Udredning og behandling af reumatoid artritis

Ditte Smed Iversen, René Drage Østgård, Tove Lorenzen & Kresten Krarup Keller

KLINISK PRAKSIS

STATUSARTIKEL

Diagnostisk Center, Regionshospitalet Silkeborg

Ugeskr Læger 2018;180:V06180444

Reumatoid artritis (RA) er en kronisk, autoimmun ledsygdom, der også kan afficere andre organer. Prævalensen er på ca. 1%, hvoraf 75% er kvinder, og gennemsnitsalderen ved debut er ca. 55 år [1], men lidelsen kan ses hos patienter i alle aldre. Ætiologien er ukendt, men lidelsen skyldes formodentlig et samspil mellem arv og miljø. Risikoen for komorbiditeter er betydeligt forøget, særligt i form af kardiovaskulære sygdomme og osteoporose [2-4]. Tidlig diagnostik, effektiv immunsuppressiv behandling samt korrekt behandling af komorbiditeter og komplikationer er essentiel for en god prognose. Læger inden for mange specialer skal derfor kunne håndtere disse patienter. For nylig er den første danske nationale behandlingsvejledning for RA blevet publiceret [5].

Formålet med denne artikel er at øge kendskabet til RA ved at beskrive kliniske forhold, udredning, behandling og komorbiditeter.

SYMPTOMER

De initiale symptomer på RA er individuelt varierende og ses oftest med snigende debut. Karakteristisk ses inflammatoriske ledsmerter, dvs. smerter uden lindring i hvile, bedring ved aktivitet, natlige smerter og morgenstivhed. Symptomerne kan overordnet inddeles i to underkategorier.

Ledmanifestationer

Alle ægte (synovialbeklædte) led kan afficeres, men hyppigst ses der symmetrisk involvering af mange små led på hænder og fødder, såsom proksimale interfalangealled, metakarpofalangealled, håndled og metatarsofalangealled (**Figur 1**). Mindre typisk ses initial affektion af ét eller få led. Først ved verificeret ledhævelse kan diagnosen RA endelig stilles [6]. Basal ledvurdering bør kunne foretages af alle læger. Der er typisk strækkedefekt i et hævet led, og der mærkes en blød udfyldning over en ikkepalperbar ledlinje. Senfølger på leddene er pga. bedre behandlingsmuligheder ikke længere hyppige, men kan ses i hænderne som bl.a. ulnardeviation, svanehalsdeformitet og knaphulsdeformitet.

FIGUR 1

Patient med ledhævelser i første interfalangealled samt i tredje og fjerde proksimale interfalangealled pga. tidlig reumatoid artritis.

Ekstraartikulære manifestationer

Alle patienter, men især dem, der har forekomst af autoantistoffer mod cyklisk citrullineret peptid (anti-CCP) og/eller reumafaktor (IgM-RF), er i risiko for at få ekstraartikulær affektion [7, 8]. Almene symptomer såsom træthed, subfebrilia og vægttab ledsager ofte de karakteristiske ledmanifestationer.

Reumatiske noduli kan forekomme som små knudeformede fortykkelser i underhuden særligt på overekstremiteternes ekstensorsider og over trykbelastede områder. Sekundært Sjøgrens syndrom med udtalt

HOVEDBUDSKABER

- Reumatoid artritis er en multiorgansygdom med mange komorbiditeter, hvorfor læger inden for tilgrænsende specialer bør kunne behandle disse patienter.
- Tidlig diagnostik og hurtigt iværksat effektiv behandling er vigtig for en god prognose.
- Den primære behandling er methotrexat givet én gang ugentligt kombineret med intraartikulære steroidinjektioner.

tørhedsfornemmelse i mund og øjne forekommer hyppigt. I øjnene kan desuden i sjældne tilfælde ses enten godartet episkleritis eller skleritis med udtalt rødme og øjensmerter, der kræver særlig opmærksomhed pga. risiko for synsnedsættelse. Lunger og pleura kan afficeres med interstitiel lungesygdom og pleuritis, som dog ikke altid er behandlingskrævende [9, 10]. Vaskulitis forekommer sjældent, men kan ses som perifer polyneuropati eller kutan vaskulitis med sårdannelse.

PARAKLINIK

Resultaterne af biokemiske undersøgelser kan understøtte mistanken om RA, herunder forhøjede autoantistoffer i form af IgM-RF og/eller anti-CCP. Særligt anti-CCP-niveauet kan være øget i flere år før symptomdebut og er derfor en stærk prædiktor for senere udvikling af RA [11, 12]. RA kan forekomme uden positive autoantistoffer. Ved aktivitet i RA ses desuden ofte en stigning i C-reaktivt protein (CRP)-niveau [13].

