

## NYE MEDIKAMENTER VED REVMATISME

Tor Magne Madland  
Overlege, dr.med.  
Revmatologisk avd HUS  
22.05.19

### Disposisjon

NSAIDs: Egen forelesning fredag  
Osteoporose og fibromyalgi: Egne forelesninger onsdag

Sykdomsmodifiserende medik. (DMARDs, Disease Modifying Antirheumatic Drugs)  
Syntetiske: «De gode gamle»  
Biologiske: «De dyre -mab-ene og -cept-ene som injiseres el. infunderes»  
Måltrettede syntetiske: «De nye tablettene, --nib-ene»

Behandlingsstrategier  
Revmatoid artritt og aksial spondylartritt

Urinsyreigikt!

### Revmatiske sykdommer, hovedgrupper

- **Inflammatoriske leddsykdommer**
  - Revmatoid artritt
  - Spondyloartritter
    - Aksiale: Ankyloserende spondylitt (Bekhterev) m.fl
    - Perifer: Psoriasisartritt, reaktiv artritt m.fl
  - Krystallartritter
- **Kollagenoser**
  - SLE, Sjögren, myositter m.fl
- **Vaskulitter**
  - Temporalisarteritt/aortitt m.fl
  - ANCA-assosierte vaskulitter (GPA: Wegeners, EGPA: Churg-Strauss)
- **Ikke-inflammatoriske**
  - Artrose, fibromyalgi, osteoporose m.fl

### Hydroksyklorokin: Plaquenil® tabl 200 mg

Basisbehandling ved SLE, kan brukes mot Sjögren og revmatoid artritt  
Demper sykdomsaktivitet  
Bedrer lipidprofil og glukosetoleranse

Kan brukes under graviditet  
Ikke blodprøvekontroller  
Øyelegekontroller: 1 gang pr år etter 5 års behandling

### Prednisolon tabl 20/5/2,5 mg Ulike «kurer»

Osteoporoseprofylakse ved mer enn et par ukers behandling  
Kortest mulig, individuell dosering

- **Temporalisarteritt/systemiske vaskulitter:**
  - 40 (60)mg i 2 uker, 30mg i 2 u, 20mg i 2-4 u. Videre reduksjon 2,5mg hv. 4.u
- **PMR (polymyalgia rheumatica):** Samme, men starte på 15-20mg
- **RA, nyoppstått** (mens vi venter på effekt av Mtx): 15mg i 1 u, 10mg i 2 u, 7,5mg i 2 u, 5 mg i 2 u
- **RA, oppbluss:**
  - Lederspan-injeksjon i hovne ledd (pas kontakter gjerne Revma pol direkte)
  - 7 ukers kur: 15 mg i 1 u, 10mg i 1 u, 7,5mg i 1 u, 5 mg i 2u, 2,5mg i 2 u
  - 6 dagers kur: 20mg i 2 dg, 15mg i 2 dg, 10mg i 2 dg
  - Evt Celeston 1-2 ml im.
- **Urinsyreigikt:** 2 ukers kur, se seinere

### Azatioprin: Imurel® tabl 25/50 mg Mykofenolatmofetil: CellCept® kapsler 250 mg/tabli 500 mg

Imurel som Prednisolonsparende medikament

CellCept: Glomerulonefritt, transplanterte. Sjelden initiert av revmatolog  
Begrenset refusjon

### Metotreksat (Mtx): Methotrexate® tabl 2,5 mg, Metex® ferdigfylt sprøyte/penn

Prednisolonsparende ved temporalisereritt, myositter mfl  
**Basisbehandling ved RA og andre perifere artritt**  
 Strategi og effektive doser er hovedgrunn til bedret utfall ved RA!  
 Inntil 25 (30) mg x 1/uke  
 Avtagende absorpsjon >20 mg/uke, da gis sc som Metex  
 Innsettende effekt etter 4-8 uker  
 Bivirkninger:

- Beinmargdepresjon (leukopeni)
- Transaminasestigning
- Interstiell lungeeffeksjon

Teratogen effekt/øker risiko for spontanabort

- Kvinner: Seponere 3 mnd før konsepsjon
- Menn: <30 mg/uke kan brukes under konsepsjon

