
Läkemedelskombinationer vid reumatoid artrit

TIMO MÖTTÖNEN

Eftersom man genom att använda en medicin i ett tidigt skede och därefter kontinuerligt inte har kunnat uppnå goda behandlingsresultat, är det logiskt att samtidigt använda flera antireumatiska läkemedel som ett försök att förbättra behandlingen av reumatoid artrit. Även om det i dag är en allmän strategi att använda läkemedelskombinationer, baserar de vetenskapliga bevisen för deras överlägsenhet i jämförelse med enskilda läkemedel på få publikationer. I denna översiktsartikel refereras de centrala kliniska arbeten där man undersökt behandlingsresultatet med många olika läkemedelskombinationer vid reumatoid artrit.

Vid reumatoid artrit är orsakerna och uppkomstmekanismerna fortfarande okända. I början av sjukdomen kan förloppet på individuell nivå inte förutsägas tillförlitligt, men om sjukdomen i början är aktivare än genomsnittet, betyder detta även en svårare sjukdomsform i fortsättningen [1, 2]. Dessutom är verkningmekanismerna hos de s.k. anti-reumatiska medicinerna¹ som används i behandlingen i stor utsträckning oklara, och därför existerar inga exakt verkande mediciner för sjukdomen. Det finns dock mediciner som påverkar sjukdomsförloppet [3, 4].

Sjukdomen lugnar sig hos en femtedel av dem som behandlats traditionellt med en antireumatisk medicin under de två första sjukdomsåren [5]. De flesta patienters sjukdom fortsätter ändå med varierande intensitet genom hela livet och detta försämrar individens livskvalitet avsevärt samt innebär stora kostnader för samhället. Målet med behandlingen av reumatoid artrit borde vara

att uppnå remission. Men detta mål uppnås i regel inte ens med modern behandling.

För att uppnå bättre behandlingsresultat har man försökt använda flera antireumatiska mediciner samtidigt i stället för bara en enda medicin. Kombinationsbehandlingar används allmänt vid reumatoid artrit, trots att vetenskapliga belägg för att de är bättre än behandling med en enda medicin (monoterapi) begränsas till några få studier [6]. Teoretiskt betraktat uppnås det bästa behandlingsresultatet om sjukdomen kan släckas på ett tidigt stadium. Bevisen för kombinationsterapiernas effekt vid färsk reumatoid artrit grundar sig på ett fåtal vetenskapliga publikationer. I denna artikel ligger tyngdpunkten på publicerade data om kombinationsbehandling med ARM och även glukokortikoidernas position i behandlingen av reumatoid artrit beaktas.

FÖRFATTAREN

Docent Timo Möttönen är specialistläkare i reumatologi och avdelningsöverläkare vid Pesar sjukhus, Åbo universitetscentralsjukhus.

¹(ARM, antireumatiska läkemedel. Dessa kallas i Sverige ofta DMD = disease-modifying drugs, DMARD = disease-modifying antirheumatic drugs eller RID = remissionsinducerande droger, överfattarens anmärkning).

TABELL I. Kontrollerade studier av kombinationsbehandling vid färsk reumatoid artrit

Undersökning	Publ.år	Grupper	Undersökta mediciner	Bruk av glukokortikoid	Duration av symtom
Haagsma m.fl. [7]	1997	3	(MTX/SSZ) v MTX v SSZ	Ej	I medeltal 3 mån (< 1 år)
Dougados m.fl. [8]	1999	3	(MTX/SSZ) v MTX v SSZ	Ej rapporterat	I medeltal 13 mån (dg för < 1 år sedan)
van den Borne m.fl. [9]	1998	2	(Cq/Pl) v (Cq/CyA 1,25mg/kg) v (Cq/CyA 2,5mg)	Ej rapporterat	I medeltal 4 mån (< 3 år)
Boers m.fl. [10] COBRA	1997	2	(SSZ/MTX/Prd) v SSZ	Kombination: Prd 60 mg/d sjunkande till 7,5 mg, utsatt efter 28 v.	I medeltal 4 mån (< 2 år)
Möttönen m.fl. [12] FINRACo	1999	2	Kombination: (huvudsakl. SSZ/MTX/HCq/Prd) v monoterapi + Prd	Kombination: högst 10 mg/d Monoterapi: 0–10 mg/d	I medeltal 8 mån (< 2 år)

