

Evidens för prednisolon i lågdos vid tidig reumatoid artrit

Hejdar leddestruktion och lindrar symtom



BJÖRN SVENSSON, docent, f d överläkare, reumatologsektionen, medicinkliniken, Helsingborgs lasarett bjosve@telia.se
INGIÅLD HAFSTRÖM, professor, överläkare, reumatologiska

kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge
ingiald.hafstrom@karolinska.se

Behandlingen av reumatoid artrit har under det senaste halvsekle avsevärt förbättrats, till stor del tack vare ökad kunskap om sjukdomsmekanismerna, vilket möjliggjort kraftfull behandling tidigt i sjukdomsförloppet och utveckling av nya biologiska läkemedel.

Denna utveckling startade för över 50 år sedan genom upptäckten av kortison och dess effekter, men det har tagit 50 år till dess att behandling med detta medel vid reumatoid artrit blivit evidensbaserad.

Den 21 september 1948 – reumatologins vändpunkt

Philip Hench, reumatolog vid Mayokliniken i USA, observerade redan 1929 att två skilda tillstånd, graviditet och ikterus, hade starkt dämpande effekt på sjukdomsaktiviteten vid reumatoid artrit. Han antog att denna möjlighet till nära nog remission var en följd av en normalt förekommande antireumatisk substans – X – som han främst trodde var ett binjurebarkshormon.

Efter många års arbete kunde Edward Kendall isolera en kortikosteroid, compound E (17-hydroxi-11-dehydrokortikosteron), ur binjurebark.

År 1948 lyckades Philip Hench efter många påstötningar få tillgång till en mindre mängd av denna substans, som han den 21 september samma år gav till en 29-årig kvinna, sängliggande i svår reumatoid artrit. Hon fick 50–100 mg/dag i injektion, varvid en dramatisk förbättring inträffade. Efter fyra dagar kunde hon vara uppe och gå, och efter en vecka kunde hon gå på stan och shoppa!

Detta mirakulösa behandlingsresultat ledde snabbt till att Hench gjorde en mindre, kontrollerad studie, som bekräftade den otroliga effekten av compound E [1]. Redan 1950 gick Nobelpriset i fysiologi eller medicin till Philip Hench tillsammans med Edward Kendall och Tadeus Reichstein för upptäckten av kortikosteroidernas struktur och biologiska och kliniska effekter.

Några ord om reumatoid artrit

Reumatoid artrit är en vanlig sjukdom med en prevalens i vårt land på cirka 0,5 procent; incidensen har uppskattats till 25 nya fall/år/100 000 vuxna individer. Sjukdomen karakteriseras av inflammation i framför allt leder och senskidor samt destruktion av ledbrosk och lednära ben redan under de första 2–3 sjukdomsåren.

Extraartikulära manifestationer förekommer också, såsom serosit, vaskulit och amyloidos i olika vävnader med organskada som möjlig följd. Överdödlighet i reumatoid artrit, huvud-

»Vi vill med stöd av en serie randomiserade studier sälla oss till förespråkarna och i denna artikel visa att glukokortikoider i kombination med DMARD har en klar position i behandlingen av patienter med reumatoid artrit i tidigt skede.«

sakligen till följd av kardiovaskulär sjukdom, har rapporterats från flera håll.

God inflammationskontroll grundbult för effektiv behandling

Sjukdomens orsak är ännu inte känd, varför kausal behandling inte är tillgänglig.

Behandlingen syftar till att snarast efter sjukdomsdebuten undertrycka den inflammatoriska processen (inflammationskontroll) och hämma leddestruktionen så att funktionshindren blir så små som möjligt. Tidig diagnos och tidigt insatt adekvat inflammationsbehandling är således av central betydelse för god prognos.

Adekvat inflammationskontroll kräver potenta antireumatiska läkemedel. Dessa kan vara antingen sjukdomsmodifierande medel, DMARD (disease modifying antirheumatic drugs), eller biologiska medel, som hämmar specifika proinflammatoriska molekyler.

DMARD som metotrexat, leflunomid, sulfasalazin och natriumaurotiomalat (parenteralt givet guld) används i monoterapi eller i kombinationsbehandling. De flesta av dessa läkemedel har i kontrollerade studier visats ha positiv effekt på både kliniska symtom och leddestruktion, men effekten är inte alltid tillräcklig.