Røntgenbilleder af hænder og fødder er relevant at tage tidligt i udredningsforløbet mhp. at se, om der er udviklet knogleerosioner, samt i differentialdiagnostisk øjemed. Knogleerosioner ved debut er en dårlig prognostisk markør. MR-skanning bruges kun sparsomt ved udredning af RA pga. den lave specificitet [6, 14]. UL-skanning benyttes hyppigt i den daglige reumatologiske praksis til vurdering af ledhævelse [6, 15]. UL-skanning kan desuden ved behov benyttes til præcis anlæggelse af intraartikulære steroidinjektioner.

UDREDNING

En patient, der har hævede led, og hvor man har mistanke om RA, skal henvises til reumatologisk vurdering inden for seks uger fra debut. Før henvisning tages der blodprøver, og hvis svarene foreligger på henvisningstidspunktet, bedes de anført.

I Danmark ses der erosioner på røntgenoptagelser hos ca. 53% af patienterne med nydiagnostiseret RA [16]. Da tidlig initiering af medicinsk behandling er vigtig, skal henvisning ikke nødvendigvis afvente svar på røntgenundersøgelsen. Om den henvisende læge skal bestille røntgenbillederne, afhænger af lokale retningslinjer. Et initialt udredningsprogram anbefales igangsat fra den henvisende læge (**Tabel 1**).

DIAGNOSE

Der findes ikke diagnostiske kriterier for RA, men klassifikationskriterier anvendes i den daglige kliniske praksis som et diagnostisk værktøj [6]. De nyeste American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism-klassifikationskriterier blev publiceret i 2010, da de hidtidige kriterier fra 1987 tog udgangspunkt i senstadieartritisforandringer og derfor ikke var tilstrækkeligt sensitive til diagnosticering af tidlig sygdom [6, 17]. RA-diagnosen forudsætter, at patienten har mindst ét hævet led, og at ingen anden tilstand bedre forklarer hævelsen. Diagnosen baseres herefter på fire forskellige parametre: 1) ledindvolvering (ledstørrelse og antal), 2) serologi (IgM-RF- og anti-CCP-niveau), 3) fasereaktanter (sænkningsreaktion og/eller CRP-niveau) og 4) sygdomsvarighed (mere eller mindre end seks uger). Klassifikationskriterierne har fokus på tidlig erkendelse af sygdom med høj sensitivitet, men lavere specificitet til følge [18]. Revurdering af diagnose og behandling over tid er derfor vigtig.

TABEL 1

Udredningsprogram initiereret fra henvisende læge ved mistanke om reumatoid artritis.

Objektivt	Systematisk ledgennemgang
Biokemi	Levertal: alaninaminotransferase Væske- og infektionstal: CRP, kreatinin, albumin Hæmatologi: hæmoglobin, trombocytter, leukocytter og differentialtælling Andet: thyroideastimulerende hormon, D-vitamin Autoantistoffer: IgM-RF, anti-CCP
Billeddiagnostik	*Røntgenundersøgelse af* Hænder og håndled[a] Fødder[a] Thorax

CCP = cyklisk citrullineret peptid; CRP = C-reaktivt protein; Ig = immunglobulin.
a) Afhænger af lokale retningslinjer.

BEHANDLING

Medicinsk behandling af RA er en specialistopgave, hvorfor patienterne skal være tilknyttet et reumatologisk ambulatorium eller en speciallægepraksis. Behandlingsmålet er som udgangspunkt fuld remission eller alternativt lav sygdomsaktivitet. Ved opblussen i sygdomsaktiviteten skal behandlingen intensiveres hurtigt med henblik på at forhindre kroniske ledskader.

I Danmark er hjørnestenen i behandling af RA en kombination af hurtigtvirkende intraartikulære glukokortikoidinjektioner og methotrexat (MTX), der har en langsomtindsættende virkning. Glukokortikoid benyttes både ved debut og ved senere opblussen i sygdommen. Efter injektion i et led mindskes risikoen for fornyet injektion i samme led fremover [19]. Anden administrationsform af glukokortikoid kan i særlige tilfælde benyttes, men foretrækkes ikke i Danmark.

