

Statusartikel

Behandling af reumatoid arthritis med januskinasehæmmere

Pernille Holme Thorhauge¹, Anders Løkke Ottesen^{1, 2} & Niels Lomborg^{1, 2}

1) Medicinsk Afdeling, Sygehus Lillebælt – Vejle, 2) IRS Sygehus Lillebælt – Kolding og Vejle

Ugeskr Læger 2025;187:V09240651. doi: 10.61409/V09240651

HOVEDBUDSKABER

- Methotrexat er fortsat førstevalg ved behandling af reumatoid arthritis (RA).
- Januskinase (JAK)-hæmmere er en effektiv behandling af RA.
- JAK-hæmmernes risikoprofil og pris begrænser dets brug.

Reumatoid arthritis (RA) er en systemisk autoimmun polyarthritis, der typisk rammer de små led i et symmetrisk mønster [1]. Behandlingen af RA med sygdomsmodificerende antireumatiske præparater (DMARDS) er ekspanderet i løbet af de seneste årtier. Der findes nu en lang række syntetiske og biologiske DMARDS. Senest er januskinase (JAK)-hæmmerne kommet til, og med dem betydelig ny viden. I denne artikel beskrives de kliniske og parakliniske karakteristika ved RA, og herudover gennemgås behandlingsmulighederne med særligt fokus på evidensen for behandling med JAK-hæmmere.

Symptomer, kliniske fund, biokemiske test og billeddiagnostik ved reumatoid arthritis

De typiske symptomer ved RA er smertefulde, hævede og stive led. Ledstivheden er værst om morgenen og efter perioder med hvile. Samtidig træthed og fysisk svækkelse er også hyppigt til stede. Ubehandlet er der med tiden en betydelig risiko for funktionsnedsættelse samt leddeformitet [1]. Ud over led involverer sygdommen i op til 40% af tilfældene f.eks. øjne, spytkirtler, hud, hjerte og lunger [2]. Ved klinisk undersøgelse er der tegn på synovitis og de afficerede led findes hævede, ømme og med indskrænket bevægelighed.

C-reaktivt protein (CRP)-niveauet og/eller andre akutfasereaktanter er ofte forhøjede – ligesom tilstedeværelse af IgM-reumafaktor (RF) og anti-CCP-antistof (CCP) hyppigt ses, men kan dog også forekomme hos raske og ved en række andre autoimmune tilstande [3, 4]. Ved undersøgelse med konventionel røntgen kan eventuel leddestruktion detekteres. UL-undersøgelse af led med Dopplerskanning kan vise hypertrofi af synovialis med øget vaskularisering [5]. MR-skanning kan anvendes til at påvise synovitis, tenosynovitis og knoglemarvsødem [6]. Billeddiagnostik har dog ringe værdi ved såvel valg af behandling som ved bestemmelse af sygdomsaktivitet [7].

Ætiologi og prognose ved reumatoid arthritis

Årsagen til RA er ukendt, og patogenesen er kompleks. Genetisk disponerede individer har en 2-5 gange højere risiko for at udvikle sygdommen [8].

Prognostisk er ubehandlet RA associeret med et progressivt funktionstab, forringet livskvalitet, negative socioøkonomiske konsekvenser samt tidlig død [9]. Hurtig iværksættelse af behandling, tæt kontrol og aggressiv optrapning af behandling indtil opnået remission eller lav sygdomsaktivitet har gennem de senere år reduceret følgerne af sygdommen betydeligt [2].

Behandling af reumatoid arthritis

Behandlingsmålet er at opnå remission eller lav sygdomsaktivitet. Rationalet for behandling er at mindske smerter, ledstivhed, funktionstab, ledskaede og fejlstilling samt at minimere risikoen for komplikationer.

Som det fremgår af behandlingsvejledningerne fra Dansk Reumatologisk Selskab og den europæiske sammenslutning er methotrexat (MTX) førstevalg ved behandling af RA og bør påbegyndes, så snart diagnosen er stillet [10]. MTX' antiinflammatoriske virkningsmekanisme er ikke endeligt afklaret. Bivirkningerne af MTX er oftest milde og tolerable. De mest almindelige bivirkninger omfatter gastrointestinale gener, orale sår, midlertidigt hårtab samt knoglemarvsdepression. Alvorlige bivirkninger som pneumonitis og allergiske reaktioner er meget sjældne. Ved kontraindikation eller intolerance over for MTX kan leflunomid eller sulfasalazin erstatte MTX.

