

Rationel FARMAKOTERAPI

6

Behandling af reumatoid artrit (kronisk leddegigt)

Reumatoid arthritis (RA, kronisk leddegigt) er en kronisk, inflammatorisk ledsygdom, som kan medføre leddestruktion med funktionstab. Ca. 35.000 danskere skønnes at have RA, og ca. 1.700 nye tilfælde tilkommer årligt. Sygdommen kan debutere fra barnealderen. Ca. 30% af patienterne er mellem 60 og 80 år på debuttidspunktet. RA medfører betydelig morbiditet og øget mortalitet og udgør et væsentligt sundhedsproblem.

Tidlig henvisning og behandling forbedrer prognosen

Man har forladt tidligere tiders afventende holdning til anvendelse af sygdomsmodificerende lægemidler, de såkaldte DMARD (Disease Modifying AntiRheumatic Drugs). Denne holdningsændring skyldes ny viden om sygdommens karakter. Ledbeskadigelse kan starte tidligt i forløbet, og 20% af patienterne har knogleerosion allerede efter 6 måneders sygdom. 60-90% af patienterne får progredierende erosive forandringer i de første år.

Hvis behandling med DMARD iværksættes inden for de første 3-6 måneder, mindskes risikoen for senere sygdomsaktivitet, erosionsudvikling og funktionstab. Omvendt vil 8-9 måneders forsinkelse af behandlingsstart medføre risiko for større funktionstab.

Tidlig henvisning og behandling hos reumatolog er således af afgørende betydning for prognosen. Diagnosen RA kan være vanskelig

at stille tidligt i forløbet. Statistisk set vil en praktiserende læge kun se én patient med tidlig RA hvert tredje år, hvilket gør erfaringsgrundlaget beskedent. Henvisning til speciallæge bør derfor ske alene på mistanke om RA (anamnestisk oplysning om ledhævelser, morgenstivhed, familiær disposition, involvering af grund- eller mellemled). Hvis mistanken er beskeden (ingen ledhævelse, kendt anden ledsygdom, fx osteoartrose) kan patienten ses igen efter 4-6 uger til fornyet vurdering. Der startes behandling med svage analgetika og NSAID, se nærmere side 2.

Det anbefales, at den praktiserende læge foretager et kort undersøgelsesprogram (Box 1).

Milde symptomer i den tidlige fase (få ledhævelser, normal CRP og negativ IgM-reumafaktor) udelukker ikke progredierende erosiv sygdom med risiko for funktions- tab.

Behandling af RA

Behandling af RA omfatter medicinske, kirurgiske og non-farmakologiske tiltag og er således tværfaglig. Den medicinske behandling inddeles i smertestillende midler, glukokortikoider, sygdomsmodifi-

Box 1: Undersøgelsesprogram ved klinisk mistanke om RA.

- Hvilke led er hævede?
- CRP, blodcelletælling, nyre- og levertal, TSH, IgM-reumafaktor
- Urin for protein og sukker

**Juni 2003****Behandling af reumatoid artrit
(kronisk leddegigt) side 1****Priser – eller om ikke at betale
mere end nødvendigt side 4**

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

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

cerende præparater (DMARD) og de nye biologiske lægemidler.

Analgetisk behandling

Paracetamol har smertestillende effekt, og bivirkninger er sjældne ved normal dosering. Dette svage analgetikum bør som udgangspunkt kombineres med NSAID ved RA. Kombinationen har dokumenteret øget analgetisk effekt og desuden færre bivirkninger, da NSAID kan gives i lavere dosering end ved monoterapi. NSAID kan reducere smerte og stivhed i betydelig grad inden for få dage. Trods smertestillende lindring har præparaterne ingen effekt på sygdomsudvikling eller leddestruktioner. De forskellige NSAID har stort set alle samme behandlingsmæssige effekt, men effekt og bivirkninger varierer for den enkelte patient. Hvis patienten enten ikke har effekt eller får bivirkninger af NSAID, kan man derfor med fordel forsøge et evt. to andre NSAID. Behandling med NSAID indebærer risiko for alvorlige bivirkninger, hvoraf flere kan være livstruende. Det drejer sig især om gastrointestinal blødning, kardiell inkomensation og nyrefunktionsnedsættelse. Risikoen for gastrointestinal blødning kan redu-

ceres ved samtidig behandling med protonpumpehæmmer. Øvre dyspepsi ved behandlingsstart korrelerer dårligt til udvikling af ulcus og er derfor ikke i sig selv indikation for gastroprotektiv behandling. Gastroprotektiv behandling (protonpumpehæmmer eller evt. misoprostol) gives til patienter i risiko for at udvikle ulcus. Selektive COX (cyklooxygenase)-2-hæmmere har formentlig lidt færre bivirkninger end NSAID, men samme kontraindikationer, og deres rolle i behandlingen er endnu ikke afklaret. Hos patienter med udbredte leddestruktioner kan ved behov suppleres med stærke analgetika (tramadol, kodein eller morfika)

