

Läkemedel komplement till annan smärtlindring vid artros

■ Artros är en sjukdom i de synoviala lederna som karakteriseras av en obalans mellan uppbyggnad och nedbrytning av ledbroskets komponenter samtidigt som en ombyggnad sker i det subkondrala benet [1, 2]. Denna process kan följas kliniskt och radiologiskt i olika parallella skeenden [3-5]. Som framgår av tidigare artiklar i serien om artros är kopplingen mellan de grundläggande patogenetiska processerna och det kliniska tillstånd vi benämner artros mycket komplex. Här berörs artros i perifera leder, således inte spondylartros.

Det logiska farmakoterapeutiska angreppssättet vid artros skulle vara att mer specifikt korrigera och balansera de nämnda obalanserna. Experimentella studier, liksom kliniska prövningar i tidig fas, med detta syfte pågår, men det kliniska värdet av denna strategi kommer att ta lång tid att klarlägga.

Symtomlindring fokus för farmakoterapi

Artrosprocessen karakteriseras till stor del av nedbrytning av ledbrosk, för vilket det inte finns några effektiva registrerade läkemedel. Symtomlindring har därför varit och är huvudinriktningen för farmakoterapi. Allt sedan man avgränsade artros från andra typer av ledsjukdomar har den drabbades besvär med ledstelhet, ledsmärta och nedsatt funktion varit fokus för farmakoterapeutisk intervention. Detta har inneburit att läkemedel med analgetisk, och i viss mån antiinflammatorisk, effekt har varit och är de som huvudsakligen används för symtomlindring vid artros [6, 7].

Moderna studier har visat att det finns en inflammatorisk komponent i artrosprocessen, åtminstone i vissa faser av sjukdomsutvecklingen. Detta avspeglas bl a i förhöjda värden av CRP (C-reaktivt protein) inom normalområdet [8-10] och kan ibland ses kliniskt i form av svullnad, rodnad och vätskeutgjutning i lederna. Detta kan ha betydelse för den framtida farmakologiska artrosbehandlingens inriktning.

Behandlingsmetoder får vägas mot varandra

Vid all behandling av sjukdom är det viktigt att definiera behandlingens syfte vad avser såväl typ som storlek. Om man utgår från smärta, subjektivt upplevd stelhet och nedsatt funktion som huvudproblem vid artros, bör man förutsättningslöst undersöka vilka metoder som har den bästa effekten. Här finns klar evidens för att icke-farmakologiska metoder, exempelvis träning eller operativa ingrepp, kan ha lika stora eller större och mer långvariga effekter på smärta, stelhet och funktion än läkemedel. Vid val av artrosbehandling bör man också väga in riskerna av långtidsbehandling med exempel-

SAMMANFATTAT

Artros är en vanlig orsak till smärta och stelhet i leder.

Farmakologisk smärtlindring är ett komplement till annan symtomlindrande behandling vid artros.

Vid farmakologisk behandling bör paracetamol prövas i fulldos i första hand, därefter NSAID/COX-hämmare (coxiber/COX-2-selektiva NSAID bara till riskgrupper).

Effekterna av farmakologisk artrosbehandling bör utvärderas strukturerat.

Lokal behandling med exempelvis intraartikulära kortikosteroider vid inflammation kan vara motiverad vid lokala besvär som alternativ till peroral behandling med COX-hämmare/NSAID.

Det finns ännu inga läkemedel som hejdar sjukdomsprocessen vid artros.

Serie: Artros

vis COX-hämmare jämfört med andra metoder med likartad effekt men med annan riskprofil. Det kan också vara av värde att notera vilken grad av effekt man kan förvänta sig av olika interventioner. Som jämförelse kan nämnas att t ex träning enligt flera studier har högre värden (effect size) på smärta och fysisk funktion än COX-hämmare/NSAID (0,73 respektive 0,49) [11], medan höftledsartroplastik har ett värde på 1,7-2,2 [12]. Kostnader och hälsoekonomiska aspekter är viktiga i dagens prioriteringskrävande sjukvård. Det är därför viktigt att väga in alla kostnader och vinster, inte bara de direkta kostnaderna för t ex läkemedelsförskrivningen.

