

Rationel FARMAKOTERAPI

Behandling af artrose



Artrose er den hyppigste ledlidelse, og symptomgivende artrose forekommer hos 20 % af voksne over 40 år. Røntgenforandringer uden smertesymptomer er hyppigere (85% af 55-64 årige og næsten alle i højere alder). Årsagen til artrose er delvis ukendt, men foruden alder er der relation til overvægt, gentagen overbelastning fx hos visse sportsudøvere, fejlbelastninger pga. ligamentskader, meniskskader eller tidligere knoglebrud, medfødte eller erhvervede ledsygdomme og visse metaboliske sygdomme. Specielt for fingerledsartrose er der en vis arvelighed. Lidelser rammer hyppigt hofter og knæ, yder- og mellemlid i fingre samt tomlens rodled og 1. tå grundled. Pt. klager over smerter, der i UE typisk er belastningsrelaterede med »artrosetriade« (smerter og stivhed ved igangsætning, lindring efter kort tids gang, accentuering ved længere tids gang). Ved klinisk undersøgelse ses fejlstillinger, bevægeindskrænkning i ledene og smerter i yderstillinger samt evt. crepitus ved ledbevægelse. I fingrenes yderled og mellemlid ses knoglefortykkelser (Heberdenske og Bouchardske noduli).

Medicinsk behandling

Smertebehandling

Da hovedklagen er smerter, og da kurative behandlinger ikke forefindes, indtager smertebehandling en central plads ved den medikamentelle behandling af artrose. Anvendte præparater er paracetamol,

svage opioider og NSAID. To randomiserede undersøgelser fra starten af 90'erne viser, at paracetamol og NSAID i effekt er ligeværdige, hvilket naturligt har ført til at anbefale paracetamol som førstevalgspæparat. I den kliniske virkelighed er der imidlertid en stor gruppe af artrosepatienter, der er i NSAID-behandling, og en undersøgelse viser, at en del patienter foretrækker denne behandling frem for paracetamol. Med fremkomsten af de nye COX-2 hæmmere er debatten blusset op igen. Et aktuelt emne i debatten er, om patienterne løber en risiko for kardiovaskulær sygdom ved at anvende COX-2 hæmmere. I en klinisk kontrolleret undersøgelse af patienter med reumatoid artrit fandtes øget forekomst af kardiovaskulære dødsfald i gruppen behandlet med COX-2 hæmmer (0,4 %) sammenlignet med gruppen behandlet med naproxen (0,1 %), og overdødeligheden fra akut myokardieinfarkt var netop i rofecoxib-gruppen, som skulle have haft, men som ikke fik, acetylsalicylsyre. En alternativ sandsynlig tolkning af dette resultat er imidlertid, at naproxen analogt til acetylsalicylsyre og andre NSAID-præparater hæmmer COX-1 og dermed virker tromboseprofylaktisk pga. nedsat tromboxandannelse. For øjeblikket er en større klinisk undersøgelse i gang for at belyse emnet yderligere. Da artrosepatienter ofte er ældre mennesker med kardiovaskulære risikofaktorer, vil en del af dem være i profylaktisk lavdosis acetylsalicyl-

Marts 2004

Behandling af artrose side 1

Pneumokokvaccination – endnu engang side 3

Statinbehandling side 4

Udgivet af
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

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

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

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

syrebehandling. Hos disse patienter svinder ideen om ulcusprofylakse med COX-2 hæmmere, og almindeligt NSAID kombineret med syrepumpehæmmer bør foretrækkes. Smertelindrende lægemidler i øvrigt er morfikaholdige præparater. Denne lægemiddelgruppe anvendes typisk i svære tilfælde hos patienter, der ikke kan eller vil opereres. Anbefalingerne er summeret i Tabel 1. Præparaterne kan anvendes i kombination.