Således har visats att även vid tidigt insatt behandling med dessa läkemedel erhålls acceptabel inflammationskontroll för endast omkring 60–75 procent av patienterna. Detta innebär att många patienter har ett långdraget förlopp med pågående

SAMMANFATTAT

Reumatoid artrit är en vanlig sjukdom, som karakteriseras av inflammation medförande leddestruktion, extraartikulära manifestationer och ökad mortalitet.

Tidig diagnos och tidigt insatt behandling är av central betydelse för god prognos.

Behandlingen syftar till inflammationskontroll; vanligen används potenta antireumatiska läkemedel som DMARD (disease modifying antirheumatic drugs) eller biologiska medel som TNF α -hämmare.

Glukokortikoider är starkt in-

flammationshämmande, men deras roll vid reumatoid artrit har länge varit omtvistad.

Aktuella randomiserade studier visar att lågdos prednisolon i kombination med

DMARD har gynnsam effekt på såväl leddestruktion som kliniska symtom vid tidig, aktiv reumatoid artrit. Denna kombination är därför ett betydelsefullt behandlingsalternativ.

TABELL 1. Klinisk effekt och effekt på leddestruktion av prednisolon vid tidig reumatoid artrit. Resultat från randomiserade 1–2-årsstudier. (DAS28 = »disease activity score«, DMARD = »disease modifying antirheumatic drugs«, HAQ = »health assessment questionnaire«, IQR = interkvartil spridning, MTX = metotrexat, pred = prednisolon, SAL= sulfasalazin, SD = standardavvikelse, VAS = visuell analog skala.)

| Studie | Antal patienter/sjukdomsduration/design | Behandlingsarmar | Röntgenbedömning, metod ¹ | Progress röntgenförändring Pred vs icke-pred | Klinisk förbättring Pred vs icke-pred |
|---------------------------------------|---|--|--------------------------------------|--|---|
| MRC 1959 [4] | 77/2 år/öppen randomiserad | Pred ² vs acetylsalicylsyra | Arbiträr gradering | Antal med röntgenprogress: Händer: 17 vs 26, P=0,03 Fötter: 4 vs 24, P=0,001 | Sjukdomsaktivitet, smärta, SR m m: Ingen jämförelse mellan grupperna |
| ARC 1995 Kirwan [6] | 128/2 år/dubbel-blind randomiserad | Pred 7,5mg vs placebo 71 procent fick DMARD | Larsen, endast hand/handled | Medelförändring 0,7 vs 5,4, P=0,004 | Smärt-VAS, ledindex, akutfasreaktion, HAQ: Ingen signifikant skillnad |
| COBRA 1997 Boers et al [8] | 155/2 år/dubbel-blind randomiserad | Högdos pred nedtrappat under 28 v + MTX 40 v + SAL vs enbart SAL | vdH-S | Median(IQR)-förändring 2 (0–43) vs 6 (0–54), P=0,004 | Poolat index (ömma leder, greppstyrka, SR m m): Ingen signifikant skillnad |
| Utrecht 2002 van Everdingen et al [9] | 81/1 år/dubbel-blind randomiserad | Pred 10 mg vs placebo SAL v b som rescue i båda grupperna | vdH-S | Medel(SD)-förändring 16 (23) vs 29 (26), P=0,007 | Greppstyrka, ledömheter: Pred signifikant bättre Smärt-VAS, ledsvullnad, HAQ, C-reaktivt protein: Ingen signifikant skillnad |
| Ratingen 2005 Wassenberg et al [11] | 196/2 år/dubbel-blind randomiserad | Pred 5 mg + DMARD vs placebo + DMARD | vdH-S | Medel(SD)-förändring 5 (2) vs 12 (3), P=0,022 | Remissionsfrekvens, smärta, SR: Trend för kombinationen |
| WOSERACT 2004 Capell et al [12] | 167/3 år/dubbel-blind randomiserad | Pred 7 mg + SAL vs placebo + SAL | vdH-S | För närvarande inte tolkningsbar | Smärt-VAS, C-reaktivt protein, HAQ: Ingen signifikant skillnad |
| BARFOI 2005 Svensson et al [14] | 250/1 år/öppen randomiserad | Pred 7,5 mg +DMARD vs DMARD enbart | vdH-S | Medel(SD)-förändring 5 (9) vs 9 (14), P=0,014 | Remissionsfrekvens: Pred 56 vs 33 %, P=0,0005 DAS28, HAQ: Pred signifikant bättre |

¹ Larsen-skalan var här modifierad till en gradering av röntgenförändringarna enbart i fingrar och handleder (0–140). Total score beräknas enligt van der Heijdes modifikation av Sharps metod (vdH-S), baserad på röntgenundersökning av händer, handleder och fötter (0–448).