Undersökning	Bedömningstid	Undersökta mediciner	Klinisk behandlingseffekt	Biverkningar
Haagsma m.fl. [7]	52 veckor	(MTX/SSZ) v MTX v SSZ	Ingen skillnad mellan grupperna	Ingen skillnad
Dougados m.fl. [8]	52 veckor	(MTX/SSZ) v MTX v SSZ	Ingen skillnad mellan grupperna	Combi: mer biverkningar
van den Borne m.fl. [9]	24 veckor	(Cq/Pl) v (Cq/CyA 1,25mg/kg) v (Cq/CyA 2,5mg)	Lindrig klinisk nytta av Cq/CyA 2,5mg	Cq/CyA2,5mg: nedsatt njurfunktion
Boers m.fl. [10] COBRA	28 veckor 58 veckor	(SSZ/MTX/Prd) v SSZ	Klar nytta av kombination (även radiologiskt) Ingen klinisk skillnad i sjukdomsaktivitet (fortf. radiologisk skillnad)	Ingen skillnad
Möttönen m.fl. [12] FINRACo	2 år	Kombination: (huvudsakl. SSZ/MTX/HCq/Prd) v monoterapi + Prd	Klar nytta av kombination (även radiologiskt)	Ingen skillnad

MTX = metotrexat, SSZ = sulfasalazin, (H)Cq = (hydroxi)klorokin, CyA = cyklosporin, Prd = prednisolon/prednison, Pl = placebo

OLIKA SÄTT ATT ANVÄNDA KOMBINATIONSBEHANDLINGAR

I kombinationsterapistudierna har man huvudsakligen använt tre typer av behandlingsmodeller: 1. Man försöker förbättra en otillräcklig monoterapieffekt genom utökning med en ny medicin. 2. Två eller flera antireumatiska mediciner med standarddoser sätts genast in som första behandling. 3. Behandlingen inleds genast med flera antireumatiska mediciner och när behandlingen ser ut att ha effekt, minskas doserna och antalet mediciner.

I de flesta undersökningar där resultatet visat en bättre effekt med kombinationsbehandling har glukokortikoider ingått som en komponent i kombinationen av läkemedel.

KOMBINATIONSBEHANDLING VID FÄRSK REUMATOID ARTRIT

I Tabell I återges de publicerade kontrollerade arbeten där olika kombinationsterapiers effekt har jämförts med monoterapi. I två olika studier har man konstaterat att en kombination av sulfasalazin och metotrexat inte kliniskt är effektivare än kombinationens

komponenter var för sig. Inte heller den radiologiskt konstaterade leddestruktionen avvek mellan grupperna. Å andra sidan var biverkningarna nästan desamma i behandlingsgrupperna [7, 8]. Data har inte publicerats om huruvida behandlingsresultatet hade blivit detsamma om även en liten dos glukokortikoid hade ingått i alla behandlingsgrupper. Om man i behandlingen av färsk reumatoid artrit går in för kombinationsbehandling, är en inledning med kombinationen sulfasalazin och metotrexat inte att rekommendera.

I en holländsk placebokontrollerad studie undersöktes om en liten dos cyklosporin ökade behandlingseffekten. Behandlingen av patienter som reagerat otillräckligt på behandling med klorokin utökades med cyklosporin (1,25 mg/kg/dag eller 2,5 mg/kg/dag). Resultatet blev bara en liten skillnad i läkning mellan behandlingsgrupperna, men ett tillägg av cyklosporin (2,5 mg/kg/dag) till klorokinbehandlingen ledde oftare till försämrad njurfunktion [9] (Tabell I). Sålunda verkar inte heller en kombination av klorokin och cyklosporin vid färsk reumatoid artrit vara en god lösning om man vill ha en effektivare behandling än med monoterapi.

I en annan holländsk dubbelblindstudie (COBRA) ledde en kombinationsbehandling med sulfasalazin (2 g/dag), metotrexat (7,5 mg/dag) och prednisolon (först 60 mg/dag, sedan med sjunkande dos tills det sattes ut efter 28 veckor) till klart bättre behandlings-effekt vid 28 veckor jämfört med behandling med enbart sulfasalazin [10]. Skillnaden i klinisk behandlingseffekt hade dock försvunnit vid 58 veckor, trots att ledererosionerna var lindrigare vid kombinationsbehandlingen t.o.m. vid 80 veckor. Denna effekt hos COBRA-kombinationsbehandlingen ser ut att huvudsakligen bero på en stor dos prednisolon i början, och behandlingsstrategin kan inte rekommenderas för rutinmässigt kliniskt arbete.

