

Stefan Lohmander, professor, överläkare, avdelningen för ortopedi, institutionen för rörelseorganens sjukdomar, Universitetssjukhuset, Lund (stefan.lohmander@ort.lu.se)

Forskning, framsteg och kontroverser kring artros

■ Av Världshälsoorganisationens (WHO) redovisning framgår att artros år 1990 låg på tio-i-topp-listan över världens vanligaste sjukdomar, beräknat antingen som »Years Lived with Disability, adjusted for severity» (YLD) eller som »Disease Adjusted Life Years» (DALY) [1]. Det är särskilt att märka att detta gäller världens sjukdomsburda, inte endast de industrialiserade länderna.

Artros bidrar starkt till världens sjukdomsburda

Under tidsperioden 1990–2020 kommer antalet människor i världen över 50 år att mer än fördubblas. Artros är den överlägset vanligaste ledsjukdomen och drabbar främst dem som är äldre än 50 år. Det finns alltså skäl att rikta ljuset mot artros som en väsentlig andel av samhällets sjukdomsburda. Här har »The Bone and Joint Decade 2000–2010» (<http://www.bonejointdecade.org>) en viktig uppgift att fylla.

Det är samtidigt viktigt att betona att de flesta personer med artros har, och kommer i framtiden att ha, måttliga besvär. Undersökningar av sjukdomens naturalförlopp visar att det är en liten andel av de många artrospatienterna, kanske 10 procent, som försämras påtagligt i sin artrossjukdom och behöver behandling med t ex kirurgi [2]. Den stora majoriteten kan med goda resultat behandlas i primärvården [3, 4]. Detta minskar inte sjukdomsburdan på grund av artros men är ett viktigt budskap till både patienten och sjukvården.

Vad kan vi göra för de många med artros?

Hur skall den stora gruppen artrospatienter med lätta eller måttliga besvär behandlas? Idag dominerar läkemedelsbehandling i form av analgetika och antiinflammatoriska mediciner (med kombinerad hämning av COX-1 och -2 eller selektiv hämning av COX-2). Artros är en dominerande diagnos som orsak till förskrivning av dessa läkemedel. Den stora förbrukningen belyser det stora behovet av effektiv behandling, men samtidigt finns det undersökningar som pekar på att deras effekt trots allt är rätt måttlig och biverkningarna ibland påtagliga [5]. Andra studier understryker att insatser för denna patientgrupp i form av information, träningsråd och enkla hjälpmedel kan ha en effekt av samma storleksordning som behandling med läkemedel [3]. Det finns ett stort behov av väl strukturerade, jämförande studier av dessa olika men sinsemellan kompletterande behandlingsformer.

Att uppmot hälften av alla artrospatienter (i varje fall i USA) använder ytterligare behandling utöver den de rekom-

SAMMANFATTAT

Artros ligger på WHOs tio-i-topp-lista över de sjukdomar som bidrar till världens sjukdomsburda.

Artros drabbar främst dem som är äldre än 50 år; antalet människor i världen över 50 år kommer att mer än fördubblas under perioden 1990–2020.

Smärta och nedsatt funktion är artrospatientens stora problem, och de läkemedel som används idag har ofta bara måttlig effekt. Sambandet mellan symptom och röntgenfynd vid artros är svagt; lyssna på patienten när det gäller val av behandling.

Bromsmediciner mot artros saknas. Framsteg inom forskningen kring genetik och sjukdoms- och smärtemekanismer vid artros ger hopp om bättre behandling.

Serie: Artros

menderats av sin läkare tyder kanske också det på att vår nuvarande behandling lämnar en del övrigt att önska vad gäller balansen mellan effekt och biverkningar.

Vad kan vi då göra för den mindre (men ändå stora!) gruppen patienter med svåra besvär och progredierande artros, där de nämnda behandlingarna inte har tillräcklig effekt? Tveklöst har artroplastik inneburit en revolution för dessa patienter [6]. Resultaten är goda, och en majoritet av patienterna opererade med artroplastik i höft eller knä på grund av artros har tio år efter operationen fortfarande en välfungerande protes och led. Dock ger inte de nationella registren över »protesöverlevnad» hela sanningen (<http://www.ort.lu.se/knee/>; <http://www.jru.orthop.gu.se>). Det finns en annan verklighet bakom registersiffrorna, och resultaten är inte riktigt lika lysande när man frågar patienten direkt [7].

