

Nydebuterad reumatoid artrit

Mats Dehlin, överläkare reumatologi Sahlgrenska

Reumatoid Artrit - disposition

- RA - första fallet i Europa
 - RA - behandling historik
 - RA - diagnostik
 - RA - läkemedelsbehandling idag
 - Vårdförlopp RA 0-12 månader
-
- *Bilder från Wikimedia commons*



REUMATOID ARTRIT

Europa



- Första fallbeskrivning på 1600-talet och då även i konsten

Jacob Jordaens,
"Portrait of a family"

USA

- Påvisas i skelettfynd i Nordamerika flera tusen år tillbaka

We examined skeletons of 84 adults who lived during the Late Archaic Culture Period, 3000 to 5000 years ago, Tennessee River, Florence, Alabama.



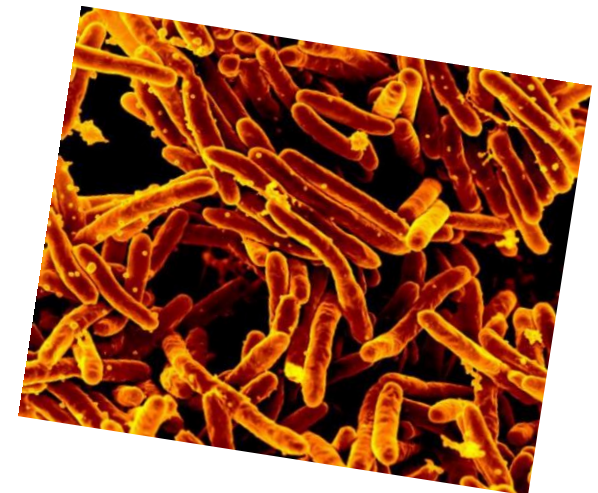
• *Rotschild et al* "Symmetrical Erosive Peripheral Polyarthris in the Late Archaic Period of Alabama", 1988

RA - prevalens

- 0,5-1% av befolkning i Europa och Nordamerika,
- 0,2-0,3 i Asien,
- upp till 5% i nordamerikansk ursprungsbefolkning

Reumatologi i Sverige

- 1914 beslöt riksdagen att det samlade kapitalet i pensionsförsäkringsfonden skulle utnyttjas för sjukvård till patienter som inte fyllt 67 och hotades av invaliditet
- Vilka var det då som fått pension?
 - 55% ålderssvaga
 - 9% ledgångsreumatism
 - 6% tuberkulos
- 1915 öppnas vårdplatser i Nynäshamn, Tranås och Åre för reumatiskt sjuka



RA – behandling

- Bekämpa okänt smittämne, inspirerat av Tbc
- 1920-tal
 - Guld prövades på Tbc – och även på RA
 - Effektivt men biverkningar, preparat avregistrerat för några år sedan!

“In Stockholm, Hedenius (1926) reported good results with the use of colloidal gold in septic polyarthrititis”

RA – behandling

- Bekämpa okänt smittämne, inspirerat av Tbc
- 1920-tal
 - Guld prövades på Tbc – och även på RA
 - Effektivt men biverkningar, preparat avregistrerat för några år sedan!
- 1940-talet
 - sulfasalazin (sulfa + ASA)

“In Stockholm, Hedenius (1926) reported good results with the use of colloidal gold in septic polyarthrititis”

RA – behandling

- Bekämpa okänt smittämne, inspirerat av Tbc

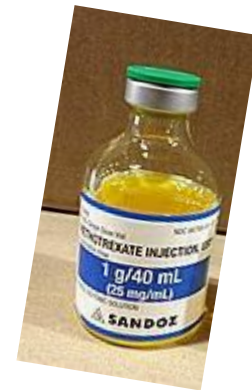
“In Stockholm, Hedenius (1926) reported good results with the use of colloidal gold in septic polyarthrititis”

- 1920-tal

- Guld prövades på Tbc – och även på RA
 - Effektivt men biverkningar, preparat avregistrerat för några år sedan!