² Medeldos 14 mg respektive 10 mg år 1 och 2.

inflammation och betydande risk för progredierande leddestruktion.

Bland de biologiska läkemedlen används framför allt sådana som hämmar tumörnekrosfaktor alfa (TNF α): infliximab, etanercept och adalimumab, oftast i kombination med metotrexat. Biologiska medel dämpar inflammationen och hämmar även brosk-/benskadan hos cirka 70 procent av patienterna,

men av olika skäl används de ännu inte rutinmässigt som förstahandsmedel [2].

Halvsekellång kontrovers snart bilagd

Glukokortikoider har tidigare använts – och används fortfarande – i stor omfattning vid reumatoid artrit för inflammationsdämpning i avvaktan på effekt av eller vid svikt av sjukdoms-

kvartssannons

difierande terapi. I kliniska prövningar av DMARD och/eller biologiska medel ges ofta samtidig glukokortikoidbehandling, och i många studier får en majoritet av patienterna sådan behandling.

I dessa kliniska situationer ger man numera vanligen glukokortikoider i låg dos. Med lågdos menas en dygnsdos av prednisolon (eller ekvivalent) på högst 7,5 mg dagligen, under denna gräns har biverkningsrisken bedömts som tämligen liten. Denna gräns motiveras även av glukokortikoidernas effekter på cellnivå [3]. Högre doser används vid komplicerande sjukdom, speciellt vid engagemang av vitala organ.

Trots denna i kliniken frekventa användning och oftast låga doser har man ännu inte helt bilagt den halvsekelånga kontroversen om glukokortikoidernas vara eller inte vara i behandlingen av reumatoid artrit. Kontroversen utlöstes av att man under de första åren av glukokortikoidernas historia använde alltför höga doser med ett oacceptabelt biverkningspanorama som följd.

Motståndarna hävdar att de kliniska effekterna av prednisolon i lågdos är blygsamma och kortvariga och inte värda riskerna för biverkningar, som de anser vara betydande även vid låga doser.

Förespråkarna å sin sida betonar den gynnsamma effekten på leddestruktion, och de ser de kliniska effekterna som påtagliga och för patienten värdefulla. Samtidigt menar de att biverkningsriskerna är begränsade, ibland förutsägbara och möjliga att förebygga.

Vi vill med stöd av en serie randomiserade studier sälla oss till förespråkarna och i denna artikel visa att glukokortikoider i kombination med DMARD har en klar position i behandlingen av patienter med reumatoid artrit i tidigt skede.

Prednisolon i lågdos hämmar leddestruktion

En central fråga är om behandling med låga doser prednisolon kan ha hämmande inverkan på utvecklingen av leddestruktion. Om så är fallet vore detta naturligtvis ett starkt argument för detta terapialternativ. Teoretiskt är en sådan effekt rimlig med tanke på glukokortikoidernas starkt hämmande effekt på produktionen av för leddestruktion huvudansvariga inflammationsmediatorer som TNF α och interleukin(IL)-1 β [3].

Redan på 1950-talet kunde man i en dubbelblind studie av patienter med tidig reumatoid artrit (MRC-studien, Medical Research Council) visa att antalet nytillkomna erosioner var mindre i den grupp som under två år fått medelhög dos prednisolon än i den grupp som enbart fått acetylsalicylsyra [4] (Tabell I).