Viktigt utvärdera terapi

Eftersom besvärerna vid artros oftast är mycket långvariga är det viktigt att redan från början vara inställd på att farmako-

terapi kan bli aktuell under lång tid. För att kunna bedöma värdet av farmakoterapi och jämföra dess fördelar och risker med annan behandling är det viktigt att sätta upp behandlingsmål, om än aldrig så enkla. För att kunna utvärdera måloppfyllelsen krävs att effekten kan mätas. Vanligast är att läkaren och/eller patienten noterar hur nöjd man är med behandlingen. Detta ger dock svårigheter på många olika plan eftersom många olika faktorer kan inverka. En viss standardisering i form av notering på en VAS-skala, som svar på frågan »Hur ont har du haft i din(a) led(er) senaste veckan?«, förenklar jämförelsen mellan olika terapier och mellan olika undersökare.

Om man önskar mer mångfasetterad information finns idag välvaliderade, enkla frågeformulär som patienten fyller i (idag standard vid alla läkemedelsprövningar på artros). WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)-formuläret är t ex validerat på svenska för höft- och knäledsartros [13-15]. Med sin tredelade form ger det poäng som avspeglar graden av besvär för smärta, stelhet och funktion i vardagliga aktiviteter. Mer komplexa frågeformulär eller tids- och resurskrävande test av muskelstyrka eller funktion har vanligtvis ingen plats i vardaglig klinisk verksamhet.

Paracetamol förstahandsval

Flera kliniska studier och omfattande klinisk erfarenhet har visat att paracetamol i fulldos (3-4 g/dag) kan ge symtomlindring jämförbar med den av COX-hämmare. Detta är bakgrunden till de behandlingsrekommendationer, både internationellt och i Läkemedelsboken [16], som anger paracetamol som förstahandsval vid artros. NSAID/COX-hämmare rekommenderas ensamt eller som tillägg för de patienter hos vilka paracetamol inte ger tillräcklig effekt, och medlen bör i första hand användas vid behov. I de europeiska riktlinjerna rekommenderas paracetamol före COX-hämmare [11, 17].

Paracetamol har en betydligt mer gynnsam biverkningsprofil än NSAID/COX-hämmare, men man bör observera riskerna för allvarlig leverskada vid alkoholism samt för patienter som behandlas med enzyminducerande läkemedel, t ex vissa anti epileptika [18].

God effekt även av NSAID/COX-hämmare

Tidigt konstaterade man att acetylsalicylsyra (ASA) hade god effekt på smärta och stelhet i lederna. Mekanismerna bakom detta är hämning av enzymerna cyklooxygenas 1 och 2 (COX-1 och COX-2), därav benämningen COX-hämmare för ASA och andra NSAID. Dessa medel hämmar framför allt prostaglandinsyntesen. Det var därför logiskt att för nya NSAID/COX-hämmare genomföra kliniska prövningar på deras smärtlindrande effekt vid symtomgivande artros, framför allt i höft- och knäleder. Eftersom så stora grupper av befolkningen är drabbade har detta också haft marknadsmässiga aspekter, och i stort sett alla i Sverige idag registrerade COX-hämmare har »smärta vid artros« som en behandlingsindikation. Det är också en mycket vanlig förstahandsåtgärd idag att förskriva en COX-hämmare när en patient fått diagnosen artros.

Dokumentationen för användningen av COX-hämmare i smärtlindrande syfte vid symtomgivande artros är således god. Det är dock värt att notera att i aktuella europeiska riktlinjer för behandling av knäartros [11, 19] kommer träning och paracetamol före NSAID/COX-hämmare då det gäller preferenser vid behandlingen av artros med milda eller måttliga symptom.

COX-2-selektiva hämmare (coxiber) har ingen dokumenterat annorlunda effekt på artrossmärta (varken bättre eller sämre) än övriga COX-hämmare och rekommenderas således främst till riskgrupper för ulkus. Dessa riskgrupper är perso-

ner som tidigare drabbats av perforation/ulkus/blödning i övre gastrointestinalkanalen, eller personer som långtidsbehandlas med perorala steroider eller är över 70 år [18]. Ett alternativ för dessa riskgrupper är sedvanliga NSAID/COX-hämmare kombinerade med protonpumpshämmare eller misoprostol. För övriga personer som löper risk att drabbas av komplikationer associerade med NSAID/COX-hämmarbehandling (t ex njurproblem, förhöjt blodtryck, hjärtsvikt) erbjuder coxiberna inga dokumenterade fördelar [18].