- 1940-talet

- sulfasalazin (sulfa + ASA)
- methotrexate, folsyrablockare, 1947 – Akut Lymfatisk Leukemi (ALL) hos barn, mot RA i större skala först på 90-talet



RA – behandling

- Bekämpa okänt smittämne, inspirerat av Tbc
- 1920-tal
 - Guld prövades på Tbc – och även på RA
 - Effektivt men biverkningar, preparat avregistrerat för några år sedan!
- 1940-talet
 - sulfasalazin (sulfa + ASA)
 - methotrexate, folsyrablockare, 1947 – Akut Lymfatisk Leukemi (ALL) hos barn, mot RA i större skala först på 90-talet
 - kortison, nobelpris 1950, "for their discoveries relating to the hormones of the adrenal cortex, their structure and biological effects"

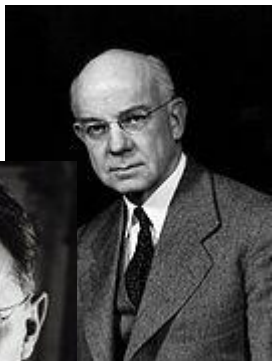
"In Stockholm, Hedenius (1926) reported good results with the use of colloidal gold in septic polyarthritis"



Philip Showalter Hench



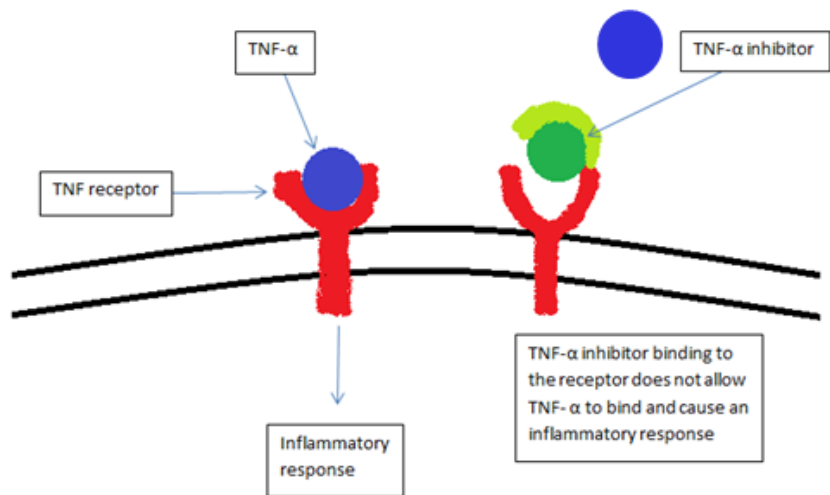
Tadeus Reichstein



Edward Kendall

RA – behandling – anti-TNF- α

- TNF- α inducerar blödning i cancertumör, prövades som tumörbeh – svåra biverkningar
- På 80-talet fann man koppling mellan TNF- α och bakteriell sepsis (blodförgiftning)



Passive Immunization Against Cachectin/Tumor Necrosis Factor Protects Mice from Lethal Effect of Endotoxin

Abstract. A highly specific polyclonal rabbit antiserum directed against murine cachectin/tumor necrosis factor (TNF) was prepared. When BALB/c mice were passively immunized with the antiserum or with purified immune globulin, they were protected against the lethal effect of the endotoxin lipopolysaccharide produced by *Escherichia coli*. The prophylactic effect was dose-dependent and was most effective when the antiserum was administered prior to the injection of the endotoxin. Antiserum to cachectin/TNF did not mitigate the febrile response of endotoxin-treated animals, and very high doses of endotoxin could overcome the protective effect. The median lethal dose of endotoxin in mice pretreated with 50 microliters of the specific antiserum was approximately 2.5 times greater the median lethal dose for controls given nonimmune serum. The data suggest that cachectin/TNF is one of the principal mediators of the lethal effect of endotoxin.