ARC-studien. Under 1980-talet återuppväcktes MRC-studien, röntgenbilderna lästes om, och den ursprungligen förmodade gynnsamma effekten av glukokortikoider kunde verifieras [5]. Detta föranledde »Arthritis and Rheumatism Council« (ARC) att under John Kirwans ledning genomföra en randomiserad studie av patienter med tidig reumatoid artrit [6] (Tabell I). Resultaten gav vid handen att två års behandling med prednisolon 7,5 mg dagligen i kombination med DMARD vid behov medförde signifikant mindre uttalad leddestruktion än placebo. För denna bedömning av röntgendestruktion användes en Larsen-skala [7], som modifierats till en gradering av röntgenförändringar enbart i fingrar och handleder.

Andra studier. Kirwans studie har följts av ytterligare 1–2-årsstudier av patienter med tidig reumatoid artrit, där patienterna randomiserats antingen till en behandlingsarm med glukokortikoider med eller utan DMARD eller till en andra arm där de inte fått glukokortikoider alls [8, 9]. Leddestruktionen har i des-

»Trots bristfällig evidens har riskerna med behandling med glukokortikoider i låg dos tidigare dogmatiskt överbetonats. Ny kunskap har medfört en balanserad syn när hänsyn tas till riskfaktorer, grundsjukdomen och dess behandling, inte enbart till glukokortikoiderna.«

sa studier bedömts med van der Heijdes modifikation av Sharps metod, baserad på röntgenundersökning av händer, handleder och fötter, där brosk- och bendestruktion skattas separat [10].

Boers och medarbetare fann i COBRA-studien (Combinatietherapie bij reumatoide artritis) att prednisolon i initialt hög dos i kombination med metotrexat under 40 veckor och sulfasalazin fortlöpande vid jämförelse med sulfasalazin enbart gav signifikant mindre röntgenologiskt verifierad progress [8] (Tabell I).

I Utrecht-studien valde van Everdingen och medarbetare ett annan angreppssätt [9]. De jämförde prednisolon 10 mg dagligen (medelhög dos) med enbart placebo, dock med möjligheten att i båda grupper addera sulfasalazin efter sex månader som »rescue drug«. Patienterna i prednisolongruppen utvecklade signifikant färre röntgenverifierade förändringar i hand- och fotskelett. Röntgenprogressen var dock mer uttalad i båda grupperna än i de studier där DMARD ingått från studiestart (Tabell I). Med den kunskap vi har idag om betydelsen av tidigt insatt behandling torde en studie utan DMARD eller biologiska medel knappast vara etiskt möjlig.

I en nyligen publicerad studie, Ratingen-studien, jämförde Wassenberg och medarbetare behandling med prednisolon 5 mg dagligen plus DMARD med behandling med enbart DMARD. De fann att kombinationen med prednisolon gav signifikant mindre uttalad leddestruktion [11] (Tabell I). En betydande svaghet i den studien är dock att endast 40 procent av patienterna fullföljde studien.

I motsats till samtliga dessa studier fann Capell och medarbetare i WOSERACT-studien (West of Scotland early rheumatoid arthritis corticosteroid therapy study) ingen effekt av prednisolon på leddestruktion när prednisolon 7 mg dagligen plus sulfasalazin jämfördes med sulfasalazin enbart [12]. Röntgenutvärderingen presenterades emellertid på ett problematiskt sätt och tillåter i sin nuvarande form inte någon säker bedömning av studiens resultat [13].

BARFOT-studien. Eftersom ARC-studien fick ett betydande genomslag i den reumatologiska världen men samtidigt innehöll vissa metodologiska svagheter, beslöt vi i BARFOT (Bättre antireumatisk farmakoterapi)-gruppen att studera huruvida Kirwans resultat kunde bekräftas i ett större material hämtat från den kliniska vardagen.

Totalt 250 patienter med tidig reumatoid artrit (högst ett års sjukdomsduration) i aktiv fas inkluderades konsekutivt från det s k BARFOT-programmet, ett strukturerat multicenteruppföljningsprogram för patienter med nydebuterad reumatoid artrit (Helsingborgs lasarett, Centralsjukhuset i Kristianstad, Kalmar sjukhus, Spenshults sjukhus, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Mölndal och Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge).

