved RA (se nedenfor)
5. Ovenstående aktiviteter dokumenteres for alle patienter i den kliniske kvalitetsdatabase DANBIO

DRS's målsætning for farmakologisk intervention ved RA: DRS definerer optimal sygdomsmodifikation som "remission", hvorved forstås dokumenteret og varigt fravær af ethvert symptom eller tegn på aktiv sygdom. Remission kan, med en række forbehold, dokumenteres ved et sygdomsforløb hvor DAS28-crp score (9) er stabilt meget lav: <2,6. Alternativt vælges SDAI \leq 3,3 (10) eller at alle følgende er mindre eller lig 1 (11): Hævede led (ud af 28), ømme led (ud af 28), CRP (mg/dl) og PtGH (0-10). Begrebet remission indebærer desuden altid, at sygdommen forløber radiologisk enten non-erosivt (ingen påviselige erosioner) eller non-progressivt (ingen nyttilkomne erosioner under den behandling som evalueres). En ikke ubetydelig andel af RA-patienter opnår, trods en ihærdig behandlingsindsats, aldrig varig remission. For disse patienter vil et forløb med stabil lav sygdomsaktivitet (DAS28-crp <3,2) repræsentere et realistisk behandlingsmål under forudsætning af, at der ikke udvikles nye radiologiske skader. DAS28-crp score indgår således som en central parameter i monitoreringen af den farmakologiske intervention ved RA. DRS henleder i denne forbindelse opmærksomheden på, at DAS28-crp score hverken er et eksakt eller udtømmende mål for

sygdomsprocesserne ved RA. DAS28-crp score korrigerer således ikke for følgende forhold som kan føre til fejlfortolkning (såvel over- som underestimat af sygdomsaktivitet):

- Synovit i fødder og fodled indgår ikke i 28-ledscore (sygdomsaktivitet underestimeres)
- Kronisk ledske med leddeformitet og dysfunktion af støtteapparatet kan ledsages af noninflammatoriske/mekaniske smerter (sygdomsaktivitet overestimeres)
- Ledlinjeøjmheden vægtes i formlen for DAS28-crp dobbelt så højt som palpabel synovit af samme led (risiko for overestimering af sygdomsaktivitet)
- Patienter med comorbiditet (kroniske smertesyndromer, fibromyalgi, depression/stress, osteoartrose, den medicinske patient med multiple kroniske lidelser mm.) har formentlig non-inflammatoriske smerter og en stor egenvurderet sygdomsbyrde som medfører overestimering af sygdomsaktivitet
- Spørgeskemadelen af DAS28-crp score er ikke oversat til etniske patienters modersmål (usikkert estimat)

DRS har vurderet, at DAS28-crp score indtil videre repræsenterer det mest optimale indeks for sygdomsaktivitet, når dette i øvrigt sammenholdes med radiologiske fund og ovenstående forbehold iagttages.

DRS anbefaler, at kliniske beslutninger som vedrører farmakologisk behandling i almindelighed, og biologisk medicin i særdeleshed, træffes ud fra en samlet vurdering af følgende forhold:

1. DAS28-crp score
2. Ekstraartikulær sygdom
3. Comorbiditet
4. Radiologiske fund
5. Tilstedeværelse af risikomarkører for dårlig prognose: IgM-RF/anti-CCP, særligt i høj titer, tidlig erosiv sygdom, MR-knoglemarvsødem, meget høj klinisk sygdomsaktivitet (12)
6. Respons på hidtil given behandling – patientens behandlingserfaring
7. Ekspertvurdering (specialist i reumatologi) af sygdomsaktivitet (konferencebeslutning ved biologisk medicin): der foretages en vurdering af, om patienten har aktiv (inflammatorisk), pågående artikulær og/eller ekstraartikulær sygdom som er potentielt reversibel og derfor kan forventes at respondere på den tiltænkte immundæmpende farmakologiske behandling

DRS's behandlingsalgoritme for farmakologisk intervention ved RA: behandlingsalgoritmen (se figur 1) indeholder følgende elementer:

1. behandlingsmål (alle skal være opfyldte):
 - a. Optimalt stabil klinisk (DAS28-crp $<$ 2,6) og radiologisk remission eller mindre optimalt lav sygdomsaktivitet (DAS28-crp $<$ 3,2) og radiologisk remission
 - b. Et non-progressivt radiologisk forløb
 - c. Et forbrug af glukokortikoid p.o./i.a./i.m. ækvipotent med højst 7,5 mg oral prednisolon/døgn begrænset til kortere perioder betragtes som ansvarligt. Et højere forbrug er ofte udtryk for behandlingssvigt med DMARDs, evt. fysisk/psykisk afhængighed af kontinuerligt glukokortikoid, og øger risikoen for udvikling af osteoporose og anden komorbiditet (se desuden afsnit om glukokortikoidbehandling)
2. Behandlingsskift: Tilstræbt vedligeholdesdosis med DMARD bør nås inden 2 måneder. Er ovenstående behandlingsmål ikke opnået efter 3-4 måneders behandling, bør behandlingen revurderes og skiftes til eller suppleres med en anden behandling. Maksimal klinisk effekt af biologiske og non-biologiske DMARDs kan ud fra farmakokinetiske og –dynamiske studier først forventes indtrådt efter 3-4 (for plaquenil dog 6 mdr.) måneders behandling. For glukokortikoider indtræder fuld effekt dog tidligere. Ved svære bivirkninger eller intolerans kan en behandling opgives tidligere end ved 3 måneder.