MTX hæmmer DNA-syntesen og virker antiinflammatorisk via øgning af adenosinniveauet og dermed hæmning af en række inflammatoriske mediatorer [20]. Det er en veldokumenteret behandling til patienter med RA og medfører hos de fleste effektiv sygdomskontrol og betydelig bedring af den langsigtede prognose [21, 22]. MTX-behandling påbegyndes hos alle patienter med nydiagnosticeret RA, hvor der ikke er

kontraindikationer. Det er meget vigtigt, at MTX kun administreres en gang ugentligt og kombineres med folinsyretilskud, der indtages dagen efter for at modvirke bivirkninger. Dosis øges gradvist og hurtigt til den højest tålte dosis, maksimalt 25 mg × 1/uge, hvis bivirkninger, komorbiditeter og alder tillader det. Den hyppigste bivirkning er kvalme, men knoglemarvssupprimering og leverpåvirkning kan forekomme, hvorfor patientens biokemiske værdier følges regelmæssigt og særlig tæt ved påbegyndelse af behandlingen. MTX er immunsupprimerende og bør pauseres ved alvorligere infektioner, som hovedregel når der er behov for antibiotisk behandling.

Så længe der er sygdomsaktivitet intensiveres behandlingen hver tredje måned (**Figur 2**). Opnås der således ikke sygdomskontrol på monoterapi med MTX, optrappes der til kombinationsbehandling, hvoraf den bedst dokumenterede kombination er trestofbehandling med MTX, sulfasalazin og hydroxychloroquin [23]. MTX optages ikke fuldstændigt fra tarmen, og man kan derfor evt. ændre behandlingen til subkutan administration for at øge bioavailabiliteten.

Ved fortsat sygdomsaktivitet optrappes der til et biologisk præparat, hvor en tumornekrosefaktor-α-hæmmer er førstevalg. Biologisk medicin skal som hovedregel kombineres med MTX for at øge effekten og mindske risikoen for antistofdannelse [21, 22]. Behandlingseffekten opnås via supprimering af inflammationsresponset, hvorfor biologisk medicin også skal pauseres ved infektioner og operationer samt seponeres ved cancer [22]. Det er uvist, hvornår behandlingen kan nedtrappes, men en gradvis reduktion forsøges ofte ved langvarig remission [22].

KOMORBIDITET

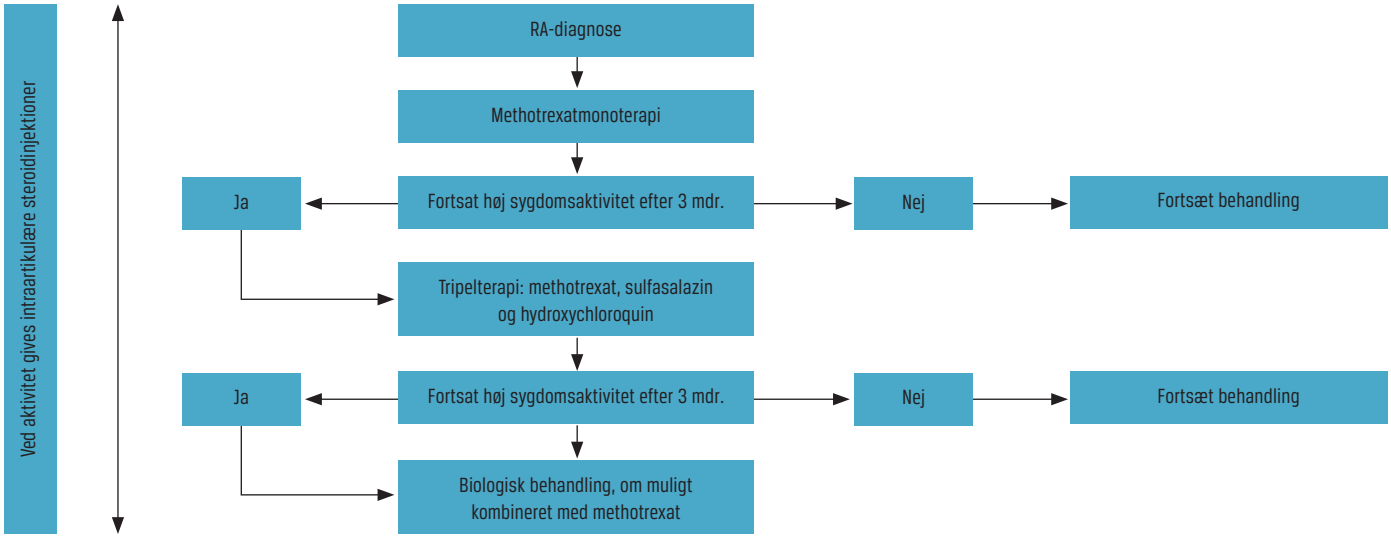
Den inflammatoriske aktivitet ved RA medfører en øget risiko for komorbiditeter, herunder kardiovaskulære sygdomme og osteoporose [4, 24, 25]. Vigtigheden af sideløbende behandling af både sygdomsaktivitet og komorbititeter må derfor understreges.