HELSE BERGEN  
 HelseBergen.no

### Diagnose/behandling av revmatoid artritt (RA)

Symptomer, flere hovne/ømme ledd, SR/CRP, anti-CCP/RF  
 Fastlegge henviser til revmatolog  
 Tidlig oppstart DMARDs (Prednisolon og Mtx)  
 Målstyrt behandling/opptopping til remisjon innen 6 mnd  
 - Komposittmål DAS28: Antall ømme og antall hovne ledd, SR/CRP, pasientens egen vurdering  
 - GoTreatt® (GTI) «Revmatologi-journal» som inkluderer egenrapportering

Pasientforløp, tverrfaglig oppfølging

HELSE BERGEN  
 HelseBergen.no

### Pasientforløp: Ny RA

Sikre «treat to target» og tverrfaglig opplæring/info

HELSE BERGEN  
 HelseBergen.no

### Behandlingsnivå/opptopping av medikamentell behandling RA

Fra Espen A. Haavardsholm og Anna-Birgitte Aga

HELSE BERGEN  
 HelseBergen.no

### Leflunomid: Arava® tabl 20 mg (10 mg)

Tilsværer Mtx i effekt/bivirkning. Kan gi litt stigning i BT  
 Doseres 20 mg x 1 (evt 10 mg)

Interaksjon, gir økt konsentrasjon statiner (rosuvastatin). Vurder dosereduksjon  
 Lang halveringstid, teratogen: Kvinner seponere 2 år før konsepsjon

HELSE BERGEN  
 HelseBergen.no

### Sulfasalazin: Salazopyrin EN® tabl 500 mg

Førstevalg ved reaktiv artritt  
 Brukes ved lavgradig revmatoid artritt  
 Ikke nødvendig å seponere før graviditet

HELSE BERGEN  
 HelseBergen.no

### Nye medikamenter

#### Biologiske DMARDs og målrettede syntetiske DMARDs

Nasjonale retningslinjer, søknadsbasert, LIS-ambud

**Biologiske (gis iv eller sc):**

- TNF-hemmere
  - Adalimumab: Humira\*
  - Certolizumab: Cimzia\*
  - Etanercept: Enbrel\*, Benepali\*
  - Golimumab: Simponi\*
- Infliximab: Remicade\*, Rensima\*, Inflectra\*
- Rituximab (anti B-celle): MabThera\*, Rituxan\*
- Abatacept (modulerer stimulering av T-celle): Orencia\*
- Tocilizumab (hemmer IL-6): RoActemra\*
- Sekukinumab (hemmer IL-17A): Cosentyx\*

**Målrettede syntetiske (perorale):**

- JAK-hemmere (hemmer prod. av div. IL)
  - Tofacitinib: Xeljanz\*
  - Baricitinib: Olumiant\*

Virkemekanisme  
Nomenklatur  
Skiftende LIS-ambud  
Biotilsvarende

### Hvilket medikament velges?

**Diagnose**

- TNF-hemmer: RA, PsA, axSpA (ReA?)
- Rituximab: RA, SLE, systemiske vaskulitter (GPA, EGPA)
- Abatacept og tocilizumab: RA
- Sekukinumab: PsA, axSpA
- JAK-hemmere: RA (PsA)

**Persontilpasset?**

- Ikke tilgjengelig kartlegging av den enkelte pas. interleukinprofil
- Autoantistoff? RF/anti-CCP, ANA, ANCA (rituximab)
- Betydelig forhøyet SR/CR? (RoActemra)
- Komorbiditet som IBD, psoriasis, uveitt...?

### Bruk av biologiske/målrettede DMARDs

Perifere artritt: Mtx el tilsvarende er basis  
Aksial spondylartritt: Biologisk monoterapi (for her virker ikke Mtx)

Manglende effekt: Er det inflammasjon?  
Antistoffdannelse mot biologisk medikament/bytte ved terapivikt

Gode retningslinjer og praksis mtp oppstart (indiv.søknad)  
Hva med nedtrapping/seponering?