Intraartikulær steroid

Behandlingen er kontroversiel. Modstandere har relevant påpeget, at artrose ikke er en inflammatorisk sygdom, at der ved ledpunktur er en potentiel risiko for infektion, og at præparatet har en generel katabol effekt med teoretisk risiko for øget brusknedbrydelse. I en klinisk kontrolleret undersøgelse, hvor patienter med knæartrose fik intraartikulær steroid hver 3. måned i op til 2 år, er påvist en ikke-signifikant tendens til effekt på smerte (reduktion på 6,2 mm mere i steroidgruppen vs. placebogruppen på en skala fra 0-100 mm), samt en statistisk, men ikke klinisk signifikant effekt på bevægeligheden efter 1 år (forskelle på gennemsnitsbevægeligheden var 1,7 grad). Der var ingen forskel efter 2 år og i øvrigt ingen effekt på en række andre definerede effektparametre. Der var ingen øget forekomst af infektioner og ingen påvirkning af knæets anatomiske strukturer. Aktuell klinisk praksis er steroidinjektion ved behandling af såkaldt »våd« artrose, dvs. ledansamling i et artrotisk led, typisk knæ, hvor man efter ledtømning indsprøjter steroid. Ved

hyppigt (inden for uger) recidiverende hydartron resistent for 3-4 steroidinjektioner bør foretages ortopedisk kirurgisk vurdering mhp. synovektomi eller alloplastik.

Glukosamin og chondroitin

I en årrække har ideen om at øge tilgængeligheden af brusksens byggesten været vendt. Sådanne byggesten i form af glukosamin og chondroitin har været anvendt længe i veterinærmedicinen til behandling af artrose. I de senere år er der reklameret meget for disse behandlinger, hver for sig eller i kombination, og en række mere eller mindre velfunderede undersøgelser har søgt at dokumentere en effekt. Præparaterne har i en periode været tilgængelige i helsebutikker som kosttilskud og har vundet en vis popularitet hos patienterne. Læger har været skeptiske, men i dag foreligger ganske god dokumentation for en vis gunstig effekt af glukosamin. Således viser to nylige europæiske undersøgelser, at glukosamin signifikant reducerer smerte og signifikant mindsker udviklingen i ledspaltefor snævring, dog kun med en brøkdel af en millimeter hos patienter med knæartrose. For øjeblikket er en stor amerikansk undersøgelse med glukosamin og chondroitin hver for sig eller i kombination under udførelse. Med den foreliggende evidens kan glukosamin anbefales til slidgigtpatienter, og præparatet er for nylig registreret som lægemiddel. Der anbefales forsigtighed og initialt tættere blodsukkerkontrol ved anvendelse til patienter, med type 2 diabetes. Præparatet er ikke undersøgt ved type 1 diabetes. Des-

uden er præparatet kontraindiceret ved skaldyrsallergi, idet det aktive indholdsstof er udvundet af skaldyr.

Hyaluronsyre

Hyaluronsyre er et polysakkarid, der findes som kolloider i ledvæsken. Der foreligger en lang række undersøgelser af vekslende kvalitet, hvor man har sprøjtet hyaluronsyre intraartikulært, typisk 5 gange med en uges mellemrum, sammenlignet med saltvandsinjektioner og fulgt patienten ½ år. Resultaterne er varierende, og nogle undersøgelser viser ingen effekt. Andre viser nogen effekt på visse parametre herunder smerte med smertereduktion på 8,8 og 15 mm på VAS-skala behandling vs. placebo efter 6 måneder. Der kan ikke siges at være kvantitative eller kvalitative forskelle på de positive og negative studier. En interessant observation er, at effekten holder sig ud over de første 5 ugers injektionsbehandling. Dette forhold kunne pege på, at hyaluronsyre udover en viskoelastisk effekt kunne have en biologisk effekt på brusk. Behandlingen har kun vundet beskednen udbredelse i Danmark.