COBRA-studien visade i alla fall att bruket av systemisk glukokortikoid är till nytta i behandlingen av färsk reumatoid artrit och att det hejdar erosion av lederna för ganska lång tid. Dessutom finns det belägg för att systemisk behandling med glukokortikoider i låg dos i kombination med egentliga ARM effektivt minskar den reumatoida artritens aktivitet och även verkar att reducera utvecklingen av leddestruktion [11]. Sålunda eftersträvar man att i inledningskedet parallellt med ARM även sätta in behandling med glukokortikoider, om inte särskilda kontraindikationer föreligger. När sjukdomsaktiviteten minskar och sjukdomen fås under kontroll, kan glukokortikoidbehandlingen trappas ner och om möjligt gradvis sättas ut.

Den finländska ReKo-undersökningen (Reumakombinationsbehandling) är den första publicerade kontrollerade undersökningen, där en kombinationsbehandling med tre anti-reumatiska mediciner i två års tid jämfördes med en monoterapistrategi hos patienter med färsk reumatoid artrit [12] (Tabell I). Undersökningen är också den första publicerade kontrollerade studien, där man med någon behandling uppnått en längre bestående signifikant skillnad i antalet remissioner mellan olika behandlingsgrupper. Patienterna som fick ReKo-kombinationsbehandling hade under tvåårsbehandlingen signifikant oftare (40 procent) remission (symtomfrihet) än patienterna som behandlades med en enda medicin (20 procent). Dessutom utvecklades hos monoterapipatienterna dubbelt så många radiologiskt konstaterade erosionsförändringar i lederna som hos de kombinationsbehandlade. I ReKo-undersökningen inleddes kombinationsbehandlingen med metotrexat, sulfasalazin,

hydroxiklorokin och prednisolon. Resultaten jämfördes med monoterapistrategin, där behandlingen inleddes med sulfasalazin (vid behov med tillägg av kortikosteroid), men fortsatte med metotrexat om sulfasalazinbehandlingens effekt inte var tillräcklig eller biverkningar tillstötte. Effekten av denna ReKo-kombinationsbehandling verkade inte att grunda sig på enbart glukokortikoideffekten utan medicinernas samverkan. Enligt undersökningen är en kombination av metotrexat, sulfasalazin, hydroxiklorokin och prednisolon på ett tidigt stadium av reumatoid artrit ett bättre och inte farligare alternativ än en enmedicinsstrategi och den rekommenderas för initialbehandling av de mest aktiva formerna av reumatoid artrit.

KOMBINATIONSBEHANDLING AV LÅNGT FRAMSKRIDEN REUMATOID ARTRIT

Behandlingsresultaten hos patienter med mångårig sjukdom kan inte vara lika bra som vid sjukdom som nyss debuterat, eftersom de lindriga formerna av reumatoid artrit och de som reagerat väl på behandling har sållats ut.

I det första publicerade kombinationsbehandlingsarbetet, en finländsk studie redan för 30 år sedan, fick man goda erfarenheter av guldinjektioner och klorokin i kombination [13], och behandlingsresultaten fick senare bekräftelse från annat håll [14] (Tabell II). Effekten av en kombinationsbehandling med sulfasalazin och klorokin har inte konstaterats vara bättre än enbart sulfasalazin och en kombination av klorokin med D-penicillamin verkar inte heller vara nyttig [15, 16]. Inte heller i dessa studier ingick lågdosglukokortikoid i de undersökta läkemedlen. En kombination av metotrexat och klorokin kan vara något effektivare än monoterapi med metotrexat [17], och klorokinet verkar att skydda en del patienter mot leverenzymstegring som orsakas av metotrexat [18]. Att lägga till auranofin eller azatioprin verkar inte heller att förbättra behandlingseffekten [19, 20] (Tabell II). Patienter som inte reagerat tillräckligt på metotrexatbehandling har däremot nytta av att behandlingen utökas med cyklosporin [21]. Ett tillägg av cyklosporin till guldinjektioner har konstaterats ge bara en liten effektökning, men samtidigt försämras njurfunktionen. [22]. I ett arbete som O'Dell m.fl. rapporterat var en kombination av metotrexat, sulfasalazin och hydroxiklorokin effektivare än blott metotrexat eller en kombination av sulfasalazin och hydroxiklorokin i [23].