3. Seponeringsregler ved remission: i fravær af et robust evidensgrundlag må regelsæt for dosisreduktion og seponering af DMARDs ved opnået remission opfattes som pragmatiske. DRS vurderer at:
 - a. Seponering af farmaka bør afvikles i en prioriteret rækkefølge: kontinuerligt administreret glukokortikoid seponeres før biologisk DMARD som seponeres før non-biologisk DMARD
 - b. Biologisk DMARD kan seponeres hvis dette forudgås af stabil klinisk remission (ekspertvurdering) i mindst 12 måneder hos en patient som ikke har et kontinuerligt forbrug af glukokortikoid – seponering kan evt. forudgås af dosisreduktion
 - c. Non-biologisk DMARD kan seponeres med de samme forudsætninger som for biologisk DMARD givet patienten ikke samtidig er i biologisk og/eller kontinuerlig glukokortikoid behandling
 - d. Relevans og gennemførlighed af seponering afvejes i forhold til, hvor vanskeligt det evt. har været at bringe patienten i remission
4. Monitorering: den samlede behandlingsindsats monitoreres løbende og struktureret efter følgende principper:
 - a. DAS28-crp score på ordinationstidspunktet (baseline) og efter 3-4 måneder ved forventet fuld effekt (follow-up ved steady-state) af DMARD. Imellem disse tidspunkter kan monitoreres hver 4.-8. uge mhp. evt. at supplere behandlingen med ad hoc glukokortikoid p.o./i.a./i.m. (se afsnit om glukokortikoid). Behandlingsskift til ny DMARD repræsenterer ny baseline og udløser hyppige kontroller jævnt overfor. Når behandlingsmålet er dokumenteret stabilt til stede, kan monitoreringsbesøg med DAS28-crp score planlægges til hver 6. måned. Såfremt der træffes beslutning om at seponere DMARD pga. remission, graviditet, comorbiditet eller andre omstændigheder, bør patienten efterfølgende monitoreres tæt
 - b. Røntgenstatus af hænder og håndled (1 AP-projektion), forfodder (1-PA projektion) til tiden 0, 12 og 24 mdr. ved tidlig RA, herefter ordineres rgt. undersøgelser individuelt, dog ved overvejelse om og 1 år efter behandlingsskift. Anamnesticke og objektive ledproblemer kan begrunde yderligere billeddiagnostik
 - c. Dokumentation af medicincompliance: hyppig gennemgang med patienten af ordineret og faktisk indtaget medicin anbefales. Medicinregnskab for biologiske lægemidler er obligatorisk.
 - d. Ovenstående dokumenteres i DANBIO

DRS anbefaler brug af følgende farmaka ved behandling af RA:

Non-biologiske DMARDs: methotrexat p.o./parenteralt, sulfasalazin, klorokinderivater, leflunomid.

Glukokortikoider: systemisk og lokal behandling.

Biologiske DMARDs: infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab, tocilizumab, rituximab, abatacept.

Azathioprin, guldsalte, ciclosporin, penicillamin og cyclophosphamid finder sparsom anvendelse og som regel kun ved svigt/intolerans overfor ovennævnte biologiske og non-biologiske farmaka. Kan ikke generelt anbefales pga. ugunstigt forhold mellem dokumenteret effekt og toksicitet.

Der er ikke i tilstrækkeligt omfang gennemført direkte, randomiserede, dobbeltblindede sammenlignende (head-to-head) studier af biologiske DMARDs mht. effekt, toksicitet og præparatoverlevelse, og indirekte studier baseret på Cochrane meta-analyse og post-marketing kliniske databaseopgørelser tillader ikke en generel favorisering af et biologisk DMARD frem for et andet. Danske Regioner har som opfølgning på aftale med regeringen besluttet at gennemføre en faglig og sundhedsøkonomisk vurdering, prioritering og

behandlingsvejledning for anvendelse af biologiske DMARDs indenfor reumatologien. I denne sammenhæng har Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin pr. 7. maj 2012 offentliggjort en behandlingsvejledning og et baggrundsnotat omhandlende behandlingsindikationen RA (www.regioner.dk/Sundhed/medicin.aspx). DRS anbefaler, i overensstemmelse med behandlingsvejledningen fra RADS, at biologisk behandling indledes med et TNF-alfa hæmmende lægemiddel, idet størst erfaringsgrundlag haves for dette behandlingsprincip. Pga. en mulig accelereret cancerudvikling undlades som hovedregel biologisk behandling til patienter med tidligere eller aktuel malign lidelse, dette forbehold gælder dog ikke for Rituximab. Steady-state for biologisk behandling kan forventes efter 3-4 mdr.

Ovenstående farmaka kan anvendes som følger:

- Som monoterapi
- som kombination af 2 eller 3 non-biologiske DMARDs
- som kombinationen af et biologisk og et non-biologisk DMARD (fortrinsvis MTX) – ved intolerans-/kontraindikation for MTX kan biologisk DMARD gives sammen med sulfasalazin eller leflunomid
- Biologiske præparater kombineres ikke og kombinationen af et biologisk DMARD med 2 eller flere non-biologisk DMARD anbefales ikke
- Temporær behandling med glukokortikoid kan og bør med fordel supplere ovenstående ved moderat og høj sygdomsaktivitet

Alle patienter med aktiv sygdom bør tilbydes farmakologisk sygdoms-modifikation, hvor methotrexat repræsenterer basisbehandlingen. Methotrexat anvendes primært som monoterapi men kan kombineres med andre non-biologiske og biologiske DMARDs. Såfremt behandlingsmålet ikke opnås med non-biologisk behandling sekventielt eller i kombination suppleres eller erstattes behandlingen med et biologisk DMARD. Intraartikulært administreret glukokortikoid kan gives ved ledhævelse ved behandlingsstart og i senere faser i de enkelte led idet der injiceres højst 4 ml Diprospan/Depomedrol/Lederspan fordelt på ikke flere end 4 led pr. besøg. Afhængig af det enkelte leds anatomi injiceres et volumen mellem 0,1 og 2 ml. Perorale og i.m. glukokortikoider kan benyttes som adjuvans ved moderat og høj sygdomsaktivitet med mange afficere led og især indtil steady-state med fuld effekt af DMARDs kan forventes indtrådt. Den optimale brug af glukokortikoid mht. administrationsvej (i.a./i.m./p.o.), dosis og varighed kendes ikke ligesom højeste sikre kontinuerte dosis i forhold til udvikling af osteoporose og anden komorbiditet ikke kendes. Et forbrug af glukokortikoid ækvipotent med 7,5mg Prednisolon/døgn over få måneder, men ikke år, betragtes som forsvarligt.