Den kardiovaskulære mortalitet samt risikoen for hjertesvigt og akut myokardieinfarkt er betydeligt forøget hos patienter med RA [3, 26]. I de gældende scoresystemer for kardiovaskulære sygdomme underestimerer man formentlig risikoen hos patienter med RA, da den systemiske inflammation medvirker betydeligt til den øgede risiko [2]. Med den nuværende viden anbefales det, at patienter med RA screenes for modificerbare kardiovaskulære risikofaktorer. Medicinsk behandling og forebyggende tiltag med fokus på hypertension, hyperkolesterolæmi, overvægt og rygning foregår efter nationale retningslinjer i samarbejde mellem reumatologer og praktiserende læger samt ved behov med relevante specialafdelinger.

Inflammationsprocessen kombineret med brug af glukokortikoider øger risikoen for udvikling af osteoporose med gradvist tab af knoglemasse og øget risiko for frakturer til følge [4]. Til monitorering og evaluering af patientens knoglestatus udføres *dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA)-skanning ved diagnosetidspunktet og mindst hvert femte år ved normal undersøgelse. Der udføres dog årlig DEXA-skanning ved

FIGUR 2

Behandlings-*flow chart* for reumatoid artritis (RA).



vedvarende glukokortikoidbehov. Kalk og D-vitamin ordineres som basisbehandling til alle patienter med RA. Forebyggende behandling som oftest med alendronat iværksættes i henhold til de danske guidelines [27].

Alvorlige infektioner forekommer hyppigt hos patienter med RA pga. sygdommens inflammatoriske karakter og behandlingen med immunsupprimerende lægemidler [28]. Ekstra opmærksomhed på disse patienters infektionsrisiko er derfor relevant både i almen praksis og i forbindelse med indlæggelse. Infektionerne skal behandles efter sædvanlige retningslinjer, og den immunsupprimerende behandling pauseres, så snart infektionen er verificeret. Hos det fåtal af patienter, som er i langvarig prednisolonbehandling, er det vigtigt, at behandlingen fortsætter og evt. øges for at undgå relativ binyrebarkinsufficiens.

MONITORERING

Regelmæssige kontroller fastlægges med varierende intervaller afhængig af sygdomsaktivitet, men dog minimum en gang årligt. Tæt monitorering fra diagnosetidspunktet og indtil opnåelse af stabil remission er effektivt til forebyggelse af kroniske ledskader og hurtigst mulig erkendelse af bivirkninger af den immunsuppressive behandling [18, 29]. Patienterne monitoreres foruden ledundersøgelse med regelmæssige blodprøver, som oftest hver 6.-8. uge, afhængig af den vurderede risiko for bivirkninger, men hyppigere ved påbegyndelsen af behandlingen og behandlingsskift. Biokemisk vurderes inflammationsmarkører, lever- og nyreparametre samt hæmatologiske parametre.

Billeddiagnostik er også relevant til monitorering, hvor især UL-skanning benyttes ved usikkerhed om sygdomsaktivitet [6, 15]. MR-skanning kan også anvendes til vurdering af opblussen i sygdomsaktivitet ved diskrepans mellem symptomer og objektive fund [6, 14], men benyttes ikke rutinemæssigt. Røntgenbilleder anvendes efterhånden sjældent efter opnåelse af remission, da vurdering af ledhævelse generelt korrelerer godt til graden af sygdomsaktivitet [30]. Monitorering af komorbiditeter fremgår ovenfor.

KONKLUSION

RA er en multiorgansygdom med bred specialeberøring. Tidlig diagnose og hurtig iværksættelse af effektiv behandling er afgørende for prognosen. Mistanke om RA skal opstå hos patienter, der har ledhævelser uden anden oplagt årsag. Hjørnestenen i behandlingen er MTX kombineret med intraartikulære injektioner med glukokortikoid. Behandling og monitorering skal være forankret i reumatologisk regi, men i forbindelse med komorbiditeter, infektioner og andre komplikationer er der ofte behov for vurdering og behandling i andre specialer, herunder i almen praksis.

SUMMARY

Ditte Smed Iversen, René Drage Østgård, Tove Lorenzen & Kresten Krarup Keller:

Diagnosing and treating rheumatoid arthritis

Ugeskr Læger 2018;180:V06180444

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, autoimmune joint disease associated with increased risk of multiorgan involvement and comorbidities such as osteoporosis, cardiovascular disease, and infections. Therefore, doctors in other specialities should have knowledge of RA. No diagnostic criteria are available, but the classification criteria are often used as a diagnostic tool. Early initiation of effective immunosuppressive treatment is essential to improve outcome. The cornerstone of treatment is intra-articular administration of glucocorticoids in combination with methotrexate.