Ved aksiale spondylartritter: Dosereduksjon ofte vellykket  
RA: Foreløpig begrenset evidens mtp seponering

### Indikasjon for biologisk ved aksial SpA uten perifer artritt

Prøvd minst 2 NSAIDs (minst 3 uker hver)  
Trening initiert etter veiledning av fysioterapeut  
Høy sykdomsaktivitet/reduert funksjon  
Prediktorer for god respons:

CRP, MR-ødem ved IS-ledd, ung alder/kort sykdomsvarighet

### Viktigste bivirkninger av DMARDs

Mtx/Arava/Salazopyrin: Beinmarg (lpk/tpk), lever, lunge

«Biologiske»: Øket risiko for infeksjoner  
TNF-hemmere: Tuberkulose/oppportunistiske

- Tocilizumab (RoActemra): SR og CRP supprimeres. ALAT, leukopeni
- JAK-hemmere (Xeljanz/Olumiant): Hapes zoster
- Tocilizumab/JAK-hemmere: Økning i HDL/LDL men uendret ratio?

### Blodprøvekontroller ved DMARDs

Tabell 2. Anbefalinger for blodprøvekontroller hos RA pasienter som bruker DMARDs.

Medikament	Monitoreingsintervall basert på tid etter oppstart av behandling*		
	< 3 måneder	3 - 6 måneder	> 6 måneder
Hydroksyklorokin †	Ingen	Ingen	Ingen
Leflunomid †	2-4 uker	8-12 uker	12 uker
Metoteksat	2-4 uker	8-12 uker	12 uker
Sulfasalazin	2-4 uker	8-12 uker	12 uker
TNF-hemmer	4-6 uker	8-12 uker	8-12 uker
Tocilizumab	4-6 uker**	8-12 uker	8-12 uker
Rituximab	4-6 uker	8-12 uker	8-12 uker
Abatacept	4-6 uker	8-12 uker	8-12 uker
tsDMARD	4-6 uker**	8-12 uker	8-12 uker

\* Basert på vanlige intervaller for monitoring. Hemoglobin, leukocytteller, ALAT, kreatinin, SR og CRP med tanke på effektivitet/bivirkninger.  
 \*\* Anbefaling basert på egne/lokale erfaringer de første 3 månedene etter oppstart/bytte av DMARD og etter omstilling av DMARD.  
 † De fleste av disse medikamentene anbefales etter 16 uker etter start på behandling og har det her vært normalt blodprøve frekvens i RoActemra.  
 ‡ Pasienter med komorbiditet med kroniske blodprøve utføres som anbefalt med DMARD som for behandlingen tilpasningslaboratorier om de generelle anbefalingene i tabellen.  
 † eller anbefaling fra blodprøve, med sykehusrehabiliteringsforbud med godkjent hydroksyklorokin etter 2. og 4. og deretter årlig.  
 ‡ Blodprøve skal kontrolleres for behandlingstid og deretter med jevne mellomrom.  
 \*\* Høring av laboratorie for gjensidig 8-12 uker eller oppsett.

### DMARDs og vaksiner

Alle DMARDs: Årlig influensavaksine  
Før biologiske: Pneumokokk- og influensavaksine minst 2 uker før oppstart

### DMARDs og elektive operasjoner

Tid siden siste dose, større inngrep:

- TNF-hemmere/andre: Minst 1 doseintervall
- Rituksimab: >3 mnd

### Urinsyregikt

#### Anfallsbehandling

- Leddgjennom med steroidinjeksjon. Ved første gangs anfall er det nyttig å sikre diagnosen ved mikroskopi av ledsvæske
- NSAIDs, like effektivt som Prednisolon
- Kolkisin
- Prednisolon

#### Forebygging

- Kosthold
- Kolkisin
- Urinsyresenkende medikament, allopurinol
- Probenecid (Probenecid) øker utskillelsen av urinsyre. Underutskilling kan mistenkes hos yngre pasienter og undersøkes ved måling av urinsyre i dagurin. Pasientene må ha normal nyrefunksjon, fravær av nyresten/urat-nefropati, god compliance og ikke bruke interagerende medikamenter.