Den absolut vanligaste administrationsformen av COX-hämmare är tabletter. Suppositorier eller flytande beredningar kan vara ett alternativ vid problem att inta tabletter men innebär inga fördelar effekt- eller riskmässigt.

Det finns vissa bevis för att lokalt anbringade COX-hämmare kan ha en symtomlindrande effekt vid lokaliserade besvär i t ex en fingerled, men dokumentationen är bristfällig och endast ett fåtal substanser finns tillgängliga i Sverige. Parenterala och intraartikulära administrationsformer är inte aktuella i Sverige för behandling av artros.

Intraartikulär behandling

Kortikosteroider. Det finns flera studier som visar på värdet av intraartikulära steroidinjektioner vid knäledsartros med smärta och ledutgjutning. Man har visat att de är effektivare mot smärta än placebo, men effekten tycks kortvarig (veckor till någon månad) [20]. Det finns idag inga belägg för att intraartikulära steroidinjektioner i rimliga doser och med intervall på några månader skulle ge någon skada på ledstrukturen. Om upprepade injektioner med kort tidsintervall erfordras bör man överväga annan behandling, exempelvis ortopedkirurgisk åtgärd. Systemiska kortikosteroider har ingen plats i behandlingen av artros.

Hyaluronan. Hyaluronan i injektionsform har i flera studier visat sig kunna ha en smärtlindrande effekt av viss varaktighet hos vissa patienter med relativt lindrig knäartros. Någon substantiell evidens för effekt i andra leder eller vid andra tillstånd finns inte. Värdet av hyaluronaninjektioner får vägas mot olägenheterna med (upprepade) injektioner och risken för infektioner samt lokala, ibland ganska kraftiga reaktioner efter en injektion [11, 21].

Isoton koksaltlösning. Det finns belägg för att lavage med isoton koksaltlösning (NaCl) kan ha en kortvarig smärtlindrande effekt vid knäartros [11].

Antimalariamedel

Det finns ökande evidens för att det vid vissa artrosformer och i vissa skeden av sjukdomsprocessen förekommer ett större inflammatoriskt inslag än man tidigare trott. Detta har kliniskt noterats dels i samband med ledutgjutning vid knäledsartros (bl a i samband med utfällning av pyrofosfatkristaller, s k pseudogikt), dels vid vissa typer av fingerledsartros med multipelt ledengagemang med kliniska synoviter och snabb radiologisk progress av sjukdomen (s k erosiv fingerartros).

Vid dessa tillstånd har man provat olika sätt att mer riktat och effektivt dämpa inflammationen, och med erfarenhet från reumatologins behandling av reumatoid artrit med antimalariamedel har bl a hydroklorokin provats i några mindre, öppna studier vid fingerartros med tydligt inflammatoriskt inslag [22].

I mycket speciella fall händer det att man provar antimalariamedel som symtomlindring vid svår och utbredd fingerartros med inflammatoriskt inslag.

Experimentell och strukturmodifierande behandling

Det finns experimentella belägg för att vissa substanser som hämmar nedbrytande enzym (exempelvis metalloprotei-

II Fakta 1

Praktiska tips till artrospatienter

- Starta med muntlig och skriftlig information (aktuellt informationsmaterial finns på Apoteket och finns också att beställa från Reumatikerförbundet).
- Ge råd (eventuellt med stöd av sjukgymnast) angående lämplig träning, utvärdera efter 6–8 veckor med VAS-skala och WOMAC-formulär (gäller höft- och knäartros).
- Informera om att rörelse och träning på rätt sätt och på rimlig nivå inte skadar leden, även om det kan göra lite ont.
- Rekommendera att vid behov, i perioder med mer besvär, prova paracetamol i fulldos (1 g $\times$ 3–4).
- Om paracetamol inte har tillräcklig effekt eller om det finns ett tydligt inflammatoriskt inslag, prova med COX-hämmare vid behov i perioder med mera besvär. Selektiva COX-2-hämmare förskrivs endast till särskilda riskgrupper.

nashämmare som tetracykliner) kan bromsa brosknedbrytningen i djurexperimentella artrosmodeller. Kliniska prövningar med denna och andra substanser pågår, men det är ännu osäkert i vad mån denna behandling kan bli aktuell för de stora grupper av personer som drabbas av artros [1].