B. BEUTLER*
I. W. MILSARK
A. C. CERAMI
 Laboratory of Medical Biochemistry,
 Rockefeller University,
 1230 York Avenue,
 New York 10021

*To whom correspondence should be addressed.

Mammals infected with gram-negative bacteria often develop a state of shock, which is characterized by hypotension, disseminated intravascular coagulation, and renal, hepatic, and cerebral injury. Many of these deleterious consequences of infection can be reproduced in animal models by injecting endotoxin, a lipopolysaccharide (LPS) component of the cell walls of certain bacteria. While the mechanism of action of LPS remains

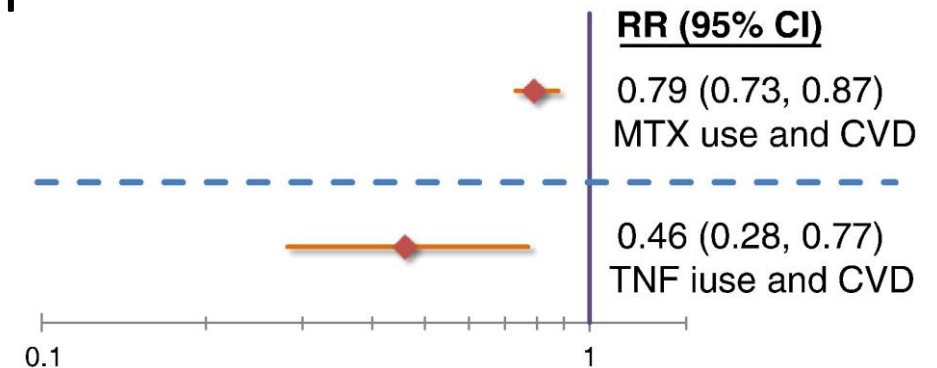
obscure, it is believed that the toxic effects are mediated by factors produced by host cells. Adoptive transfer experiments with LPS-resistant (C3H/HeJ) and -sensitive (C3H/HeN) congenic mice have implicated cells of hematopoietic origin and, in particular, monocytes, as the source of these mediators (1, 2).

Recently, we reported the isolation and characterization of a monokine, cachectin, that is made by macrophages stimulated with endotoxin (3-6). Cachectin completely suppresses the synthesis of lipoprotein lipase (LPL) in adipocytes in vivo and in vitro (3-6). Further structural studies revealed a marked homology between cachectin and human tumor necrosis factor (TNF), and subsequent biological studies confirmed that purified cachectin had TNF activity (7).

Although most studies of cachec-

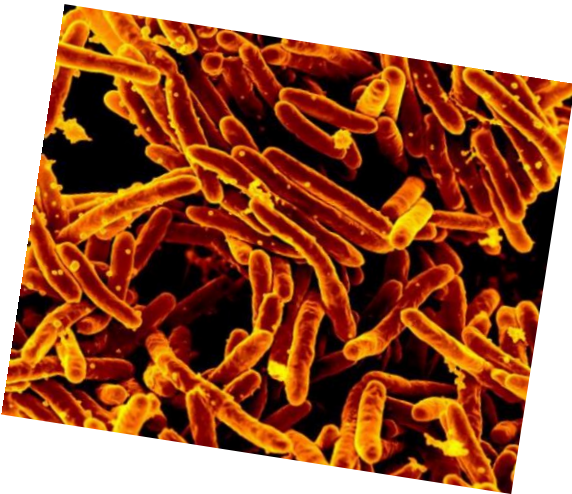
RA – behandling – anti-TNF- α

- Inhibitorer av TNF- α visade mycket god effekt mot RA, beh i större skala vid sekelskiftet
- Noterades bättre effekt ju tidigare beh inleddes – mindre ledförstörelse och bättre långtidprognos
- Påvisades minskad risk för hjärtkärlsjukdom hos de som svarade på beh med methotrexate och TNF- α inhibitorer



RA – behandling – anti-TNF- α

- Inhibitorer av TNF- α visade mycket god effekt – den biologiska eran var inledd...
- Men relativt snart rapporter om reaktiverad Tbc
- Screening för Tbc