Som supplerende smertebehandling:

Paracetamol: kan anvendes p.n.

NSAID: laveste dosis og varighed (Ibuprofen) – er et non-DMARD, altid PPI ved GI-risici

Der er ringe evidens for bedre effekt af opioider i forhold til svage analgetica, hvorfor disse generelt ikke anbefales.

Tabletter

Methotrexat (MTX):

MTX foretrækkes, i fravær af kontraindikationer, som det initiale non-biologiske DMARD til alle patienter med aktiv, behandlingskrævende RA. Methotrexat som monoterapi er i komparative studier fundet ligeværdigt med eller bedre end andre non-biologiske DMARDs både hvad angår effekt og tolerans (13). Methotrexat har en synergieffekt i kombination med andre non-biologiske og biologiske DMARDs. For flere biologiske DMARDs gælder, at indikationen er betinget af samtidig behandling med methotrexat.

Initial dosis 15(10)mg/uge p.o. som over 4(8) uger øges til højeste tolererede dosis, optimalt 25(30)mg/uge i kombination med 5-10 mg folinsyre/uge som tages mindst 24 timer forskudt fra MTX-indtag – værdier anført i parentes angiver mulige afvigelser i startdosis, titreringshastighed og slutdosis hos pt. med forventet nedsat tolerance for MTX pga. meget høj alder, lav vægt, polyfarmaci. Det er usikkert, om skift fra oral til parenteral administration medfører større effekt og/eller mindre toksicitet (13). Ved oral intolerans (emesis) kan parenteral administration dog afprøves, især hvis der er observeret begyndende effekt af oral behandling. Skift fra oral til parenteral administration af MTX bør ikke forsinke behandlingen unødigt, hvorfor denne tilstræbes evalueret senest efter 4 måneder. Maksimal effekt indtræder efter 2-4 måneder.

Sulfasalazin (SSZ)

Anvendes som enterotabletter i monoterapi eller i kombination med andre DMARDs. Startdosis er 500 mg x 2 som over 1-2 uger øges til 1000 mg x 2(3). Maksimal effekt indtræder efter 2-4 måneder.

Leflunomid (LFN)

Anvendes som monoterapi eller i kombination med methotrexat og biologiske DMARDs. Induktionsbehandling med 100 mg x 1 i 3 dage efterfulgt af 10-20/mg dagligt. Særlig agtpågivenhed ved forudbestående lever-påvirkning/-sygdom, alkoholindtag og anvendelse af anden potentiel hepato- og hæmato-toksisk behandling. Maksimal effekt indtræder efter 2-4 måneder forudsat der er benyttet induktionsdosis. Kombinationsbehandling med methotrexat og leflunomid bør kun varetages i afdelinger med særlig kendskab og erfaring til en sådan kombination. Ved alvorlige bivirkninger (eller graviditetsønske) kan anvendes særlig udvaskningsprocedure. Kontrol af laboratorieværdier er påkrævet hver 2. uge i 6 måneder, herefter hver 4-8. uge. Kontrol af blodtryk før og under behandling med LFN er obligatorisk. En velbehandlet hypertensiv tilstand kontraindicerer ikke behandling med LFN.

Klorokinderivater (HCQ)

Anvendes mest i kombination med andre DMARDs men kan benyttes som monoterapi ved mild non-erosiv sygdom. Det vides ikke, om klorokinderivater evt. bremser udviklingen af erosioner. Doseres med 200-400 mg x 1. Maksimal effekt efter 6-9 mdr. Øjenlægekontrol ved behandlingsstart, herefter hver 5. år hos lavrisikopatient, dog hvert 2. år ved alder over 65 år. Ved højriskopatient kontrolleres årligt (14).

Guldsalte

Kan anvendes parenteralt (se dog forbehold ovenfor) som monoterapi. Efter prøvedosis på 10 mg i.m. øges dosis til max 50 mg/uge. Ved respons forlænges intervallerne op til 8 uger. Effekt vurderes efter 4 mdr. Ved respons og efter kumuleret dosis 1000 mg overvejes seponering.

Kombinationsterapi med 2 eller 3 non-biologiske DMARDs

Det fulde behandlingspotentiale ved at kombinere 2 eller 3 non-biologiske DMARDs med/uden glukokortikoid kendes ikke. Non-biologiske DMARDs kan kombineres som en initial behandling eller indgå som option i et step-up eller step-down regime. O'Dell fandt i et klinisk randomiseret dobbeltblindt studie triple-terapi med MTX+SSZ+HCQ bedre end hver af kombinationerne MTX+SSZ eller MTX+HCQ (15). I det såkaldte "TEAR-study" medførte initial triple-terapi med MTX+SSZ+HCQ et bedre tidligt klinisk respons end step-up terapi med MTX efterfulgt af MTX+SSZ+HCQ, forskellen var dog udlignet efter 2 år (16). I det svenske SWE-FOT studie opnåede 25% af patienterne et EULAR-respons ved at skifte fra mono-MTX til triple MTX+SSZ+HCQ (17). Andre kombinationer af non-biologiske DMARDs end de her nævnte er fundet bedre end monoterapi. Der er ikke international konsensus vedrørende brug af non-biologisk kombinationsbehandling; således anviser ACR detaljerede retningslinjer for brug af non-biologiske DMARDs i kombination, hvorimod EULAR er væsentlig mere restriktive med at anbefale kombinationsbehandling. DRS rekommanderer, at biologisk behandling som grundregel bør forudgås af non-biologisk behandling med mindst 2 DMARDs i højeste tålte dosis sekventielt eller i kombination. I tilfælde af vedvarende moderat/høj sygdomsaktivitet >6måneder under behandling med mindst 2 non-biologiske DMARDs suppleres med biologisk behandling. Principper for kombinationsbehandling er følgende:

- Oral MTX er basisbehandling og indgår, hvis tolereret, oftest i en non-biologisk kombinationsbehandling
- Kombinationsbehandling kan afprøves ved svigt af non-biologisk monoterapi (fortrinsvis MTX). Hos den behandlingsnaive patient med høj sygdomsaktivitet og eventuelle øvrige dårlige prognosemarkører kan kombinationsterapi med non-biologiske DMARDs vælges som initial behandling.
- Kan desuden anvendes når biologisk behandling er kontraindiceret
- Der er evidens for at følgende kombinationer kan være mere effektive end MTX-monoterapi:
 - MTX/SSZ/HCQ; MTX/HCQ; MTX/LFN; (MTX/CyA)

Parenteral behandling: Infusion og injektion

Følgende lægemidler er angivet i ikke-prioriteret rækkefølge. Indikation og dosering for de enkelte lægemidler er anført i henhold til RADS behandlingsvejledning for RA:

www.regioner.dk/Sundhed/medicin.aspx. Der henvises i øvrigt til pro.medicin.dk og www.ema.europa.eu/.

Generelt: behandlingens effekt vurderes efter 3-4 måneder. Ved primært behandlingssvigt (manglende initialt klinisk respons) seponeres behandlingen. Ved sekundært behandlingssvigt (klinisk respons efterfulgt af aftagende effekt) seponeres behandlingen, dog kan for infliximab afprøves dosistitrering.

Infliximab

Anvendes i kombination med methotrexat efter svigt af non-biologisk DMARD. Kan dog ved aktiv, alvorlig og progressiv sygdom gives uden forudgående behandling med andet DMARD. Doseres i henhold til RADS med 3 mg/kg legemsvægt uge 0 og 2; 4,5 mg/kg uge 6; 6 mg/kg uge 12 og 20; herefter med 6 mg/kg legemsvægt hver 8. uge.

Tocilizumab

Anvendes i kombination med methotrexat efter svigt af anden biologisk eller non-biologisk DMARD. Kan anvendes som monoterapi ved intolerans overfor methotrexat. Doseres med 8 mg/kg, dog max. 800 mg pr. infusion, og infunderes i.v. hver 4. uge.

Rituximab

Anvendes i kombination med methotrexat og efter svigt af DMARD inklusive en TNF-alfa hæmmer. Doseres med 1.000 mg i.v. dag 1 og 15. Virkningsvarighed 4-8 mdr. hvorefter behandlingen må gentages, vurdering af behov for ny infusion anbefales derfor senest efter 24 uger. Kan anvendes til patienter med tidligere malign sygdom. Ved infusion gives præmedicin med glukokortikoid, antihistamin og paracetamol.

Abatacept

Anvendes i kombination med methotrexat hvor anden behandling med non-biologisk eller TNF-alfa hæmmer har haft utilstrækkelig effekt eller har medført uacceptable bivirkninger. Doseres efter vægt (< 60kg 500 mg, 60-100kg 750 mg, >100kg 1.000mg) og gives i.v. til tiden 0, 2 og 4 uger, herefter hver 4. uge.

Adalimumab

Anvendes i kombination med methotrexat efter svigt af non-biologisk behandling incl. methotrexat. Kan dog ved aktiv, alvorlig og progressiv sygdom gives uden forudgående behandling med andet DMARD. Kan anvendes som monoterapi. Doseres med 40 mg s.c. hver 14. dag.

Etanercept

Anvendes i kombination med methotrexat efter svigt af non-biologisk behandling. Kan dog ved aktiv, alvorlig og progressiv sygdom gives uden forudgående behandling med andet DMARD. Kan anvendes som monoterapi. Doseres med 50 mg x 1/uge, evt. 25 mg x 2/uge.

Golimumab

Anvendes i kombination med methotrexat efter svigt af non-biologisk behandling incl. methotrexat i doseringen 50 mg subcutant hver måned. Kan anvendes som monoterapi. Der henvises for dette lægemiddel særskilt til RADS.

Certolizumab

Anvendes i kombination med methotrexat efter svigt af non-biologisk behandling incl. methotrexat. Kan gives som monoterapi. Doserer med 400 mg s.c. til tiden 0, 2 og 4 uger, herefter med 200 mg hver 2. uge.

Anakinra

Anvendes generelt ikke da hæmningen af irreversible ledskader er dårligere end for TNF-alfa hæmmende behandling. Kan evt. være indiceret ved Mb. Still hos voksne.

Non medikamentelle

Træningsterapi herunder fysioterapi

Patienten bør tilskyndes almindelig styrke-, kondition og smidighedstræning, 40-60 minutter pr. dag, tilpasset evt. sygdomsaktivitet, ledstatus og/eller handicaps. Patienten bør tilbydes ergoterapeutisk vejledning mhp håndøvelser, hensigtsmæssig aflastning af leddene samt introduktion til mulige hjælpemidler.

Kirurgi

Generelt: ved medicinpause forstås perioden mellem senest administreret medicin og tidspunkt for en planlagt intervention, fx elektiv kirurgi.