Hvis behandlingsmålet ikke er opnået efter 3-4 mdr.s behandling med MTX, intensiveres behandlingen ved at kombinere MTX med sulfasalazin og/eller hydroxychloroquin. Ved dårlige prognostiske faktorer kombineres MTX-behandlingen med en tumornekrosefaktor (TNF)-hæmmer (TNF) i stedet (adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab eller infliximab). Flere studier har vist, at MTX og TNF-hæmmer i kombination er en effektiv behandling af RA, og at risikoen for antistofdannelse mod TNF-hæmmeren herved mindskes [11, 12]. TNF-hæmmere er monoklonale antistoffer (etanercept er et receptorantistoffusionsprotein), som binder specifikt til TNF-cytokinet, hvorved TNF hæmmes. TNF-hæmmere administreres parenteralt, og alle er ligeværdige med hensyn til effekt og bivirkninger [13].

Sikkerhedsprofilen for TNF-hæmmere er veletableret. Af bivirkninger ses øget forekomst af infektioner samt reaktivering af tuberkulose, herpes zoster og hepatitis B. Herudover kan der forekomme lokale reaktioner [10]. Systemiske reaktioner er yderst sjældne. Langtidsdata har ikke påvist øget forekomst af maligne lidelser [14].

Hvis TNF-hæmmere er kontraindiceret, kan MTX kombineres med andre biologiske lægemidler som bl.a. omfatter abatacept, tocilizumab, sarilumab og rituximab, som henholdsvis er en kostimulationshæmmer, IL-6-receptorantagonister og et CD20-antistof.

Januskinasehæmmere og reumatoid arthritis

Hos et fåtal af patienter kan RA trods behandling efter ovenstående principper ikke bringes i ro, og behandling med JAK-hæmmere kan da overvejes. JAK er molekyler, der virker kompetetivt på bindingsstedet for en eller flere af januskinaseenzymene (JAK1, JAK2, JAK3 og TYK2) i cellemembranen. Disse JAK-enzym indgår sammen med signal transducer and activator of transcription proteins (STAT) i JAK/STAT-signalvejen, der regulerer gentranskriptionen og dermed produktionen af et stort antal cytokiner, kemokiner og vækstfaktorer, som er involveret i patogenesen ved RA [15, 16]. JAK-hæmmerne kan gives i monoterapi eller i kombination med MTX og er tilgængelige i tabletform. I Danmark er stofferne tofacitinib, baricitinib, upadacitinib og filgotinib registreret til behandling af RA.

Effekten af JAK-hæmmere til behandling af RA er undersøgt i flere nyere studier. Ved en grundig litteratursøgning efter kvalitetsstudier, der beskriver korttidseffekten, fandtes i alt 11 randomiserede

kontrollerede studier [17-27]. Studier for peficitinib er udeladt, da præparatet kun er registreret i Japan. En oversigt over studierne demografi og resultater kan ses i Tabel 1. Studierne er alle sammenlignelige med hensyn til demografi, alder og køn. Ved søgning fandtes ikke studier, der har undersøgt skandinaviske patienter.

TABEL 1 Oversigt over fase II- og III-RCT-studier, der undersøger effekten af januskinase-hæmmere hos patienter med reumatoid arthritis. Resultaterne vises som andelen af patienter, som opnåede hhv. en ACR-responsrate (ACR20, ACR50, ACR70), lav sygdomsaktivitet (DAS28-CRP < 3,2) og klinisk remission (DAS28-CRP < 2,6).

Reference	Alder, middel	Observationstid, uger	N	Intervention	Design	n	ACR20, %	ACR50, %	ACR70, %	DAS28-CRP < 3,2, %	DAS28-CRP < 2,6, %
Kremer et al, 2012 [22], USA, Europa, Latinamerika	53	24	507	Tofacitinib	PBO	69	33				
					TOF 5 mg	71	46				6,1
Tanaka et al, 2015 [20], Japan	53	12	318	Tofacitinib	PBO	52	16				
					TOF 5 mg	52	73				
Fleischmann et al, 2017 [25], globalt	50	52	1.146	Tofacitinib	TOF 5 mg	384	65	38	18	41	21
					TOF 5 mg + MTX	376	73	46	25	46	31
					ADA 40 mg + MTX	386	71	44	21	47	28
Fleischmann et al, 2019 [23], globalt	50	52	588	Baricitinib	MTX	210	56	38	25	38	24
					BAR 4 mg	159	73	57	42	57	44
					BAR 4 mg + MTX	215	73	62	46	63	49
Burmester et al, 2018 [27], globalt	56	12	661	Upadacitinib	PBO + MTX	221	36	15	6	17	10
					UPA 15 mg + MTX	221	64	38	21	48	31
Fleischmann et al, 2019 [24], globalt	54	26	1.629	Upadacitinib	PBO + MTX	651	54	28	14	-	19
					UPA 15 mg + MTX	651	76	52	33	-	50
					ADA 40 mg + MTX	327	77	56	37	-	48
Smolen et al, 2019 [21], globalt	55	14	648	Upadacitinib	MTX	216	41	15	3	19	8
					UPA 15 mg	217	68	40	23	45	28
Van Vollenhoven et al, 2020 [19], globalt	53	24	947	Upadacitinib	MTX	314	36	15	5	10	6
					UPA 15 mg	317	71	45	25	40	19
Zeng et al, 2021 [17], Kina, Brasilien, Sydkorea	52	12	338	Upadacitinib	PBO + MTX	169	31	8	3	1	5
					UPA 15 mg + MTX	169	71	40,8	21,3	46	30
Westhovens et al, 2020 [18], globalt	53	52	1.252	Filgotinib	MTX	416	62	48	30		32
					FIL 200 mg	210	75	61	45		46
					FIL 100 mg + MTX	207	74	59	40		43
					FIL 200 mg + MTX	416	75	62	48		53
Combe et al, 2021 [26], globalt	-	24	1.755	Filgotinib	PBO + MTX	475	59	33	15	34	16
					FIL 100 mg + MTX	480	78	53	30	53	35
					FIL 200 mg + MTX	475	78	58	36	61	48
					ADA 40 mg + MTX	325	75	53	30	51	36