Glukokortikoider

Glukokortikoiders hurtige antiinflammatoriske effekt er væsentlig i behandlingen. Ved intraartikulær injektion i inflammerede led indtræder virkningen i løbet af timer til dage og varer i uger til måneder. I vægtbærende led (fx knæ) øges effekten, hvis en evt. ledansamling udtømmes forinden, og leddet aflastes i et døgn efter injektionen. Fornyet injektion i samme led bør undgås de efterfølgende 2-4 uger. Der er ingen konsensus om hyp-

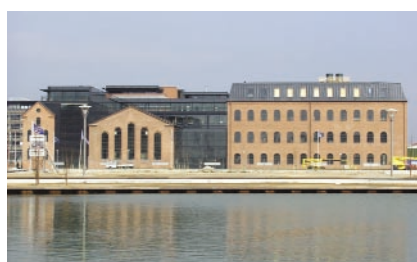
pigheden af reinjektion, men hver 3. måned vil de fleste finde rimeligt. Ved fortsat behov for injektion bør synovektomi overvejes, se side 3. Injektion i små led er en specialopgave. Peroral glukokortikoidbehandling i lav dosering kan hæmme udviklingen af knogleerosioner, men behandlingseffekten skal afvejes over for risikoen for bivirkninger. Risikoen for langtidsbivirkninger øges markant ved døgndoser over 7,5 mg prednison, hvorfor patienter i langtidsbehandling monitoreres med henblik på profylakse og behandling af bivirkninger.

Sygdomsmodificerende lægemidler

Sygdomsmodificerende lægemidler kan i varierende grad dæmpe sygdomsaktiviteten og hæmme erosionsudvikling. Metotrexat, sulfasalazin og leflunomid er lige effektive, idet 20%, 50% og 70% klinisk forbedring opnås hos henholdsvis >50%, 30% og 20% af patienterne. Præparaterne hæmmer, men standser ikke erosionsudviklingen. Penicillamin og natrium-aurotiomalat (»guldkur«) er på kort sigt lige så virksomme som metotrexat, sulfasalazin og leflunomid, mens hydroxyklorokin og azatio-

Samme service – ny adresse

IRF flytter til København S den 7. juli 2003. Sammen med Lægemiddelstyrelsen får vi her til huse i en 12.000 m² stor bygning, som består af dele af en gammel sojakagefabrik og et nyt byggeri.



Institut for Rationel Farmakoterapi,
Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Telefon: 44 88 91 21
Fax: 44 88 91 22
E-mail: irf@dkma.dk
Internet: www.irf.dk

prin er mindre virksomme. Ciclosporin er ikke indgået i sammenlignende undersøgelser. Metotrexat tåles bedst og har bedst langtidseffekt og er i dag oftest førstevalgspræparat. Effekten kan øges ved kombinationsbehandling, hvor metotrexat suppleres med enten sulfasalazin og hydroxyklorokin eller ciclosporin. For alle præparaterne gælder, at effekten er gradvist indsættende over flere måneder. I denne periode er supplerende behandling med glukokortikoider ofte indiceret. DMARD-behandling er en specialistopgave.

Det er ikke muligt at forudsige et givet præparats effekt hos den enkelte patient. 10-20% af patienterne opnår ikke tilstrækkelig sygdomsdæmpende effekt trods afprøvning af flere DMARD. Som hovedregel bør mindst to DMARD inkl. kombinationsbehandling være forsøgt, før der gives biologiske præparater. Patienter med utilstrækkelig effekt af DMARD var tidligere henvist til langtidsbehandling med glukokortikoider.

Biologiske præparater

De biologiske lægemidler infliximab, etanercept, adalimumab (TNF-hæmmere) og anakinra (IL-1-hæmmer) påvirker centrale patogenetiske faktorer direkte og har bedret behandlingsmulighederne for patienter med utilstrækkelig effekt af DMARD. Behandling med disse præparater registreres i Danmark i en central database. De indrapporterede resultater viser i lighed med den internationale erfaring, at der opnås remission hos ca. 20% af patienterne, mode-

rat/god effekt hos ca. 60% og ingen/beskedent effekt hos ca. 20%. Præparaterne kan i nogle tilfælde fuldstændigt stoppe erosionsudviklingen, så længe behandlingen pågår. Milde bivirkninger ses ofte, alvorlige bivirkninger er sjældne. Man ved ikke, hvor længe de biologiske midler kan anvendes, men de virker kun så længe, de gives. Behandlingen gives i Danmark kun på hospitaler.