Patienten bør henvises til kirurgisk vurdering ved smerter og funktionsbegrænsning betinget af led- eller vævsskade (kronisk synovitis) som ikke lader sig behandle medicinsk. Henvisning bør ske før skaden/genen bliver kirurgisk irreversibel

- Ved aftagende ledfunktion og fejlstillinger
- Ved tegn på karpaltunnelsyndrom
- Ved tegn på infektion i led (obs. proteser) AKUT henvisning
- Ved tegn på myelopati (atlanto-aksial løshed) SUBAKUT henvisning

Kirurgi og samtidig immunosupprimerende medicinsk behandling

- Ingen randomiserede, kontrollerede studier
- Infektion ses ved 2-4 % af operationer ved RA
- Kronisk artrit disponerer for infektion
- Skisma:
 - øget inflammatorisk aktivitet → flere infektioner,
 - øget inflammationskontrol → dårligere heling → øget postoperativ infektionsrisiko,
 - øget inflammatorisk aktivitet → dårlige mobiliseret pat. → ringere operationsresultat → flere postoperative komplikationer
- MTX:
 - ingen forskel på helings eller infektionsraten ved +/- MTX perioperativt. Infektionsrate er dog > 4%
 - elektiv ortopædkirurgisk behandling kræver ikke MTX-pause
- Salazopyrin:
 - Beskeden protektiv effekt og kan fortsættes præ-, peri- og postoperativt
- Malariamidler:

- Kun to studier (divergerende konklusion). Kan fortsættes præ-, peri- og postoperativt
- Leflunomid:
 - Infektionsrate 6% d.v.s. > end for MTX
 - Pause på 4 uger præoperativt mindsker ikke dybe infektioner
- Glukokortikoider (GK):
 - Ingen systematiske studier.
 - Forsinket heling ved brug af GK kan forårsage øget infektionsrate
- Anti-TNF-alfa terapi:
 - konfliktende data vedr. infektionsrate +/- anti TNF-alfa terapi
 - en pragmatisk løsning er at pausere anti-TNF-alfa terapi 4-5 halveringstider præoperativt svarende til præoperativ pause for etanercept og adalimumab på 1-2 uger, infliximab på 2-8 uger, certolizumab på 2-4 uger, golimumab på 1-2 mdr. Behandlingen kan genoptages efter veloverstået operation når evt. suturer er fjernet og der ikke er tegn på mangelfuld sårheling eller infektion.
- Tocilizumab:
 - På grund af risiko for komplikationer anbefales pause i 4-8 uger før større operative indgreb.
- Abatacept:
 - Pause præoperativt på 2-8 uger før større operationer anbefales.
- Mabthera:
 - Ingen forholdsregler
- Karenstider for biologiske lægemidler før elektiv operation er angivet præparatspecifikt i skriftlige patientvejledning under DANBIO.

Andre former for behandling

Osteoporosebehandling

Diagnosen RA i sig selv, og behandling med glukokortikoider, er risikofaktorer for osteoporose, og < 3 måneder efter diagnose følges Dansk Selskab for Knoglemedicins vejledning til udredning og behandling af osteoporose 2009 (www.dkms.dk).

Non-farmakologisk frakturprofylakse bygger på livsstilsintervention i form af en hensigtsmæssig kostsammensætning, kosttilskud, øget fysisk aktivitet, faldforebyggelse, rygeafvænnning og kun et moderat alkoholforbrug.

Kostsupplementering, dagligt indtag af calcium 800 mg plus D-vitamin 800 IE (20 mikrogram) bør tilsikres. Et højere dagligt tilskud af D-vitamin kan begrundes ved behandlingsrefraktær lav D-vitamin koncentration i plasma (P-25OHD < 50 umol/l).

Farmakologisk behandling: Alendronat bør være førstevalg. Ved intolerans/kontraindikation for oralt administreret bisfosfonat anbefales intravenøs behandling med zoledronsyre (Aclasta). Strontiumranelat (Protelos) eller denosumab (Prolia) kan anvendes som andet/tredje valg. SERM (i praksis raloxifen = Evista) opfattes i dag nærmest som obsolet, kan kun bruges til kvinder, har ingen dokumenteret effekt ved steroid-induceret osteoporose og der er ingen dokumentation for hoftefrakturer. Midlet kan evt. anvendes kortvarigt til kvinder i relation til menopausen. Vedrørende tilskudsregler for osteoporosemidler henvises til www.medicin.dk.

En oversigt for behandlingsvarighed med osteoporosemidler er tilgængelige online:

http://www.irf.dk/dk/publikationer/rationel_farmakoterapi/maanedsbld/2012/varigheden_af_behandling_med_medicin_mod_osteoporose.htm

Ernæring – diæt

Ingen evidens for diagnosespecifik kostvejledning eller substitution med vitaminer, mineraler eller lignende (se dog ovenfor under osteoporose). Diætvejledning følger de almindelige rekommandationer (SST).

Information

Patienterne og pårørende bør informeres ensartet og korrekt om:

- sygdommen
- vurdering af sygdomsaktivitet
- behandlingsmuligheder
- behandlingernes effekt og mulige bivirkninger samt
- sygdommens betydning for arbejds- og familiesituationen

Information bør gives umiddelbart når diagnosen er stillet og senere i forløbet efter individuelt behov. I hospitalsregi vil patientundervisning og information ofte varetages af et tværfagligt team bestående af reumatolog, en reumatologisk specialsygeplejerske, fysio- og ergoterapeut og socialrådgiver. Enkelte afdelinger har tilknyttet psykolog og diætist. I primærsektoren står de praktiserende reumatologer oftest for informationen. Self-management programmer af mindst 3 måneders varighed med kognitiv tilgang med praktiske øvelser og relevant informationsmateriale har dokumenteret langtidseffekt mht. Smertereduktion og øgning af patientens self-efficacy.