Patienterna randomiserades till antingen två års behandling med prednisolon 7,5 mg dagligen plus ett DMARD (vanligen metotrexat eller sulfasalazin) eller enbart ett DMARD [14]. Alla patienter utom 8 fullföljde studien, som visade att utvecklingen av leddestruktionen var cirka 50 procent mindre uttalad i prednisolongruppen, både vad gäller total-score enligt skala för röntgenbedömning och tillkomst av nya erosioner i tidigare

inte drabbade leder (gruppjämförelser). Vidare var antalet patienter som uppvisade progredierande leddskada mindre i den prednisolonbehandlade gruppen (individuellt jämförelse). Dessa resultat kunde noteras redan efter ett års behandling (Tabell I).

Slutsats. Med undantag av WOSERACT-studien visar samtliga dessa randomiserade studier att glukokortikoider i låg dos under ett till två år till patienter med aktiv, tidig reumatoid artrit har en signifikant hämmande effekt på utvecklingen av leddestruktion.

Utsikterna för klinisk remission ökar

Ett flertal studier visar samstämmigt att glukokortikoider även har effekt på inflammationsberoende symtom vid tidig reumatoid artrit. Dessa studier finns sammanfattade i en aktuell Cochraneanalys [15] av 320 patienter från 10 studier som visar att prednisolon 15 mg dagligen eller mindre har signifikant bättre effekt på trötthet, smärta, morgonstelhet, ledsvullnad, ledömhets och akutfasreaktion än placebo eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID).

Klinisk effekt, ja, men endast temporär. I princip samma budskap får man i flera av de ovan citerade modernare, randomiserade studierna av Kirwan, Boers, van Everdingen och Cappell. I dessa studier används moderna resultatmått som DAS28 (disease activity score), ett validerat inflammationsindex, sammansatt av antal svullna och antal ömma leder, patientens hälsouppfattning samt sänkningsreaktion [16] och HAQ (Health assessment questionnaire), som speglar förmågan att klara det dagliga livets aktiviteter [17].

Emellertid avtog den kliniska effekten under studiernas gång så att ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna kunde påvisas efter ett till två års behandling, även om en trend till bestående klinisk effekt rapporterades från Ratingen-studien. Härav har somliga dragit den slutsatsen att prednisolon i lågdos ger en i tiden begränsad antiinflammatorisk effekt, och det har till och med ifrågasatts om prednisolon i lågdos har någon plats i behandlingen av tidig reumatoid artrit [12].

Klinisk effekt, ja, och bestående under längre tid. I BARFOT-studien var den kliniska effekten, mätt med DAS28 och HAQ samt flera andra variabler, redan efter tre månaders be-

handling signifikant mer uttalad i den prednisolonbehandlade gruppen än i gruppen som fick enbart DMARD. Denna skillnad var statistiskt signifikant ända till studiens slut efter två år. Vidare var andelen patienter i remission (dvs utan eller med få kvarvarande kliniska symtom) signifikant större i prednisolongruppen (56 procent vs 33 procent) efter två års behandling.

Denna brist på överensstämmelse med tidigare studier kan bero på att BARFOT-studien rekryterade ett större patientmaterial där patienterna ofta hade kortare sjukdomsduration. Den viktigaste skillnaden kan dock ha varit att hela prednisolongruppen i BARFOT-studien fick DMARD och att denna behandling kunde optimeras under hela studietiden.

Ytterligare studier krävs för att säkert avgöra denna viktiga fråga, men resultaten från BARFOT-studien talar för att den kliniska effekten av prednisolon i lågdos inte behöver vara snabbt övergående utan att den i kombination med optimerad DMARD-behandling kan bibehållas i åtminstone två år.

Monoterapi med glukokortikoider inte tillräddlig

Vad gäller monoterapi med glukokortikoider (således utan samtidig DMARD-behandling) finns bara två randomiserade studier [4, 9], och i dessa har högre doser än 7,5 mg/dag använts. Risken för biverkningar blev då större, och dessutom fick man inte den optimala effekten på leddestruktion som man får vid kombination med DMARD. Glukokortikoider utan samtidig DMARD-terapi kan därför inte tillrådas.

Kombination med biologiska läkemedel utvärderas

I såväl kliniska studier som observationsstudier av effekten av biologiska medel ges mycket ofta samtidigt behandling med glukokortikoider.

Ännu har dock inga randomiserade studier utförts vad gäller tillägg av prednisolon i lågdos till biologiska läkemedel. Därför kan i nuläget ingen rekommendation göras om sådant tillägg, men kontrollerade studier avvaktas med intresse.