Det finns också viss experimentell evidens för att flera andra substanser skulle kunna ha en strukturmodifierande effekt, men kliniska data är otillräckliga och inga sådana medel finns registrerade i Sverige [1].

Kost och viktreduktion

Det finns klar evidens för att viktreduktion kan leda till att symtomen vid knäartros reduceras, och kost som leder till detta kan således rekommenderas [23]. I övrigt är kunskapen om kostens inverkan på artrosprocessen och artrosbesvären ofullständig.

Kosttillskott: glukosamin

Kosttillskott i form av exempelvis glukosamin finns att köpa i hälsokostbutiker i Sverige (begränsad försäljningstid fram till 2002-10-31) [24]. Glukosamin finns registrerat som läkemedel i vissa europeiska länder, också i Sverige sedan 2002-09-20.

Dokumentationen avseende effekterna av tillförsel av glukosamin som kosttillskott är delvis ofullständig. Det finns studier som tyder på en viss symtomlindrande effekt, men ytterligare studier behövs innan glukosaminets eventuella roll vid behandling av artros kan anses tillräckligt klarlagd [25].

Riktlinjer för artrosbehandling

Moderna behandlingsriktlinjer från Läkemedelsverket saknas för artros, men i Läkemedelsboken, utgiven av Apoteket, finns i avsnitten »Rörelseapparaten» respektive »Smärta» bra, aktuella och evidensbaserade riktlinjer för behandling [16].

Europeiska och amerikanska riktlinjer gäller för definierade ledområden, exempelvis knä- och höftledsartros. Rimligtvis kan man också dra vissa generella slutsatser avseende farmakoterapistrategier vid artros i andra perifera leder [11]. Bra riktlinjer finns också i serien Clinical Evidence [19].

Framtiden

Artros är ett tillstånd som drabbar stora grupper av människor från yngre medelåldern och uppåt. Mycket talar för att problemet kommer att växa ytterligare till följd av dels att be-

folkningen blir äldre, dels det ständigt ökande problemet med övervikt (en viktig riskfaktor vid flera typer av artros) i västvärlden [26]. En stor del av dagens forskningsansträngningar inom läkemedelsindustrin är inriktade på att finna farmaka som kan bromsa artrosprocessen eller till och med få den att gå tillbaka. Förhoppningsvis kan sådana terapiformer – tillsammans med profylaktiska strategier i form av viktminskning, lämpliga och ännu mer väldokumenterade biomekaniska interventionsmetoder, träningsmetoder samt nya metoder som leder till tidigare diagnos – leda till en väsentlig förbättring för många.

Nya metoder för att följa artrosprocessen biokemiskt [27–30] eller via moderna bildtekniker [4, 31] bedöms som lovande. Under överskådlig framtid kommer dock de nu använda farmakoterapeutiska, biomekaniska/träningsmässiga och kirurgiska metoderna att utgöra hörnstenarna i artrosbehandlingen. Ökade kostnader för nya läkemedel måste också kunna motiveras genom breda hälsoekonomiska analyser. För många människor som drabbas av artros kommer billiga och beprövade läkemedels- och egenvårdsbehandlingar att vara oundgängliga under lång tid framöver [32, 33]. Detta gäller för patienter i både den industrialiserade världen och i länder med sämre sjukvårdsresurser.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Lohmander LS. What can we do about osteoarthritis? *Arthritis Res* 2000;2(2):95–100.
2. Brandt KD. Osteoarthritis [editorial overview]. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:449.
4. Boegard TL, Rudling O, Petersson IF, Jonsson K. Magnetic resonance imaging of the knee in chronic knee pain. A 2-year follow-up. *Osteoarthr Cartil* 2001;9(5):473–80.
5. Petersson IF, Boegard T, Saxne T, Silman AJ, Svensson B. Radiographic osteoarthritis of the knee classified by the Ahlback and Kellgren & Lawrence systems for the tibiofemoral joint in people aged 35–54 years with chronic knee pain. *Ann Rheum Dis* 1997;56(8):493–6.
9. Lindell M, Månsson B, Petersson IF, Saxne T. Serum C-reactive protein and serum COMP in knee joint osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(9):S339.
10. Attur MG, Dave M, Akamatsu M, Katoh M, Amin AR. Osteoarthritis or osteoarthrosis: the definition of inflammation becomes a semantic issue in the genomic era of molecular medicine. *Osteoarthr Cartil* 2002;10:1–4.
11. Pendleton A, Arden N, Dougados M, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2000;59(12):936–44.
12. Nilsson AK, Roos EM, Westerlund JP, Roos HP, Lohmander LS. Comparative responsiveness of measures of pain and function after total hip replacement. *Arthritis Rheum* 2001;45(3):258–62.
14. Roos EM, Klassbo M, Lohmander LS. WOMAC osteoarthritis index. Reliability, validity, and responsiveness in patients with arthroscopically assessed osteoarthritis. Western Ontario and MacMaster Universities. *Scand J Rheumatol* 1999;28(4):210–5.
16. Rantapää Dahlqvist S, Johansson E. Reumatiska sjukdomar. I: Läkemedelsboken. Stockholm: Apoteket AB; 2001/2002. p. 637–55.
18. Hasselström J, Olsson GL. Smärtbehandling. I: Läkemedelsboken. Stockholm: Apoteket AB; 2001/2002. p. 675–98.
19. Dieppe P, Chard J, Faulkner A, Lohmander S. Osteoarthritis. In: Godlee F, editor. Clinical Evidence. A compendium of the best evidence for effective health care. 6 ed. London: BMJ Publishing Group; 2001. p. 902–17.
20. Creamer P. Intra-articular corticosteroid treatment in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11(5):417–21.
21. Creamer P. Osteoarthritis pain and its treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12(5):450–5.
22. Bryant LR, des Rosier KF, Carpenter MT. Hydroxychloroquine in