Kontrol og vurdering af behandlingseffekt

Sygdomsaktivitet - biokemi

Akutte fasereaktanter: C-reaktivt protein (CRP) og evt. sænkingsreaktionen (SR) indgår i disease activity score (fx. DAS28). CRP vil oftest være forhøjet ved inflammation. Den kumulative forhøjelse af CRP over tid korrelerer til udviklingen af knogleerosioner. Værdien af højsensitivitets bestemt CRP er uafklaret.

Hæmoglobin: Normokrom/normocytær anæmi som led i inflammationen er hyppig. Jernmangel anæmi, som er mikrocytær og med forhøjet S-transferrin, evt. nedsat S-ferritin må ofte overvejes. Anæmi ved knoglemarvsdepression (fx DMARD) og andre anæmiformer, særlig MTX/salazopyrin induceret makrocytær anæmi ved folat mangel må også ofte overvejes.

Trombocytose og hypoalbuminæmi: Ses ofte ved inflammatorisk aktivitet.

Serierøntgen af hænder, håndled og fødder: AP-optagelser af hænder og PA optagelser af fødder ved diagnositidspunkt/start af DMARD, 12 og 24 måneder samt i øvrigt ved skift af DMARD og 1 år efter dette. Røntgen af øvrige afficerede led, inklusive funktionsoptagelser af columna cervicalis ved mistanke om evt. kirurgisk behandlingskrævende dysfunktion.

DMARD-kontrol – biokemi, røntgen, TB og andre latente infektioner

EULAR/ACR-anbefalinger (Ref.) følges. Hyppigheden af kontrol afhænger af præparatvalg og individuelle forhold hos patienten, men generelt anbefales:

Startprøver generelt: Hæmoglobin (Hb), leukocytter, leuko-diff., trombocytter, ALAT, basisk fosfatase, albumin, kreatinin, U-protein og blod. Kreatininclearance ved nedsat kreatinin. Røntgen af thorax < ½ år gammelt.

Forud for start af biologiske lægemidler endvidere: Hepatitis B og C serologi: HBsAg og anti-HCV HIV-test (risikopatienter). Til påvisning af latent TB benyttes Interferon Gamma release Assays (QuantiFERON-in-Tube testen (QFG-IT) eller T-spot). Mantoux-test hvis Interferon Gamma release Assays ikke er mulig. Desuden grundig anamnese vedr. TB eksposition.

Principper for udredning og farmakologisk profylakse ved latent TB er beskrevet nærmere en fælles infektionsmedicinsk/reumatologisk/gastromedicinsk/lungemedicinsk retningslinje:

<http://www.lungemedicin.dk/TB%20og%20biologiske%20laegemidler.pdf>.

Kontrolprøver under videre behandling: Hæmoglobin, leukocytter, leuko-diff., trombocytter, ALAT, basisk fosfatase, kreatinin, (U-protein og blod kun myocrisin) med 2-4 ugers interval indtil stabil dosis og herefter 4-8 ugers interval afhængig af præparat og individuelle forhold. Ved behandling med TNF-alfa antistoffer og udvikling og SLE-lignende symptomer desuden ANA og anti-DNA.

Prednisolonkontrol

P-glukose, lipidprofil (jf. senere), vægt og blodtryksmåling ved start og herefter hver 6.-12. måned.

Osteoporoseundersøgelser

RA er en risikofaktor for osteoporose, og < 3 måneder efter diagnosetidspunktet følges Dansk Selskab for Knoglemedicins vejledning til udredning og behandling af osteoporose 2009 (www.dkms.dk).

Anamnese og objektiv undersøgelse for osteoporose risikofaktorer: alder, arvelig disposition, tidligere lavenergifraktur, rygning, stort alkoholforbrug, faldtendens, immobilisation, ryganamnese med nytilkomne rygsmerter, højdereduktion, torakal kyfose), systemisk glukokortikoidbehandling, sygdom som øger risikoen for osteoporose, tidlig menopause (< 45 år), BMI (< 19 kg/m²).

Blodanalyser ved udredning for osteoporose, særligt mhp. at udelukke sekundære årsager: hæmoglobin, leukocytter, trombocytter, CRP, natrium, kalium, magnesium, kreatinin, calcium, PTH, 25-OH vitamin D, basisk fosfatase, ALAT, TSH, testosteron (mænd), FSH (kvinder), evt. M-komponent.

DEXA-scanning foretages < 3 måneder efter diagnosetidspunktet, rutinemæssigt hver 3.-4. år og i øvrigt hos alle med lavenergifraktur eller med én eller flere risikofaktorer for fraktur.

Røntgenundersøgelse, evt. CT-scanning ved mistanke om lavenergifraktur (columna, bækken, collum femoris, distale radius).

Behandling, se afsnittet andre behandlinger.

Cardiovaskulære undersøgelser – Danbio årsvisit

Der henvises generelt til Dansk Cardiologisk Selskabs rapport vedr. forebyggelse af hjertesygdom 2010 (<http://www.cardio.dk/sw14035.asp>) og DSAMs rekommandationer (www.dsam.dk - forebyggelse af iskæmisk hjerte-kar-sygdom, 3. Udgave 2007) og EULAR (18).

Primær og sekundær profylakse rettet mod cardiovaskulær sygdom er relevant og obligatorisk ved RA men kompliceres af flere forhold (18):

- Cardiovaskulær risiko er størst hos RA-patienter med kronisk sygdom (>10år), seropositiv sygdom, ekstraartikulær sygdom – derfor bør screening og eventuel intervention differentieres i henhold til denne viden.
- Eksisterende data vedr. risiko og prævalens af cardiovaskulær sygdom ved RA er baseret på gamle klassifikationskriterier og kan ikke ukritisk overføres til patienter diagnosticeret efter de nye klassifikationskriterier (som er mindre restriktive og identificerer flere patienter med tidlig sygdom end de gamle kriterier).
- Der eksisterer ikke prospektive interventionsstudier til belysning af effekt af primær cardiovaskulær profylakse ved RA.