Lågdosbehandling ger acceptabel biverkningsprofil

Ett i läroböcker och behandlingsriktlinjer ofta framfört argument mot behandling med glukokortikoider vid reumatoid artrit är att risken för biverkningar är betydande, även vid lågdosbehandling.

Emellertid har mycket litet av dokumentationen av glukokortikoidbiverkningarnas incidens, prevalens och följdverk-

ningar underbyggs av solid evidens. Huvuddelen av argumentationen har i stället hämtats från databaser och från observations-, tvärsnitts- och fall-kontrollstudier. Sådana studier rymmer en betydande risk för »confounding by indication«, vilket betyder att osteoporos, ulkus, kardiovaskulär sjukdom etc felaktigt uppfattas som glukokortikoidbiverkningar när de i själva verket är effekt av svår sjukdom och/eller annan behandling. Vidare varierar doserna i dessa studier från låga till mycket höga.

En aktuell och omfattande litteraturgenomgång i förening med en ingående analys av de ovan refererade, nyare randomiserade studierna ger en mer nyanserad bild [18]. Av denna genomgång framgår att biverkningar vid behandling med glukokortikoider i lågdos förekommer mindre ofta och oftast är lindrigare än man tidigare trott.

Biverkningar förekommer dock, och risken får inte negligeras. Här följer några exempel på biverkningar som bör beaktas vid lågdosbehandling:

Förlust av benmassa kan dels vara en konsekvens av den inflammatoriska processen vid reumatoid artrit, dels en biverkan av glukokortikoidterapi. Flera studier har rapporterat en dosberoende förlust av benmassa jämte ökad frakturincidens i samband med glukokortikoidbehandling. Oftast är dock dessa studier inte planerade för att kunna särskilja effekterna på ben av den inflammatoriska sjukdomen i sig från effekterna av behandlingen.

I tre av de randomiserade prednisolonstudierna utfördes mätning av bentätheten med DEXA (dual X-ray absorptiometry) utan att man fann några signifikanta skillnader efter ett års (COBRA) eller två års behandling (WOSERACT och BARFOT). Frakturincidensen var något högre i prednisolongruppen (7 vs 4 frakturer) i Utrecht-studien (som använde 10 mg prednisolon per dag) men inte i BARFOT-studien, 7 vs 6 nytillkomna frakturer.

Resultaten av dessa studier ger stöd åt uppfattningen att glukokortikoider kan tänkas ha en balanserande, osteoprotektiv roll vid reumatoid artrit genom att effektivt dämpa inflammation och dess bennedbrytande effekt [19].

Det skall dock poängteras att vid behandling med glukokortikoider, även i lågdos, skall förekommande riktlinjer för att motverka utveckling av osteoporos beaktas [20], liksom i de nämnda studierna. Vid insättande av glukokortikoider skall således riskfaktorer för osteoporos identifieras, profylaktisk behandling med kalcium och D-vitamin sättas in och bisfosfonater övervägas vid redan etablerad osteoporos.

Ulkus har sedan länge ansetts förorsakas av glukokortikoider, även vid reumatoid artrit. En stor observationsstudie visade en måttlig riskökning, sannolikt till följd av synergism mellan glukokortikoider och NSAID, medan risken för ulkus på grund av

enbart glukokortikoider har bedömts som ringa [21]. Således bör kombinationen glukokortikoider och NSAID undvikas.

Bakre subkapsulär katarakt är en känd biverkan till kortisonbehandling och kan utvecklas snabbt, inom två år efter behandlingsstart, även vid lågdosbehandling [22].

Risken för hyperglykemi är dosberoende; vid lågdosbehandling är den lätt ökad [23]. Hyperglykemi kan dock utvecklas snabbt, inom veckor efter insatt behandling.

Hjärt-kärlsjukdom. Man har oroats för att glukokortikoider skulle späda på den ökade risk för kardiovaskulär sjukdom som den inflammatoriska processen i sig medför vid reumatoid artrit. Knappast några studier har dock kunnat påvisa någon negativ inverkan av kortisonbehandling vad gäller hjärt-kärlsjukdom vid etablerad reumatoid artrit. I COBRA-studien, som avsåg tidig reumatoid artrit, var aterogent index riskabelt högt före behandling men normaliserades snabbt i den kortisonbehandlade gruppen [24].