- the treatment of erosive osteoarthritis. *J Rheumatol* 1995;22(8): 1527-31.
23. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283(11): 1469-75.
 24. Läkemedelsverket informerar. Uppsala: Läkemedelsverket 2001;12(7/8):3-4.
 25. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283(11):1469-75.
 27. Petersson IF, Boegård T, Svensson B, Heinegård D, Saxne T. Changes in cartilage and bone metabolism identified by serum markers in early osteoarthritis of the knee joint. *Br J Rheumatol* 1998;37(1):46-50.
 29. Petersson IF, Abdiu G, Boegård T, Saxne T. Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) increase over a 5-year period in individuals with tibiofemoral, but not patellofemoral osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1999;42(9):S256.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://larkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

SUMMARY

Medication a complement to other forms of pain management in osteoarthritis

Ingemar Petersson

Läkartidningen 2002;99:4647-50

Osteoarthritis of the peripheral joints is a common cause of joint pain and joint stiffness. There is still no treatment that effectively can inhibit the structural changes of osteoarthritis, i.e. osteophytes, cartilage thinning and subchondral sclerosis. The main goal of treating patients with osteoarthritis is thus to relieve symptoms and to restore function. Pharmacological treatment with NSAIDs is often used. However, there is good evidence for the effectiveness of both other pharmacological treatments (i.e. paracetamol) and non-pharmacological treatments like training, patient education and sometimes local treatment of affected joints. When using pharmacological treatment, a standardised evaluation is recommended. There are studies suggesting a »disease modifying effect« of some compounds, but their role in modern osteoarthritis therapy remains to be established.

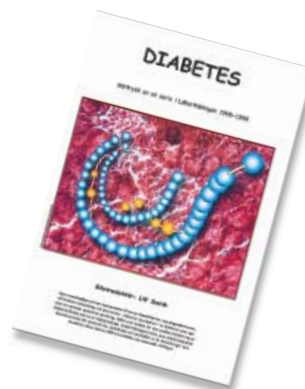
Correspondence: Ingemar Petersson, Spenshult, SE-313 92 Oskarström, Sweden (ingemar.petersson@spenshult.se)

Särtryck

Läkartidningen

Nya vetenskapliga rön har lagt grunden till en ny klassifikation, nya diagnoskriterier, effektivare behandling och prevention – inklusive vaccination – av diabetes, som uppvisar en närmast epidemisk spridning. Målen och medlen för den snabba förbättringen av diabetesvården som nu är möjlig belyses i Läkartidningens serie, som också analyserar konsekvenserna för patienterna, sjukvården och samhället av de förändringar som Socialstyrelsen hösten 1999 fastställde som nationella riktlinjer.

Priset är 70 kronor



Diabetes

Beställer härmed.....ex
 av "Diabetes"

.....
 namn

.....
 adress

.....
 postnummer

.....
 postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
 under särtryck, böcker