#### Pasientoppfølging

### Kolkisin tabl 0,5 mg: Colchicine®/Colrefuz®

Effektivt hvis en kommer i gang HELT tidlig i anfall (< 24 timer)

Dosering: 2 tbl + 1 tbl etter 1 time

Videre 1 tbl x 2-3 i 1-2 uker

Dosereduksjon ved nyresvikt eller interagerende medikamenter

Brukes også i anfallsprofylakse

### Prednisolon ved anfall av urinsyregikt

30 mg (20 mg) i 5-7 dager

Deretter nedtrapping over 1-2 uker, f.eks. 5 mg hver 2.-3.dag

### Anfallsprofylakse med urinsyresenkende medikament

- > 2 anfall årlig samt ved kronisk toføs urinsyregikt
- Lavere terskel for oppstart hos yngre pasienter (<60år)
- Målet er å begrense/forhindre anfall, unngå nye/eliminere tofi
- Ved artritt er behandlingsmålet s-urat < 360
- Ved tofi: s-urat < 300



Science Source

**Pasientanbefaling**

Pas har mottatt anfallsbehandling Revma. pol, skal starte allopurinol:

Allopurinol tabletter 100 mg (evt 50) kan startes om 4 uker, men ikke før det akutte anfallet er helt over

Du må bestille time hos din fastlege til kontroll av blodprøver (Hb, tpk, lpk med diff, kreatinin, ALAT og urat) fire uker etter at du starter med denne medisinen for kontroll og økning av dosen.

Kolkisin tabletter 0,5mg x 1-2 (dose settes av lege) bør startes minst en uke før oppstart med Allopurinol, og brukes de neste 6-9 månedene for å forhindre nye anfall i oppstartsfasen

**Allpurinol: Allopur®, Zyloric®, tabl 100/300 mg**

Hindrer produksjonen av urinsyre (hemmer Xantin oxidase)

Startes i fredelig fase og trappes forsiktig opp

Dosering: 50-100mg x 1. Økes hver 4.uke til s-urat <360

- Normal dosering så lenge GFR er >20 iflg Felleskatalogen

**Bivirkninger:**

- Mild hudreaksjon, hypersensitivitetsreaksjoner
- Interaksjoner; Azatioprin (ved samtidig allpurinolbehandling gis kun ½ av azathioprin dosen pga økt konsentrasjon og økt fare for benmargssuppresjon), CyA, teofyllin, warfarin, ampicillin/amoxicillin mfl.

**Febuksostat: Adenuric® tabl 80/120 mg**

samt Uloric® på registreringsfristak

Alternativ til allopurinol

Bedre urinsyresenkende effekt, kan brukes ved allopurinol-intoleranse

Dosering: 40 mg x 1, kan økes til 80 mg (evt 120)

Dosereduksjon ved GFR<30

**Kolkisin, anfallsforebygging**

Økt risiko for anfall etter oppstart allopurinol:

Anfallsforebyggende behandling med kolkisin 50 mg x 2 i 6-9 måneder

Interaksjon med statiner, dvs ikke profylaktisk kolkisin ved statinbruk

Dosereduksjon ved nyresvikt:

- GFR>50: 0,5 mg x 2
- GFR 35-49: 0,5 mg x 1
- GFR 10-34: 0,5 mg hver 2-3. dag

**Pasientoppfølging/anfallsforebygging ved urinsyregikt****Revma. pol:**

- Diagnose/anfallsbehandling + vurdere/starte allopurinol og kolkisin
- Evt oppfølging i «forløp» (spl/lege) med opptrapping allopurinol. Spes. ved underbehandlet urinsyregikt
- Åpen for steroidinj. ved behov?

**Fastlege:**

- Diagnostiserer og anfallsbehandler de fleste med urinsyregikt?
- Kontroll med blodprøver og doseøkning 4 uker etter oppstart allopurinol
- Blodprøve/konsultasjon hver 4. uke for opptrapping av dose til s-urat < 360/300
- Undersøkelse/intervensjon mtp metabolsk syndrom

TAKK,  
SPØRSMÅL?  
KAFFEPAUSE?


 haukeland