DRS-rekommanderer følgende rutiner for screening og eventuel intervention mod cardiovaskulær sygdom ved RA:

1. Årlig screening – i fravær af de under punkt 3 nævnte omstændigheder kan screening dog tilrettelægges med længere intervaller
2. Total kolesterol/HDL score model anvendes (19)

3. Den beregnede risiko ud fra score modellen multipliceres med 1,5 hvis mindst 2 af følgende omstændigheder er til stede (18)
 - a. Sygdomsvarighed >10 år
 - b. Positiv IgM-RF og eller anti-CCP (ref EULAR)
 - c. Tilstedeværelse af visse ekstraartikulære manifestationer som ikke kan forklares ved anden sygdom end RA: pericarditis, pleuritis, Felty's syndrom, polyneuropati, mononeuritis, scleritis, episcleritis, glomerulonefritis, alvorlig kutan vasculitis eller vaskulitis i andre organer
4. Når risikovurdering er foretaget, og evt. multipliceret med 1,5, tilbydes patienten intervention i henhold til national praksis: ref. DSAM og Dansk Cardiologisk Selskab - se ovenfor
5. Den behandlende reumatolog har ansvar for screening og intervention, men kan uddelegere opgaven til anden hospitalsafdeling/almen praksis afhængig af lokale aftaler
6. DANBIO årsvisit inkluderer cardiovascular screening: der oprettes et DANBIO-indtastningsmodul som beregner SCORE og forslag til eventuel intervention
7. Ved screening måles P-glukose, HbA1c, triglycerid, kolesterol (total, LDL, HDL), BT inden for 3 måneder fra diagnosetidspunktet. Livsstilsfaktorer (motion, BMI, tobak, alkohol) diskuteres med patienten.

Ledvæskeundersøgelser

Ved inflammatorisk ledsygdom påvises ofte $> 2 \times 10^9$ leukocytter/l. Undersøgelsen er ikke diagnostisk. Altid overveje om der differentialdiagnostisk skal mikroskoperes for krystaller og/eller bakterier, dyrkes for bakterier, PCR og dyrkning for TB mv.

Radiologiske undersøgelser

Serierøntgen af hænder, håndled og fødder: AP-optagelser af hænder og PA optagelser af fødder ved diagnosetidspunkt/start af DMARD, 12 og 24 måneder samt i øvrigt ved skift af DMARD og 1 år efter dette. Røntgen af øvrige afficerede led, inklusive funktionsoptagelser af columna cervicalis ved mistanke om evt. kirurgisk behandlingskrævende dysfunktion.

MR-scanning

MR-knogleerosioner ses tidligere end ved røntgenundersøgelse, og samtidig tillader undersøgelsen påvisning af synovial inflammation og subkondral osteit/ødem. Kun sidstnævnte har vist sig prognostisk for udvikling af RA og af varig ledskaede. Ved mistanke om RA sv.t. øvre cervikalsegmenter foretages røntgen med funktionsoptagelse, og er denne abnorm da MR-scanning. Hvis der tillige er neurologiske udfald altid MR-scanning og neurokirurgisk vurdering. MR-skanning indgår i 2010 ACR/EULAR klassifikationskriterier for RA, idet metoden kan anvendes til påvisning af ledinvolvering.

Ultralydsundersøgelse

Ultralydsundersøgelse er velegnet til påvisning af synovial inflammation og væskeansamlinger. Ved diagnostik af synovitis, tenosynovitis, bursitis, karpal- og tarsaltunnelsyndrom, Bakers cyste, total eller partiel ruptur af sener kan ultralydsundersøgelsen være en stor hjælp, evt. i direkte forlængelse af den objektive undersøgelse. Det er også en hjælp ved korrekt aspiration af væske fra led og efterfølgende korrekt injektion af glukokortikoid. Ultralydsundersøgelse indgår i 2010 ACR/EULAR klassifikationskriterier for RA, idet metoden kan anvendes til påvisning af ledinvolvering.

DANBIO

DANBIO-registrering er obligatorisk i primær og sekundær sektor og vedrører bl.a.:

Symptomer

- Reduktion/ophør af ledinflammation som manifesterer sig ved:
 - reduktion/fravær af ømme og hævede led
 - bedre ledbevægelighed, mindre træthed og

- bedre almen tilstand
- funktionsniveau vurderes ved hjælp af HAQ-skema (Health Assessment Questionnaire).
- Normalisering af akut-fase reaktanter

Se desuden under sammensatte mål

Global assessment, patientens Visuel Analog Score (VAS)

- VAS-smerte: smerteintensitet (Hvor mange gigtsmerter har De for tiden?)
- VAS-træthed: grad af træthed (Hvor træt er De for tiden?) og
- VAS-global: vurdering af global sygdomsaktivitet (Hvor meget påvirker gigten som helhed Deres tilværelse for tiden?)

vurderes ved hjælp af horisontale VAS på 10 cm.

Kliniske fund - antal ømme og hævede led - 68/66, 40 eller 28 led-undersøgelse

Det bør anføres hvilke ledregioner der er undersøgt (benyt homunculus). Desuden kan suppleres med objektiv vurdering af ledfunktion: leddeformitet (håndled, fingre, fødder, knæ), reduceret ROM (range of motion), udvikling af ankylose (håndled), tenosynovitis, tendinitis, bursitis, muskelatrofi. Ekstraarticulære manifestationer (vasculitis, reumatoide noduli mm.)

Parakliniske undersøgelser

Primært CRP - se tekstafsnit om laboratorieprøver og billeddiagnostik.