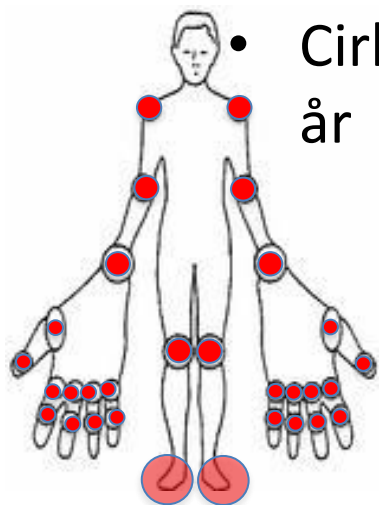


Reumatoid artrit (RA)

- Kronisk = finns idag ingen bot, men prognos bättre ju tidigare man får behandling
- Inflammatorisk = finns idag läkemedel som mycket effektivt kan blockera inflammation vid RA och ge symptomfrihet till många, ju tidigare = dess bättre!
- Ledförstörande = förstör brosk, ben och stödjevävnader
- Överdödlighet i RA kopplas till hjärtkärlsjukdom
- Rökning är stark riskfaktor för RA

Reumatoid artrit (RA)

- Symmetrisk småledsartrit = små leder i främst händer och fötter blir ömma och svullna, stor grad av förstörelse om obehandlat över tid
- Drabbar cirka 0,7% av vuxen befolkning i VGR = cirka 9000 invånare, 3x vanligare hos kvinnor
- Cirka 300 personer insjuknar i RA varje år i VGR, de flesta 50-70 år



RA – anti-CCP

- 1998 - RA pat prod antikroppar mot peptid/protein som innehåller citrullin, aminosyran arginin modifierad

JCI The Journal of Clinical Investigation

Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies.

G A Schellekens, ... , L B van de Putte, W J van Venrooij

J Clin Invest. 1998;101(1):273-281. <https://doi.org/10.1172/JCI1316>.