TABELL 2. Undersökningar av kombinationsbehandling av långt framskriden reumatoid artrit

Undersökning	Publikationsår	Undersökta läkemedel ¹	Effekt	Biverkningar
Sievers m.fl. [13] och Scott m.fl. [14]	1963 1989	Cq/Au v Au	Kombinationen effektivare	Något mer med kombinationen
Farvang m.fl. [15]	1993	Hcq/SSZ v SSZ	Ingen fördel med kombinationen	Ingen klar skillnad
Gibson m.fl. [16]	1987	Cq/Dpen v Dpen	Ingen fördel med kombinationen	Ingen klar skillnad
Ferraz m.fl. [17]	1994	Cq/MTX + MTX	Liten fördel med kombinationen	Ingen klar skillnad
Williams m.fl. [19]	1992	MTX/AUR v MTX	Ingen fördel med kombinationen	Något mer med kombinationen
Wilkens m.fl. [20]	1992	MTX/AZA v MTX	Ingen fördel med kombinationen	Något mer med kombinationen
Tugwell m.fl. [21]	1995	MTX/CyA v MTX	Tillägg av cyklosporin ökade effekten	Ingen klar skillnad
Bendix m.fl. [22]	1996	AU/CyA v AU	Obetydlig fördel med kombinationen	Försämrad njurfunktion med kombinationen
O'Dell m.fl. [23]	1996	MTX/SSZ/Hcq v MTX	Kombination av tre antireumatiska medel effektivast	Ingen klar skillnad

¹(H)Cq = (hydroxi)klorokin, U = aurotiomalat, SSZ = sulfasalzin, AZA = azatioprin, AUR = auranofin, Dpen = d-penicillamin, MTX = metotrexat, CyA = cyklosporin A.

Att planera medicineringsen för patienter som i årtal lidit av aktiv reumatoid artrit är en krävande uppgift. Tidigare erfarenheter av behandlingar, eventuella biverkningar samt uppkomna kontraindikationer för vissa behandlingar begränsar användningen av läkemedelskombinationer. Man vet att cyklosporin är användbart i kombination med metotrexat och en kombination av metotrexat, sulfasalazin och klorokin ser ut att öka behandlingseffekten även hos patienter med långt gången reumatoid artrit.

SAMMANFATTNING

Eftersom prognosen för reumatoid artrit inte kan förutsägas i början av sjukdomen och eftersom de bästa behandlingsresultaten ofta erhålls i början av sjukdomen, borde effektiv behandling sättas in hos alla patienter. Rädsla för läkemedelsbiverkningar borde inte fördröja insättande av behandlingen, för reuma-

toid artrit som sjukdom är mer skrämmande än behandlingen. Vid noggrann uppföljning av medicineringsen med ARM har de konstaterats vara trygga även i fråga om kombinationsbehandlingar [25]. När en god behandlingseffekt uppnåtts med medicineringsen, skall doserna ändras försiktigt, av en läkare som är förtrogen med behandlingen av reumatoid artrit och efter patientens kliniska tillstånd. Man bör komma ihåg att chansen är stor att patienter i remission får en ny aktivering av sjukdomen om ARM sätts ut [25].

En liten dos glukokortikoid ingår som en del i läkemedelsbehandlingen av aktiv reumatoid artrit utöver annan antireumatisk behandling. Medicineringsen borde dock inte inledas förrän diagnosen bekräftats och inte senare användas ensam utan egentlig anti-reumatisk medicineringsen. Kortikoidbehandling är förknippad med många biverkningar, av vilka en högre osteoporosrisk hör till de mest fruktade. Att beakta denna risk, göra

nödvändiga benträthetsmätningar, kartlägga eventuella dietfel och immobilitet samt använda mediciner som bromsar benträthetsminskningen hör också som en viktig del till behandlingen av reumatoid artrit.

Kombinationsbehandling med klorokin, sulfasalazin, metotrexat och prednisolon i individuell dosering för varje patient är en klart bättre behandling än monoterapi i färsk aktiv reumatoid artrit. Denna behandlingsstrategi borde reserveras för de kliniskt mest aktiva sjukdomsformerna, eftersom de är förenade med stor risk för leddestruktion. Denna behandlingsstrategi är inte tillräckligt bra för alla patienter – var femte patient har en sjukdom som fortsätter sitt progressiva förlopp. Det behövs effektivare läkemedel och behandlingsmetoder för att bota reumatoid artrit. Snart står en ny antireumatisk medicin, leflunomid, till vårt förfogande med en verkningsprofil som påminner om sulfasalazin och metotrexat. Hur det lämpar sig för kombinationsbehandling återstår att utreda.