Lægens samlede vurdering (global assessment)

Lægens vurdering af patientens samlede sygdomsaktivitet vurderes ved hjælp af horisontal VAS på 10 cm. VAS-læge har karakter af en ekspertvurdering hvor rgt., DAS28-crp og patientens håndtering af sin situation vurderes samlet.

Sammensatte mål

Sygdomsaktivitet vurderes ved hjælp af DAS28 (cpr, 4 variable), et statistisk indeks der kombinerer

- antal ømme led (28 led)
- antal hævede led (28 led)
- C-reaktivt protein
- patientens VAS-global

hvor DAS28 >5,1 er høj sygdomsaktivitet, DAS ≤ 3,2 lav sygdomsaktivitet og DAS28 < 2,6 definerer remission.

Respons/remission vurderes ud fra

- European League Against Rheumatism (EULAR) kriterier, eller
- American College of Rheumatology (ACR) kriterier

Referencer

Af pladshensyn er referencelisten begrænset til nedenstående. Supplerende referencer kan oplyses af hovedforfatteren (Karsten Asmussen)

- 1) Sugiyama D et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Annals of Rheumatic Diseases* 2010;69:70-81
- 2) Meyer O et al. Serial determination of cyclic citrullinated peptide autoantibodies predicted five-year radiologic outcomes in a prospective cohort of patients with early arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R40
- 3) Aletaha D et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-1588
- 4) Arnett FC et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24
- 5) Ward MM et al. Progression of functional disability in patients with rheumatoid arthritis. Associations with rheumatology subspecialty care. *Arch Intern med* 1993;153:2229-37
- 6) Emery P et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290-7
- 7) Lard LR et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001;111:446-51
- 8) Grigor C et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-9
- 9) Fuchs HA et al. Reduced joint counts in controlled clinical trials in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:470-5
- 10) Aletaha D et al. The definition and measurement of disease modification in inflammatory rheumatic disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:9-44
- 11) Felson DT et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Ann Rheum Dis* 2011;70:404-13
- 12) Vastesaeger et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1114-21
- 13) Visser K et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E initiative. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1086-1093
- 14) Marmor MF et al. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011;118(2):415-22
- 15) O'Dell JR et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis with Methotrexate alone, Sulfasalazine and Hydroxychloroquine, or a combination of all three Medications. *The New England Journal of medicine* 1996;334:1287-91
- 16) Moreland LW et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early, aggressive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;Apr 16. Doi: 10.1002/art.34498 Epub ahead of print...
- 17) Van Vollenhoven et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: a 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet* 2012; May 5;379(9827):1712-20
- 18) MJL Peters et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-331
- 19) Conroy RM et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal* 2003;24:987-1003

Flow chart

Der henvises til figure 2 og table (algoritme) for diagnostik og behandling.

Relevante hjemmesider

www.danskreumatologiskselskab.dk
www.gigtforeningen.dk
www.patientvejledningen.dk
www.laegehaandbogen.dk
www.guidance.nice.org.uk/CG79
www.danbio-online.dk
<http://www.cardio.dk/sw14035.asp>
www.dkms.dk

Kliniske databaser

DANBIO- Dansk Reumatologisk Database (www.danbio-online.dk) er en landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase for behandling af reumatologiske patienter med biologiske og konventionelle lægemidler. For kronisk leddegigt patienter gælder følgende **minimumskrav** til registrering:

- Alle nyhenviste og nydiagnosticerede leddegigtpatienter **skal** registreres uanset hvilken behandling de modtager
- Alle leddegigtpatienter, der påbegynder biologisk behandling, **skal** registreres
- Stamdata registreres ved første besøg
- Opfølgende data angående behandling, sygdomsaktivitet (DAS28-crp, patientens VAS-træthed og VAS-smerte og lægens VAS-global), og bivirkninger registreres mindst 2 gange årligt
- Røntgen af hænder, håndled og forfødder tages ved baseline samt efter 1, 2, 5 og 10 år
- Behandlingsskift udgør en ny baseline
- Patienterne følges principielt i databasen livslangt

Da databasen er godkendt af Sundhedsstyrelsen (2006) som klinisk kvalitetsdatabase er registreringen **obligatorisk** for alle der behandler patienter med kronisk leddegigt. Samtykke fra patienterne er ikke nødvendig.

Forfatter(e) og redigeringsdatoer

Retningslinjen er første gang fremsendt til DRS-medlemmer: 17-11-2010

Drøftet på DRS-medlemsmøde, Frederiksberg Hospital: 26-11-2010

Godkendt i Udvalget for Kliniske Retningslinjer og af Bestyrelsen april 2012

Retningslinjen er i 2011 præsenteret og løbende drøftet i fagudvalget for reumatologi under RADS med det formål at harmonisere anbefalinger i DRS klinisk retningslinje for reumatoid artrit med behandlingsvejledning for reumatoid artrit under RADS. Ved redaktionsslut ultimo marts 2012 forelå der endnu ikke godkendt behandlingsvejledning for reumatoid artrit fra Danske Regioner/RADS.

Revideret september 2012, 1: omformulering af tekstafsnit og tabel vedr. diagnostisk og prognostisk værdi af MR-skanning og UL; 2: præcisering af dosering af biologiske lægemidler i henhold til RADS behandlingsvejledning.

Forfattere

Overlæge, PhD, Karsten Heller Asmussen (formand) – Dansk Reumatologisk Selskab, Udvalget for Kliniske Retningslinjer, DANBIO, fagudvalgsmedlem i Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS)

Professor, overlæge, dr.med., Kristian Steengaard Pedersen - Region Midt

Professor, overlæge, dr.med., Kim Hørslev Petersen - Region Syd

Overlæge, Annette Schlemmer - Region Nord

Overlæge, Annette Hansen - Region Hovedstaden

Overlæge, lektor, PhD, Michael Stoltenberg - Region Sjælland

Speciallæge, Arne Gam - reumatologisk speciallægepraksis