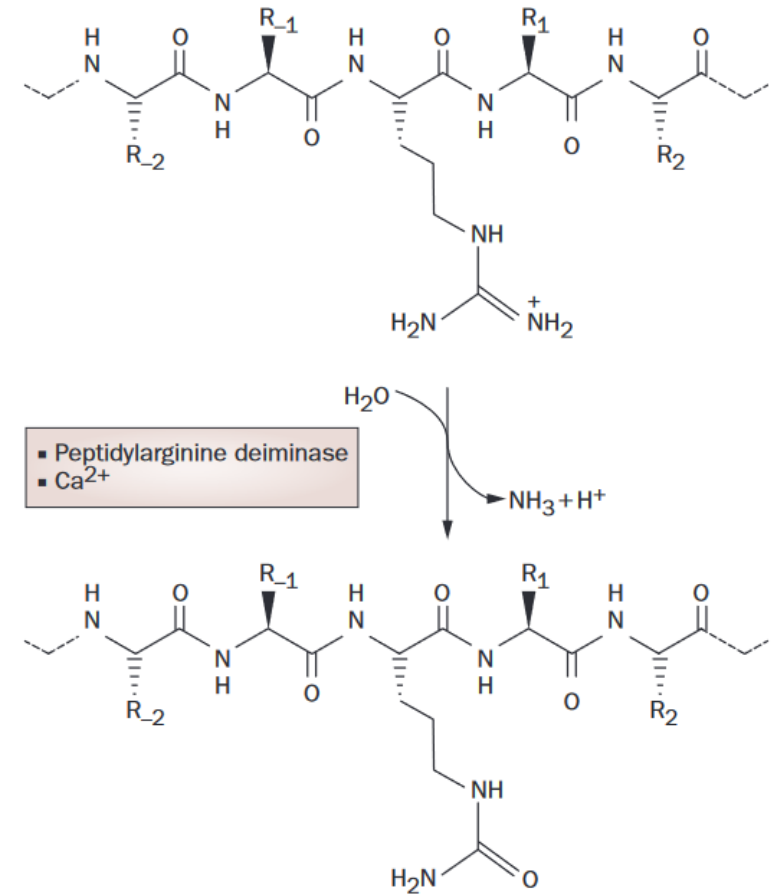


Figure 2 | Citrullination of proteins. Citrullination is the post-translational conversion of peptidylarginine into peptidylcitrulline (the guanidino group of the arginine side chain is converted into an ureido group), and is catalyzed by Ca²⁺-dependent peptidylarginine deiminase enzymes. R₂ through R₂ refer to the side chains of the amino acids flanking the citrullinated residue.⁸⁹

RA – anti-CCP

- Cirka 2/3 av RA pat gör detta
- ACPA – Anti Citrullinated Protein Antibody
- Stark koppling till rökning

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 48, No. 10, October 2003, pp 2741–2749
DOI 10.1002/art.11223
© 2003, American College of Rheumatology

Antibodies Against Cyclic Citrullinated Peptide and IgA Rheumatoid Factor Predict the Development of Rheumatoid Arthritis

Solbritt Rantapää-Dahlqvist,¹ Ben A. W. de Jong,² Ewa Berglin,¹ Göran Hallmans,¹
Göran Wadell,¹ Hans Stenlund,¹ Ulf Sundin,³ and Walther J. van Venrooij²

RA diagnos

- Symmetrisk småledsartrit, artriter i finger/tå leder
- Kvinna i 50-70 års åldern
- Lab: Hb↓, Lpk↑, Tpk↑, ↑SR, ↑CRP
- Anti-CCP, RF
- Röntgen hand fot – idag oftast blank



Nydebuterad RA - läkemedel

- Methotrexate
 - Förstahandsbehandling, peroralt, 1 dos/vecka, 15-25 mg om normal njurfunktion – finns parenteral beredning (dåligt upptag? illamående?)
 - Folsyrainhibitor – kombineras med folsyra ≈ 10 mg/v
 - Ofta med lågdos Prednisolon 5 – 7,5 mg i 3 - 12 månader
 - Response rate, cirka 1/3 får fullgod effekt
 - Biverkningar:
 - Blåsor i mun, hv,
 - Infektioner i luftvägar
 - Blod- och leverpåverkan
 - Pneumonit?