KORRESPONDANCE: *Ditte Smed Iversen*. E-mail: Dittiver@rm.dk

ANTAGET: 21. august 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 29. oktober 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Horslev-Petersen K, Hetland ML, Junker P et al. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. Ann Rheum Dis 2014;73:654-61.
2. Gabriel SE. Heart disease and rheumatoid arthritis: understanding the risks. Ann Rheum Dis 2010;69(suppl 1):i61-i64.
3. Mantel A, Holmqvist M, Andersson DC et al. Association between rheumatoid arthritis and risk of ischemic and nonischemic heart failure. J Am Coll Cardiol 2017;69:1275-85.
4. Heinlen L, Humphrey MB. Skeletal complications of rheumatoid arthritis. Osteoporos Int 2017;28:2801-12.
5. Dansk Reumatologisk Selskab. National behandlingsvejledning for reumatoid artritis. www.danskreumatologiskselskab.dk/index.php?id=110 (10. aug 2018).
6. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010;62:2569-81.
7. Theander L, Nyhall-Wahlin BM, Nilsson JA et al. Severe extraarticular manifestations in a community-based cohort of patients with rheumatoid arthritis: risk factors and incidence in relation to treatment with tumor necrosis factor inhibitors. J Rheumatol 2017;44:981-7.
8. Turesson C, Jacobsson LT, Sturfelt G et al. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66:59-64.
9. Prete M, Racanelli V, Digiglio L et al. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. Autoimmun Rev 2011;11:123-31.
10. Nyhall-Wahlin BM, Petersson IF, Jacobsson C et al. Extra-articular manifestations in a community-based sample of patients with rheumatoid arthritis: incidence and relationship to treatment with TNF inhibitors. Scand J Rheumatol 2012;41:434-7.
11. Kudo-Tanaka E, Ohshima S, Ishii M et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptide 2 (CCP2) are superior to other potential diagnostic biomarkers for predicting rheumatoid arthritis in early undifferentiated arthritis. Clin Rheumatol 2007;26:1627-33.
12. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2003;48:2741-9.
13. Kay J, Morgacheva O, Messing SP et al. Clinical disease activity and acute phase reactant levels are discordant among patients with active rheumatoid arthritis: acute phase reactant levels contribute separately to predicting outcome at one year. Arthritis Res Ther 2014;16:R40.
14. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2013;72:804-14.
15. Freeston JE, Wakefield RJ, Conaghan PG et al. A diagnostic algorithm for persistence of very early inflammatory arthritis: the utility of power Doppler ultrasound when added to conventional assessment tools. Ann Rheum Dis 2010;69:417-9.

16. Horslev-Petersen K, Hetland ML, Ornbjerg LM et al. Clinical and radiographic outcome of a treat-to-target strategy using methotrexate and intra-articular glucocorticoids with or without adalimumab induction: a 2-year investigator-initiated, double-blinded, randomised, controlled trial (OPERA). Ann Rheum Dis 2016;75:1645-53.
17. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31:315-24.
18. van Steenbergen HW, da Silva JAP, Huizinga TWJ et al. Preventing progression from arthralgia to arthritis: targeting the right patients. Nat Rev Rheumatol 2018;14:32-41.
19. Hetland ML, Horslev-Petersen K. The CIMESTRA study: intra-articular glucocorticosteroids and synthetic DMARDs in a treat-to-target strategy in early rheumatoid arhtritis. Clin Exp Rheumatol 2012;30(suppl 73):S44-S49.
20. Brown PM, Pratt AG, Isaacs JD. Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. Nat Rev Rheumatol 2016;12:731-42.
21. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2016;68:1-25.
22. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017;76:960-77.
23. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2016;8:CD010227.
24. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis Rheum 2005;52:722-32.
25. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. Am J Cardiol 2011;108:1362-70.
26. Meune C, Touze E, Trinquart L et al. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. Arch Cardiovasc Dis 2010;103:253-61.
27. Dansk Endokrinologisk Selskab. National behandlingsvejledning for osteoporose. www.endocrinology.dk/index.php/nbvhovedmenu/3-calcium-og-knoglemetaboliske-sygdomme/3-osteoporose (10. aug 2018).
28. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. Rheumatology (Oxford) 2013;52:53-61.
29. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet 2016;388:2023-38.
30. van der Heijde D. Erosions versus joint space narrowing in rheumatoid arthritis: what do we know? Ann Rheum Dis 2011;(suppl 1):i116-i118.