Ikke-medicinsk behandling

Træning

Konsekvensen af smerter i vægtbærende led – knæ og hofte – er, at mange artrosepatienter bevæger sig mindre. På sigt kan det føre til muskelatrofi, specielt af quadricepsmuskulaturen. Svækkelse af denne muskel kan herefter medføre øget og forkert belastning af knæleddet. En logisk konsekvens er behandling med træning, og en række undersøgelser har da også vist gavnlig effekt ved knæartrose. Ud over fysioterapeutisk superviseret træning kan rådgivning i forskellige former for selvtræning være nyttig. Aktiviteter som cykling og svømning, hvor belastningen på vægtbærende led er beskednen, kan anbefales. Hvad angår gang hellere flere korte end få lange ture.

Vægttab

En række undersøgelser viser, at overvægt er en risikofaktor for slid-

Tabel 1. Smertebehandling ved artrose.

Patienter uden risiko for mavesår

1. Paracetamol op til 1 g × 4
2. Glukosamin
3. NSAID
4. Svage opioider
5. Stærke opioider

Patienter med mavesårsrelaterede problemer

1. Paracetamol op til 1 g × 4
2. Glukosamin
3. NSAID kombineret med protonpumpehæmmer eller misoprostol evt. PCOX-2 hæmmer
4. Svage opioider
5. Stærke opioider

gigt i vægtbærende led, specielt knæled. Det er yderligere vist, at vægttab hos overvægtige midaldrende eller ældre kvinder reducerer denne risiko. Der opereres i undersøgelsen med et vægttab i størrelsesordenen 5,1 kg modsvarende en ændring på ca. 2 BMI-enheder. Patienter med denne bekymring bør derfor rådgives om vægttab, ligesom det forekommer rimeligt at tilråde vægttab hos overvægtige med manifest artrose, om end eksakt dokumentation herfor ikke foreligger. Erfaringsmæssigt er dette lettere sagt end gjort, bl.a. kan en faktor som problemer med motion vanskeliggøre gode intentioner.

Hjælpemidler

Oplagte hjælpemidler er stokke i forskellig udformning, rollator og i værste fald kørestol. Derudover findes en række hjælpemidler til patienter med håndartrose – køkken-grej, spiseredskaber etc. Samlet kan det være en god idé at henvise til ergoterapeut, der kan instruere i

ledprofylakse og rådgive om hjælpemidler. Derudover kan støddabsorberende indlæg og såler anbefales.

Kirurgi

Kunstige led i knæ og hofter er en velfunderet og god behandling ved artrose. Problemerne med ledproteser er, at en del patienter efter en årrække – > 20 år – får løshed af proteserne, der efterfølgende må udskiftes. Operationserfaringen er, at det typisk går bedre med den første ledprotese end med nummer to. Derfor har man anlagt kriterier for, hvornår man skønner et led er dårligt nok til at skulle have en ledprotese. Udgangspunktet er patientens smerte og funktionsniveau, og tommelfingerreglen er, at patienten ud over belastningsrelaterede smerter også skal have hvilesmerter og/eller natlige smerter. Operationsresultaterne er gunstige, således bliver 90 % af hoftepatienterne smertefri eller næsten smertefri.

Konklusion

Behandling af artrose indeholder en sammensætning af medicinske

og ikke-medicinske elementer, der vil være relevante i forskellige faser af sygdommen og bør indgå i individuel rådgivning af patienten. Behandlinger, der kan anbefales, er summeret i Tabel 2. Anbefalingerne er med enkelte modifikationer overensstemmende med 2003 anbefalingerne fra en arbejdsgruppe under den europæiske reumatologi-organisation EULAR.

Jan Pødenphant
Medicinsk Reumatologisk afd. Q
Amtssygehuset i Herlev

Litteraturreferencer kan fås ved henvendelse til Institutet eller på www.irf.dk.

Tabel 2. Behandlinger, der kan anbefales ved slidgigt.