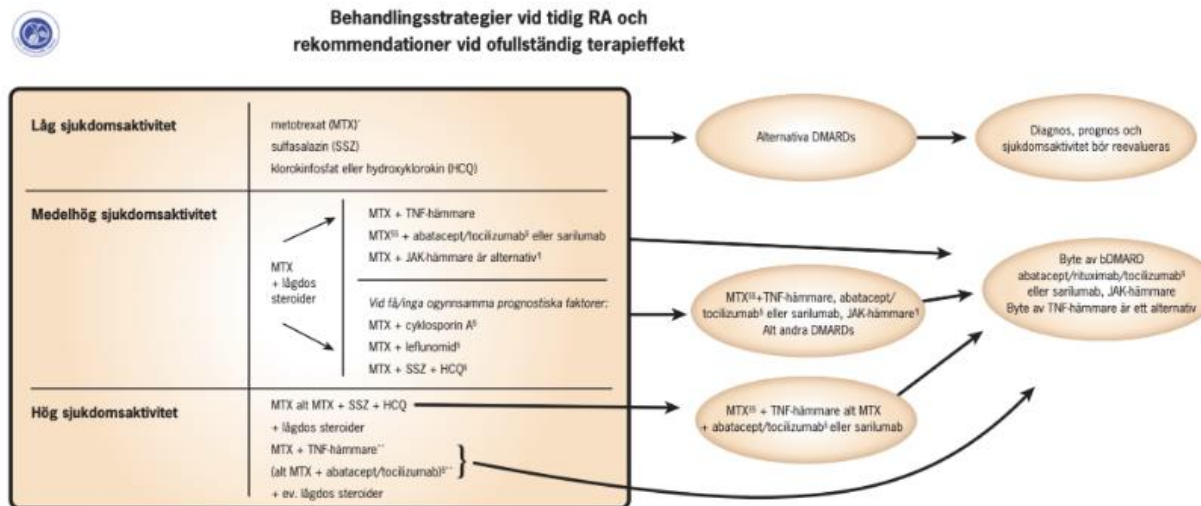


RA läkemedel

- Om otillräcklig effekt av methotrexate
 - TNF inhibitorer (antikropp eller receptoranalog)
 - Anti-B cell
 - Anti-T cell
 - Anti-IL6
 - JAK-hämmare
 - ...??

De flesta biologiska läkemedel ger fullgod effekt hos $\approx 1/3$

Flödesschema Behandlingsstrategier vid tidig RA 2022



PSVF RA 0-12 månader

- Finns mycket goda behandlingsmöjligheter
- Prognos bättre ju tidigare behandling påbörjas

- Mål med vårdförlopp
 - öka andelen patienter som snabbt når remission eller låg sjukdomsaktivitet
 - minska andelen patienter som utvecklar bestående funktionsnedsättning
 - minska tiden från välgrundad misstanke om RA till diagnos och behandling
 - patienten ska få behandling och monitoreras enligt befintliga riktlinjer.

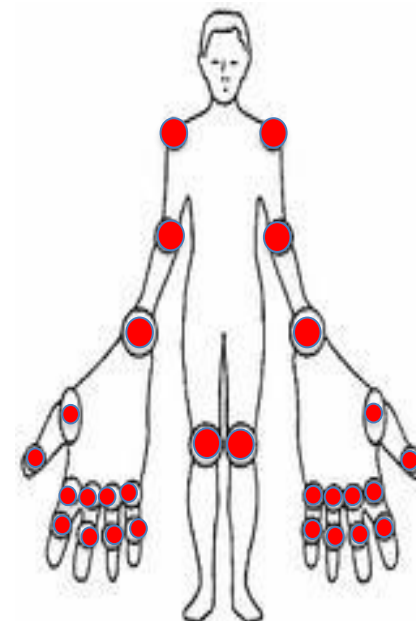
Personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp Reumatoid artrit (RA)

Vårdförloppet inleds vid välgrundad misstanke om reumatoid artrit och avslutas när patienten har haft diagnosen i ett år.

Nationellt system för kunskapsstyrning
Hälsa- och sjukvård
SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

VF RA - Ingång

- Välgrundad misstanke om RA föreligger om patienten:
 - är över 18 år
 - har ledvärk eller svullna leder där annan orsak till symtomen som till exempel trauma, gikt eller infektion har uteslutits.
- samt att patienten har minst en av följande:
 - symmetrisk småledsartrit
 - minst en svullen led samt positivt anti-CCP-test
 - minst en svullen led samt artritförändringar på röntgen
 - ledvärk i händer eller fötter samt positivt anti-CCP-test.




VF RA - Ingång

- Om pat uppfyller detta åtager vi oss att erbjuda pat en tid för nybesök inom 30 dagar från remissdatum
- Förutsatt att remissen innehåller info om
 - Aktuella symtom, debuttidpunkt / duration
 - Ledstatus, ömma och svullna leder (ange vilka leder)
 - Laboratorieprover: anti-CCP, Hb, Lpk, Tpk, SR, CRP
- Övrigt önskvärt innehåll i remiss är:
 - Hereditet för reumatisk sjukdom
 - Morgonstelhet
 - NSAID effekt
 - Aktuella läkemedel
 - Tidigare/ Nuvarande sjukdomar
 - Laboratorieprover: RF
 - Röntgensvar av händer, fötter och annan drabbad led (invänta ej svar om det fördröjer remissen till reumatolog)