TIMO MÖTTÖNEN
ÅUCS, MEDICINSKA KLINIKEN
PEMARS SJUKHUS
ALVAR AALLON TIE 275
21540 PEMAR

TIMO.MOTTONEN@TYKS.FI

REFERENSER

1. Kaarela K. Prognostic factors and diagnostic criteria in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1985;14 (suppl 57):1–54.
2. Möttönen T, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Ilonen J, Hannonen P. Only high disease activity and positive rheumatoid factor indicate poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis treated with 'sawtooth' strategy. *Ann Rheum Dis* 1998;57:533–9.
3. Cash JM, Klippel JH. Second-line drug therapy for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1994;19:1368–75.
4. Hannonen P, Möttönen T, Hakola M, Oka M. Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. A double blind, 48 week prospective, placebo controlled study. *Arthritis Rheum* 1993;36:1501–9.
5. Möttönen T, Paimela L, Ahonen J, Helve T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M. Outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated according to the "sawtooth" strategy. *Arthritis Rheum* 1996;39:996–1005.
6. Verhoeven AC, Boers M, Tugwell P. Combination therapy in rheumatoid arthritis; updated systematic review. *Br J Rheumatol* 1998;37:612–9.
7. Haagsma CJ, van Riel PICM, de Jong AJL, van De Putte LBA. Combination of sulfasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol* 1997;36:1082–8.
8. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner M, Meusser S, Paimela L, Rau R, Zeidler H, Leirisalo-Repo M, Peldan K. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999;58:220–5.
9. van den Borne BE, Landewe RB, Goeithe HS, Rietveld JH, Zwinderman AH, Bruyn GA, Breedveld FC, Dijkmans BA. Combination therapy in recent onset rheumatoid arthritis: a randomized double blind trial of the addition of low dose cyclosporine to patients treated with low dose chloroquine. *J Rheumatol* 1998;25:1493–8.
10. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309–18.
11. Kirwan JR, Arthritis and Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoid on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:142–6.
12. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M et al for FIN-RACo trial group. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:1568–73.
13. Sievers K, Hurri L. Combined therapy of rheumatoid arthritis with gold and chloroquine. I. Evaluation of the therapeutic effect. *Acta Rheum Scand* 1963;9:48–55.
14. Scott DL, Pawes PT, Tunn E et al. Combination therapy with gold and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: a prospective, randomized placebo-controlled study. *Br J Rheumatol* 1989;28:128–33.
15. Faarvang KL, Egmos C, Kryger P, Podenphant J et al. Hydroxychloroquine and sulphasalazine alone and in combination in rheumatoid arthritis: a randomised double blind trial. *Ann Rheum Dis* 1993;32:711–4.
16. Gibson T, Emery P, Armstrong RD, Crisp AJ et al. Combined D-penicillamine and chloroquine treatment of rheumatoid arthritis – a comparative study. *Br J Rheumatol* 1987;27:279–84.
17. Ferraz MB, Pinheiro GR, Helfenstein M et al. Combination therapy with methotrexate and chloroquine in rheumatoid arthritis. A multicenter randomized placebo-controlled trial. *Scand J Rheumatol* 1994;23:231–6.
18. Fries JF, Singh G, Lennert L et al. Aspirin, hydroxychloroquine, and hepatic enzyme abnormalities with methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1611–9.
19. Williams HJ, Ward JR, Reading JC et al. Comparison of auranofin, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis, a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1992;35:259–69.
20. Willkens RF, Urowitz MB, Stablein DM et al. Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1992;35:1799–806.
21. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:137–41.
22. Bendix G, Bjelle A. Adding low-dose cyclosporine A to parenteral gold therapy in rheumatoid arthritis: a double blind placebo-controlled study. *Br J Rheumatol* 1996;35:142–9.
23. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287–91.
24. Sokka T, Kautiainen H, Hannonen P. A retrospective study of treating patients with various combinations of slow-acting antirheumatic drugs in a county hospital. *Scand J Rheumatol* 1997; 26:440–3.
25. ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J et al. Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1996;347:347–52.