Smertebehandling, se tabel 1
Træning
Vægttab
Hjælpemidler
Operation

Dine patienter kan på www.medicin-medfornuft.dk læse om artrose, skrevet på et let forståeligt dansk.

Pneumokokvaccination – endnu engang

I Rationel Farmakoterapi 12/03 »Pneumonibehandling« stod, at pneumokokvaccination anbefales til alle over 65 år. De findes imidlertid ikke fra myndighedernes side en generel anbefaling af pneumokokvaccination af personer > 65 år, som det er tilfældet for influenza.

I et Cochrane review fra maj 2003 vurderes værdien af pneumokok-polysakkaridvaccine til forebyggelse af sygdom og død hos voksne. Femten randomiserede, kontrollerede kliniske undersøgelser, dateret fra 1945 til 1999, indgår i en metaanalyse. Resultatet af metaanalysen antyder en betydelig, men ikke signifikant reduktion i incidensen af pneumoni af alle årsager. Resultatet afhænger dog meget af flere gamle, utilstrækkeligt beskrevne studier. Tilsvarende resultat ses for pneumokokpneumoni. Begrænses analysen til de

nyeste studier, er der en ikke-signifikant tendens mod, at vaccinen medfører flere pneumonier. Analyse af dødelighed som følge af pneumoni samt af alle årsager viser en besked og ikke-signifikant gunstig effekt af pneumokokvaccination.

Man har således haft svært ved at drage konklusioner fra randomiserede undersøgelser. Derfor har man inddraget observationelle studier i dette review. Pneumokokvaccinens effektivitet mod invasiv pneumokoksygdom er undersøgt i syv ikke-randomiserede studier. Der findes statistisk signifikant evidens for, at vaccination reducerer risikoen for invasiv pneumokoksygdom med 53 %. For undergruppen af immunkompetente > 55 år forebygges 70 % af invasiv pneumokoksygdom.

Dødeligheden af invasiv pneumokoksygdom er 20-30 %, og inci-

densen er størst hos personer > 65 år. Dette kunne være et argument for at tilbyde immunkompetente ældre pneumokokvaccination. Argumentet bygger dog på ikke-randomiserede undersøgelser. Vaccination af denne gruppe må derfor bero på en individuel vurdering af fordele og ulemper ved valg eller fravalg af vaccination.

Vaccinen består af en 23-valent pneumokok-polysakkaridvaccine (Pneumovax) til kr. 197,15, der hos ældre menes at yde beskyttelse i 5-10 år. Generelt bør revaccination dog ikke foretages før efter 10 år pga. risiko for kraftige lokalreaktioner.

Der henvises endvidere til EPI-NYT 46/2002 mhp. øvrige risikogrupper.

Birgitte Lidegaard Frederiksen
Institut for Rationel Farmakoterapi

Har du husket at tage stilling til statinbehandling?

Størstedelen af patienter med behov for sekundær profylaktisk statinbehandling vil med fordel kunne behandles med simvastatin, hvad enten de ikke tidligere har været i statinbehandling eller tidligere har været i behandling med et andet statin.

Efter velgennemførte kliniske endepunktsstudier konkluderes det, at statinerne er sammenlignelige, hvad angår effekt, når det gælder sekundær profylakse af aterosklerotiske manifestationer. Med effekt tænkes på reduktion af kliniske endepunkter inden for aterosklerotisk sygdom herunder forlængelse af liv, hvorimod reduktion af kolesteroltallet kan tillægges mindre betydning.

Dette skyldes, at den kliniske effekt (på sygdom/død) er mere relevant end effekten på surrogatparameteren (fald i LDL-kolesterol). Endvidere at hos patienter med behov for sekundær profylakse (patienter med tidligere AMI og apopleksi/TCI samt patienter med claudicatio intermittens, angina pectoris og diabetikere), har statinbehandling effekt ved lave udgangsværdier (i HPS studiet ned til 3,5 mmol/l i totalcholesterol). Endelig er effekten af behandling tilstede ved alle LDL-niveauer, når et effektivt regime som 40 mg simvastatin anvendes. Således er effekten af simvastatin 40 mg stort set uafhængig af reduktion i kolesteroltal og udgangsværdi. Parallelt hermed opnås behandlingsmål i LDL-kolesterol også hos de fleste.