ACR = American College of Rheumatology; ADA = adalimumab; BAR = baricitinib; FIL = filgotinib; DAS = Disease Activity Score; MTX = methotrexat; PBO = placebo; RA = reumatoid arthritis; TOF = tofacitinib; UPA = upadacitinib.

Studierne evaluerer effekten ved hjælp af de amerikanske forbedringskriterier (ACR), som angiver andelen af patienter med en given procentvis forbedring. Alle studierne med JAK-hæmmere viste, at der var en signifikant større patientandel, som oplevede en 20%, 50% eller 70% forbedring i forhold til placebo.

Sygdomsaktivitet kan kvantificeres ud fra en sygdomsscore med 28 led (DAS28). Andelen af patienter, der opnåede en lav sygdomsaktivitet (DAS28-CRP score < 3,2) eller remission (DAS28-CRP score < 2,6) ved behandling med JAK-hæmmer versus MTX eller placebo, var også signifikant højere. Funktionsevnescoren målt med Health Assessment Questionnaire – Disability Index blev også signifikant forbedret med JAK-hæmmer i forhold til MTX [17-27].

Ét studie undersøgte ydermere effekten af tofacitinib versus adalimumab i kombination med MTX [25] og fandt de to kombinationer ligeværdige. Effekten af upadacitinib i forhold til adalimumab [24] og MTX [19, 21] i monoterapi er tillige undersøgt, og her var effekten af upadacitinib signifikant bedre.

Sikkerheden af brugen af JAK-hæmmere er dog ikke endeligt afklaret, og i 2022 initierede den amerikanske fødevarer- og lægemiddelforvaltningen FDA et sikkerhedsstudie [28]. Studiet er et randomiseret dobbeltblindet placebokontrolleret studie. Det blev udført retrospektivt i perioden fra 2014 til 2020. Formålet var at evaluere sikkerheden og effekten af tofacitinib sammenlignet med adalimumab og etanercept ved behandling af RA.

Studiet involverede 4.362 patienter, der var 50 år eller ældre og havde mindst én kardiovaskulær risikofaktor. Studiet viste, at tofacitinib ikke var mere sikkert eller mere effektivt end adalimumab og etanercept. Især ikke i den ældre aldersgruppe. Desuden blev der påvist en øget forekomst af venøs tromboembolisme ved behandling med tofacitinib [28].

Studiet medførte en advarsel fra lægemiddelstyrelse/EMA, og de nationale og internationale behandlingsvejledninger blev derfor ændret til, at andre alternativer bør forsøges, inden JAK-hæmmerbehandling overvejes. Risikoen for venøs tromboembolisme var i studiet afhængig af dosis, og derfor bør dosis reduceres hos patienter med øget risiko [28].

Konklusion

I denne artikel blev RA og den nyeste viden om behandling heraf gennemgået med fokus på evidensen bag JAK-hæmmere. Der er kommet mange behandlingsmuligheder til RA. Effekt og sikkerhedsprofil for disse – med undtagelse af JAK-hæmmere – er nu bedre undersøgt. Bivirkninger og risici er betydeligt mere acceptable i forhold til tidligere antaget, og derfor må der ideelt set stilles større krav til fremtidige behandlingsmuligheder.

Evidensen bag korttidseffekten af JAK-hæmmer til behandling af RA blev evalueret. Studierne viser, at JAK-hæmmere er en effektiv behandling med hensyn til ACR og DAS28-score. Ydermere er JAK-hæmmere til behandling af RA bedre end både MTX og biologisk medicin i monoterapi. Ved kombination med MTX er JAK-hæmmere på niveau med adalimumab. Selv om behandling med MTX og biologisk medicin har svigtet, er det fortsat muligt, at JAK-hæmmere har en effekt [29]. Bivirkningerne af JAK-hæmmere er sammenlignelige med TNF-hæmmere og er ofte milde og tolerable for patienten. Der pågår overvågningsstudier med henblik på at afklare sikkerhedsrisici ved behandling med JAK-hæmmere. For nuværende – set i lyset af sikkerhedsprofilen, og da prisen er høj – bør JAK-hæmmere fortrinsvis overvejes til yngre patienter med intolerance, kontraindikationer eller manglende effekt på MTX eller biologisk medicin.