Prednisolon 7,5 mg/dag rekommenderas

Behandling av tidig aktiv reumatoid artrit med prednisolon 7,5 mg i kombination med DMARD hejdar leddestruktionen i betydande grad.

Det är fortfarande oklart hur länge den kliniska effekten av denna behandling varar, men i samband med optimerad DMARD-behandling kan den dröja kvar i upp till minst två år, i förening med hög remissionsfrekvens.

Trots bristfällig evidens har riskerna med behandling med glukokortikoider i låg dos tidigare dogmatiskt överbetonats. Ny kunskap har medfört en balanserad syn när hänsyn tas till riskfaktorer, grundsjukdomen och dess behandling, inte enbart till glukokortikoiderna. Prednisolon i lågdos givet till en patient med aktiv inflammatorisk sjukdom medför sannolikt liten risk för biverkningar, vilka dessutom i många fall kan identifieras i tid och åtgärdas.

Patienter med nydebuterad reumatoid artrit i aktivt skede bör, om kontraindikationer mot glukokortikoider inte föreligger, komma ifråga för behandling med prednisolon cirka 7,5 mg dagligen som komplement till lämpligt DMARD. Detta ökar möjligheterna till remission och hämmar progressen av leddestruktion. Data saknas för att rekommendera behandling med prednisolon i lågdos under längre tid än två år.

Nedtrappning av prednisolondosen i små steg bör påbörjas när sjukdomsaktiviteten har klingat av helt, men man måste vara beredd att återuppta behandlingen om aktiviteten åter skulle öka. Varje patient som behandlas med glukokortikoider skall följas i ett strukturerat program för prevention och identifikation av möjliga biverkningar.

REFERENSER

- Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocortisone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. Preliminary report. Proc Staff Meet Mayoclin. 1949;24:181-97.
- Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Bijlsma JW, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor α (TNF α) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005. Ann Rheum Dis. 2005;64(Suppl 4):2-14.
- Buttgereit F, Da Silva JA, Boers M, Burmester GR, Cutolo M, Jacobs J, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. Ann Rheum Dis. 2002;61:718-22.
- Joint Committee of the Medical Research Council and Nuffield Foundation. A comparison of prednisolone with aspirin and other analgesics in the treatment of RA. Ann Rheum Dis. 1959;18:173-87.
- Byron MA, Kirwan JR. Corticosteroids in rheumatoid arthritis: is a trial of their »disease modifying« potential feasible? Ann Rheum Dis. 1986;45:171-3.
- Kirwan JR; the Arthritis and Rheumatism Council low-dose glucocorticoid study group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 1995;333:142-6.
- Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. Acta Radiol Diagn. 1977;18:481-91.
- Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van der Laar MAF, Westhovens

- R, van Denderen JC, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, metotrexat and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1997;350:309-18.
9. van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis; clinical efficacy, disease-modifying properties and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*. 2002;136:1-12.
 10. van der Heijde D, van Leeuwen M, van Riel P, Koster AM, van't Hof MA, van Rijswijk MH, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992;35:26-34.
 11. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld, Zeidler H; for the Low-dose prednisolone therapy study group. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3371-80.
 12. Capell HA, Madhok R, Hunter JA, Porter D, Morrison E, Larkin J, et al. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63:797-803.
 13. Kirwan J, Boers M. Low dose prednisolone for treatment of RA. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1533-4.
 14. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafström I; for the BARFOT study group. Low dose prednisolone in addition to the initial DMARD in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases remission rate: a 2-year randomised trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3360-70.
 15. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD000189.
 16. Prevoe MLL, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:44-8.
 17. Ekdahl C, Eberhardt K, Andersson SI, Svensson B. Assessing disability in patients with rheumatoid arthritis. Use of a Swedish version of the Stanford health assessment questionnaire. *Scand J Rheumatol*. 1988;17:263-71.
 18. da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Ines LB, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65(3):285-93.
 19. Verhoeven AC, Boers M. Limited bone loss due to corticosteroids: a systematic review of prospective studies in rheumatoid arthritis and other diseases. *J Rheumatol*. 1997; 24:1495-503.
 20. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1496-503.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

halvsides annons