Kirurgisk behandling

Kirurgisk behandling omfatter synovektomi, artroplastik, artrodese og alloplastik.

Synovektomi anbefales ved recidiverende ansamling trods 2-3 steroidinjektioner. Artroplastik anvendes hyppigst i hændernes og tæernes grundled. Artrodese kan være indiceret ved svære, smertevoldende destrukturer i håndled og fodled. Alloplastik anvendes med godt resultat i hofte-, knæ-, skulder- og albueled.

Fysioterapi

Fysioterapi kan bedre funktions- evne og lindre smerteoplevelse, men påvirker ikke sygdomsaktiviteten. Evidens for effekt foreligger på følgende områder: Almen dynamisk træning forbedrer den fysiske formåen (der er ikke forskel på træning i varmtvandsbassin og træning på land). Lokal varme- og kuldebehandling har symptomatisk effekt. Fodindlæg og ortopædisk fodtøj kan afhjælpe forfodsmerter og bedre gangfunktionen.

Ergoterapi

Ergoterapi har effekt på smerter og funktionsnedsættelse på følgende

områder: Håndøvelsesprogrammer til hjemmebrug, undervisning i led-aflastning, brug af relevante hjælpemidler (fx bestik med tykke greb, særlige køkkenredskaber, toiletforhøjere), håndledsbeskyttere og hvileskinner.

Patientundervisning

Patientundervisning (gigtskole) giver øget viden, har effekt på funktionsniveauet og øger temporært motivationen for fysisk træning.

Konklusion

Ved reumatoid arthritis er diagnostik og behandling inden for 3-6 måneder vigtig for prognosen. Henvendelse til reumatolog bør ske på mistanken. Behandlingen er tværfaglig. De nye biologiske præparater har bedret behandlingsmulighederne for patienter med utilstrækkelig effekt af DMARD og reducerer ofte behovet for langtidsbehandling med glukokortikoider.

Merete Lund Hetland
Reumatologisk klinik
H:S Hvidovre Hospital

Ovenstående gennemgang tager udgangspunkt i en MTV-rapport om diagnostik og behandling af leddegigt, som udkom primo 2003. Heri findes komplet referenceliste. Rapporten kan læses på www.cemtv.dk

Nye lægemidler

Lægemidler markedsført i maj 2003. Læs en kritisk vurdering på www.irf.dk

- Asmanex (mometason). Nyt inhalationssteroid til astma
- Avodart (dutasterid). Benign prostatahyperplasi
- Tracleer (bosentan). Pulmonal hypertension
- Transtec (buprenorfin). Depotplaster til smertebehandling

Efterårets kurser er overtegnede

På grund af stor søgning til instituttets kurser er der desværre lukket for tilmelding

Priser – eller om ikke at betale mere end nødvendigt

Lægemidler – og det gælder både analoge og synonyme midler – varierer meget i pris. Synonyme lægemidler indeholder ensvirkende aktivt lægemiddel, mens analoge lægemidler ligner hinanden kemisk så meget, at virkningen også i langt de fleste tilfælde er meget sammenlignelig og ensartet. Selv om der findes patienter, der af en eller anden grund, fx allergi over for enten aktivt stof eller hjælpestoffer, bedre kan behandles med det ene end det andet middel, er ovenstående dog hovedreglen. Herved skabes mulighed for pris konkurrence

og for patienterne umiddelbare besparelsesfordele, uden at den terapeutiske virkning sættes over styr. Når det findes relevant, vil »Rationel Farmakoterapi« bringe sådanne opdaterede prissammenligninger, specielt hvis der er store forskelle, eller der er sket noget radikalt i forhold til traditionel opfattelse.