VF RA – kortversion primärvård

REGIONAL RUTIN
Reumatoid artrit, (0–12 månader) Primärvårdsversion
 Personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp
 Fastställt av ordförande för RPO Reumatiska sjukdomar (HS 2022–00189) februari 2022 giltigt till mars 2024
 Utarbetat av Regionalt processteam Reumatoid artrit i samarbete med Primärvårdsrådet
 Version 1



Vårdförloppet inleds med välgrundad misstanke om nyinsjuknande i reumatoid artrit hos individ ≥ 18 år

Avslut: När diagnos reumatoid artrit inte kan fastställas alternativt uppföljningsbesöket vid 12 månader har skett

Syfte

Minska tiden från välgrundad misstanke om RA till diagnos och behandling.

Bakgrund

I Sverige har cirka 0,7 % av vuxen befolkning RA och ca 40 nyinsjuknar per 100 000 invånare och år. Insjuknande ses i alla åldrar men majoriteten utvecklar sjukdom mellan 50 och 70 år och det är 3 gånger vanligare bland kvinnor jämfört män. Läkemedelsbehandling av RA har förbättrats betydligt de senaste decennierna och tidigt insatt behandling förbättrar prognos.

Följande föranleder misstanke:

- ledvärk och svullna leder där annan orsak till symtomen som till exempel trauma, gikt eller infektion har uteslutits
- symmetrisk småledsartit
- positiv RF eller CCP
- artritförändringar på röntgen

Åtgärd vid misstanke:

- Utför ledstatus, ömma och svullna leder (ange vilka leder)
- Laboratorieprover: anti-CCP, Hb, Lpk, Tpk, SR, CRP
- Röntgen av händer, fötter och annan drabbad led kan utföras, invänta dock ej svar om det fördröjer remissen till reumatolog

Välgrundad misstanke (kriterium för att gå vidare i vårdförloppet):

Att patienten har minst en av följande:

- symmetrisk småledsartit
- minst en svullen led samt positivt anti-CCP-test
- minst en svullen led samt artritförändringar på röntgen
- ledvärk i händer eller fötter samt positivt anti-CCP-test

Åtgärd vid välgrundad misstanke

Patienten informeras om misstänkt reumatoid artrit och att patienten kommer att erbjudas tid för reumatologbedömning inom 30 dagar från remissdatum. Efter överenskommelse med patienten skickas remiss för fortsatt utredning enligt PSVF RA. Remissen skall skickas så snart som möjligt,

REGIONAL RUTIN - Reumatoid artrit, (0–12 månader) Primärvårdsversion
 Personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp (HS 2022–00189). Version 1



senast inom 1 vecka. För att underlätta snabbt omhändertagande bör kontaktuppgifter till patient, gärna mobilnummer, anges samt eventuella särskilda behov som exempelvis tolk inkluderas i remiss.

För att underlätta bedömningen hos reumatolog, undvik per oral kortisonbehandling.

Åtgärd enligt ovan ska inte ske om:

Remittent bedömer, i samförstånd med patienten, att det sammantagna hälsotillståndet inte medger medverkan i vårdförloppet eller patienten samtycker inte till fortsatt utredning.

Remissinnehåll

Obligat remissinnehåll

- Aktuella symtom, debuttidpunkt / duration
- Ledstatus, ömma och svullna leder (ange vilka leder)
- Laboratorieprover: anti-CCP, Hb, Lpk, Tpk, SR, CRP

Önskvärt remissinnehåll

- Hereditet för reumatisk sjukdom
- Morgonstelhet
- NSAID effekt
- Aktuella läkemedel
- Tidigare/ Nuvarande sjukdomar
- Laboratorieprover: RF
- Röntgensvar av händer, fötter och annan drabbad led (invänta ej svar om det fördröjer remissen till reumatolog)

Länk till hela vårdförloppet

[Personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp Reumatoid artrit \(RA\)](#)

Innehållsansvarig:

Mats Dehlin, överläkare, Reumatologi Sahlgrenska universitetssjukhuset/Sahlgrenska

Tack för intresse – frågor?