Situationen er parallel med, at grænsen for blodtryk hos diabetikere også er så lav, at de fleste skal behandles. Her er det patientens totale risiko, som har stor betydning, hvor surrogatparameteren (blodtrykket) er mindre vigtig. Sta-

tinbehandling af patienter med behov for sekundær profylakse kan ansues på samme måde, hvor det er den totale risiko, der behandles, mere end surrogatparameteren (kolesteroltallet).

Når det gælder behandling af individer med hyperlipidæmi som eneste/væsentligste risikofaktor (fx familiær hyperkolesterolemie) og andre med behov for primær profylakse, har udgangsværdi og reduktion af kolesteroltal væsentligt større betydning for behandlingsstrategien.

Regimer, som er veldokumenterede hos patienter med behov for sekundær profylakse – både hvad gælder effekt og sikkerhed – omfatter simvastatin 40 mg, pravastatin 40 mg, atorvastatin 10 mg og fluvastatin 80 mg.

Mht. alvorlige bivirkninger er der ikke samme sikkerhed om statinernes sammenlignelighed, som der er for effekt. Fx kan det nævnes, at producenten af cerivastatin valgte at afregistrere lægemidlet på markeder, hvor fibrater er registreret. Dette skyldes observation af rhabdomyolyse og død hos patienter, som var i samtidig behandling med fibrat og cerivastatin. Rhabdomyolyse er dog også observeret i forbindelse med anden statinbehandling. For de gastrointestinale bivirkninger ser der ikke ud til at være relevante forskelle mellem statinerne.

Den væsentligste risiko for klinisk betydende interaktion under statinbehandling er udvikling af myopati eller rhabdomyolyse ved samtidig anvendelse af fibrater. Simvastatin og atorvastatin metaboliseres via CYP3A4, fluvastatin via CYP2A9, hvorimod pravastatin stort set ikke metaboliseres. Vurderet ved studier af trombocyttagre-

gation er der observeret reduceret effekt af clopidogrel (som aktiveres via CYP3A4) under samtidig atorvastatinbehandling. Den kliniske konsekvens af denne interaktion kendes ikke.

Patentbeskyttelsesperioden for simvastatin udløb i sommeren 2003, hvorved denne behandling er væsentligt billigere end de øvrige. Da simvastatin er den bedst dokumenterede behandling (både når det gælder effekt på mortalitet og på specielle grupper som kvinder og patienter med andre risikofaktorer end AMI, fx cerebral og perifer aterosklerose samt diabetes), er simvastatin en rationel førstevalgsbehandling hos patienter med behov for sekundær profylakse. For 5 års behandling med simvastatin 40 mg er NNT 23 for aterosklerotiske hændelser og 56 for død. Statinforbruget begynder så småt at vise tendens i retning af et øget simvastatinforbrug. Imidlertid er det vigtigt, at man gør sig denne overvejelse – såvel hos nyopdagede patienter som i forbindelse med receptfornyelse. Baseret på kliniske forsøg med rosuvastatin har man ikke fundet tegn til, at tidligere behandling med et andet statin ændrer responset i LDL-kolesterol under behandling med rosuvastatin. Således responderer patienten på samme måde på statinbehandling, hvad enten der tidligere er behandlet med statiner eller ej. Det er derfor op til lægen at overveje at skifte alle patienter i statinbehandling over på simvastatin 40 mg, medmindre det drejer sig om patienter, om hvem det tidligere er klarlagt, at dette regime ikke har tilstrækkelig effekt eller medfører bivirkninger.

Nina H. Bjarnason
Institut for Rationel Farmakoterapi