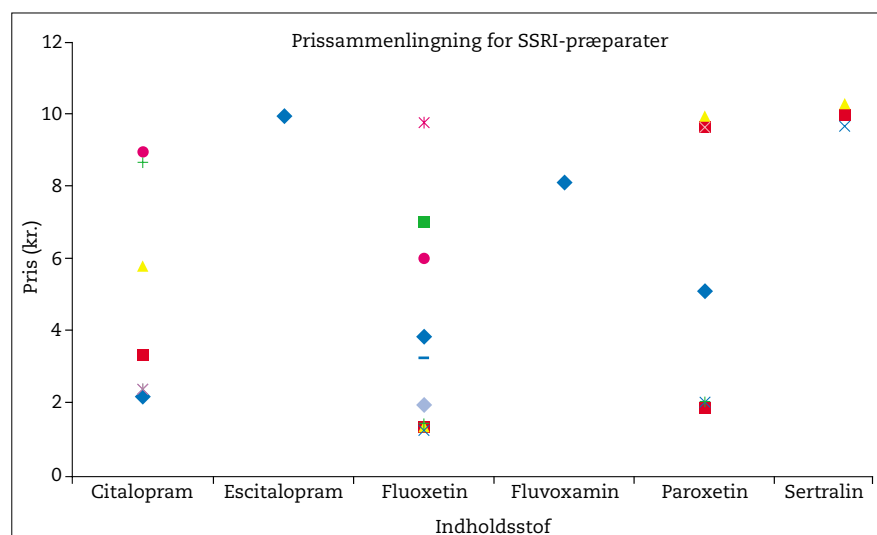
SSRI

SSRI'ere er ofte førstevalgspræparater ved behandling af depressive tilstande i almen praksis. De er lige effektive, og selv om specielt interaktionspotentialer kan variere, må

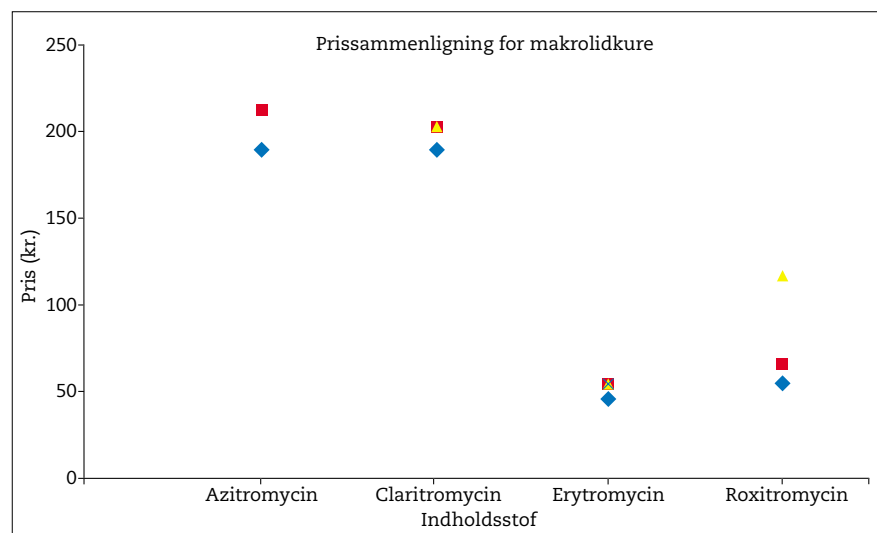
de alle 6 betragtes som analoge midler. Der er imidlertid store prisforskelle, se Figur 1, der i oversigtsform viser priserne på alle markedets SSRI-midler. En dagsbehandling kan fås til 2 kr, men man kan også vælge at belaste patient og offentlige kasser med 10 kr. – så valget skulle almindeligvis ikke være så svært. Da det er analoge midler, gælder G-ordningen ikke mellem præparaterne. Det er lægen selv, der i samråd med patienten skal træffe valget.

Makrolider

For makrolider har erytromycin længe været det billigste makrolid, men brugen har været om ikke begrænset, så i al fald generet af tendens til spasme lignende smerter i abdomen. Disse smerter kan ikke dæmpes med antacida eller lignende midler, da det ikke drejer sig om gastrit eller ulcera, men om krampelignende sammentrækninger af tarmens glatte muskulatur. Samtidig vides, at erytromycin og claritromycin har flere interaktioner end de to andre makrolider, idet netop disse to præparater hæmmer det såkaldte isozym 3A4, der er ansvarlig for mange lægemidlers omsætning. Brugen af specielt roxitromycin, der udover tendens til færre mavesmerter og interaktioner, ellers er meget sammenligneligt med erytromycin, har været hæmmet af en noget højere pris. Dette er nu ændret, da de to præparater nu er prismæssigt på linje (se Figur 2). Dette aspekt kan tages med i behandlingsovervejelser, hvor roxitromycin i mange tilfælde (bortset fra Helicobacter-behandling) kan erstatte de langt dyrere azitromycin og claritromycin.



Figur 1. Tablet/kapselpriser = døgnspris for de seks markedsførte SSRI-præparater i anbefalede doser. Pakningsstørrelser 98-100 stk. Priser per 28.04.2003 uden tilskud.



Figur 2. Priser for makrolidkure: Azitromycin 500 mg $\times$ 1 i 3 dage. Claritromycin 250 mg $\times$ 2 i 7 dage. Erytromycin 500 mg $\times$ 2 i 6 dage. Roxitromycin 300 mg $\times$ 1 i 7 dage. Priser per 28.04.2003 uden tilskud.