Korrespondance *Niels Lomborg*. E-mail: niels.lomborg@rsyd.dk

Antaget 12. februar 2025

Publiceret på ugeskriftet.dk 5. maj 2025

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2025;187:V09240651

doi 10.61409/V09240651

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](#)

SUMMARY

Treatment of rheumatoid arthritis with janus kinase inhibitors

Rheumatoid arthritis (RA) is a frequent systemic inflammatory polyarthritis. In recent years, considerable knowledge has been gained in the treatment and diagnosis field. This review will address RA in general, focusing on the effect of the newest treatment option: janus kinase (JAK) inhibitors. Furthermore, using JAK inhibitors to treat RA in a Danish context will be discussed. In conclusion, JAK inhibitor treatment is an effective treatment for rheumatoid arthritis – however, potential serious side effects and a high price limit its use.

REFERENCER

1. Matteo AD, Bathon JM, Emery P. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2023;402(10416):2019-2033. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01525-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01525-8)
2. Myasoedova E, Matteson EL. Updates on interstitial lung disease and other selected extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2024;36(3):203-208. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000001007>
3. Wolfe F, Cathey MA, Roberts FK. The latex test revisited. *Arthritis Rheum*. 1991;34(8):951-60. <https://doi.org/10.1002/art.1780340804>
4. Whiting PF, Smidt N, Sterne JA et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2010;152(7):456-64;W155-66. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00010>
5. Di Matteo A, Mankia K, Azukizawa M, Wakefield RJ. The role of musculoskeletal ultrasound in the rheumatoid arthritis continuum. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(8):41. <https://doi.org/10.1007/s11926-020-00911-w>
6. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):804-14. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203158>
7. Haavardsholm EA, Aga AB, Olsen IC et al. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *BMJ*. 2016;354:i4205. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4205>
8. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):661-8. <https://doi.org/10.1002/art.24328>
9. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *JAMA*. 2018;320(13):1360-1372. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>
10. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356>
11. Choy EHS, Smith C, Doré CJ, Scott DL. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(11):1414-21. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei031>
12. Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1947-55. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202220>
13. Which TNF inhibitor for rheumatoid arthritis? *Med Lett Drugs Ther*. 2010;52(1338):38-9.
14. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(9):898-908. <https://doi.org/10.1001/2012.jama.10857>
15. Hu X, Li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):402. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00791-1>
16. Benucci M, Bernardini P, Coccia C et al. JAK inhibitors and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2023;22(4):103276. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103276>
17. Zeng X, Zhao D, Radominski SC et al. Upadacitinib in patients from China, Brazil, and South Korea with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional therapy. *Int J Rheum Dis*. 2021;24(12):1530-1539. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14235>
18. Westhovens R, Rigby WFC, van der Heijde D et al. Filgotinib in combination with methotrexate or as monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and limited or no prior exposure to methotrexate: the phase 3, randomised controlled FINCH 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(6):727-738. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219213>
19. Van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL et al. Efficacy and safety of upadacitinib monotherapy in methotrexate-naïve patients with moderately-to-severely active rheumatoid arthritis (SELECT-EARLY): a multicenter, multi-country, randomized, double-blind, active comparator-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(10):1607-1620. <https://doi.org/10.1002/art.41384>

20. Tanaka Y, Takeuchi T, Yamanaka H et al. Efficacy and safety of tofacitinib as monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, randomized, phase 2 study. *Mod Rheumatol*. 2015;25(4):514-21. <https://doi.org/10.3109/14397595.2014.995875>
21. Smolen JS, Pangan AL, Emery P et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet*. 2019;393(10188):2303-2311. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30419-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30419-2)
22. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):970-81. <https://doi.org/10.1002/art.33419>
23. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(3):506-517. <https://doi.org/10.1002/art.39953>
24. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH et al. Upadacitinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III, double-blind, randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1788-800. <https://doi.org/10.1002/art.41032>
25. Fleischmann R, Mysler E, Hall S et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10093):457-468. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31618-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31618-5)
26. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y et al. Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(7):848-858. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219214>
27. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391(10139):2503-12. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31115-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31115-2)
28. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316-326. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927>
29. Ochi S, Sonomoto K, Nakayamada S, Tanaka Y. Preferable outcome of janus kinase inhibitors for a group of difficult-to-treat rheumatoid arthritis patients: from the FIRST Registry. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):61. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02744-7>