Stora ansträngningar har gjorts och görs för att förbättra protesutformning, cementeringsteknik m m, vilket också lett till påtagliga förbättringar i resultaten under de gångna 30

åren. Detaljerade redovisningar av dessa framsteg finns bl a i de årliga rapporterna från registren, som är tillgängliga via Internet, se ovan. Ytterligare teknikförbättringar kan sannolikt ske vad beträffar protesfixation och motståndskraft mot slitage. Frågan är dock om inte minst lika stora framtida vinster kan finnas att hämta ur en bättre kunskap om vilka patienter som har mest (och minst) att vinna på en artroplastik. Ett färskt avhandlingsarbete från Halmstad och Lund tyder på att så skulle kunna vara fallet [8].

Färsk svensk studie ifrågasätter operationskriterier

Genom att använda patientrelevanta, validerade frågeinstrument visar Anna Nilsdotter att uppemot en tredjedel av patienterna med höftartros opererade med artroplastik vid undersökning 2–5 år efter operationen har förbättrats mindre än 10 procent vad avser smärta och/eller funktion jämfört med läget före operationen [8]. Hon visar också att när väl diagnosen höftartros ställts med sedvanliga kriterier har den preoperativa svårighetsgraden av röntgenförändringarna ingen avgörande betydelse, vare sig för graden av besvär före operationen eller för resultatet efter operationen. Lyssna på patienten i stället för att titta på röntgenbilden när det gäller att avgöra när det är »bäst« att operera, är hennes slutsats! Har patienten en säkerställd höftartros och svåra besvär finns det ingen anledning att »vänta in« en ytterligare röntgenologisk försämring. I synnerhet inte som de yngre patienterna gör en ännu större vinst än de äldre med operationen, mätt med de använda validerade instrumenten.

I den här refererade studien var prediktorerna för ett mindre bra utfall efter höftartroplastik vid artros: hög ålder, mer preoperativ smärta och andra problem från rörelseorganen såsom ryggvärk. Ytterligare forskning behövs för att bekräfta och belysa dessa intressanta resultat, men det är redan nu tydligt att mycket står att vinna med bättre kunskap om dessa »mjuka« faktors inverkan på utfallet av artroplastik vid artros.

Skall vi då på basen av dessa fynd självklart rekommendera att patienter med höftartros bör opereras med artroplastik vid yngre ålder än som nu sker? Inte säkert, eftersom risken för en av proteslossning eller -slitage framtvingad reoperation ökar ju yngre patienten är vid operationen. Å andra sidan får ju patienten aldrig tillbaka de förlorade åren med sämre livskvalitet i och med en senarelagd operation. Kanske är det nu och inte senare som den förbättrade livskvaliteten bäst kan utnyttjas. Vi behöver mer kunskap inom detta svåra område för att tillsammans med patienten finna det bästa svaret.

Unga patienter med artros – särskild utmaning

Frågan om när det är »rätt« att operera en patient med stora besvär av artros blir särskilt aktuell när det gäller unga patienter med knäartros efter skador på korsband och/eller menisker. Denna grupp löper stor risk (mer än tio gånger jämfört med den som inte skadat sig) att drabbas av artros i ung ålder, ofta redan i 30–40-årsåldern [9, 10]. De är då 20–30 år yngre än den vanliga patienten med artros och har krav på arbetsförmåga och förväntningar på ofta hög fysisk aktivitet. Det är när vi möter dessa patienter som det blir särskilt tydligt att vi fortfarande saknar effektiva medel att påverka sjukdomens förlopp: vi har inga bromsmediciner mot artros. En kirurgisk broms i form av tibiaosteotomi kan ibland ge goda resultat genom att avlasta den sjuka ledkammaren i knät och uppskjuta behovet av artroplastik ett tiotal år [6].

Många patienter med knäskada opereras med olika metoder för rekonstruktion av det skadade korsbandet eller menisken, ibland med hänvisning till att det skyddar leden mot senare artros.

Det finns dock inga publicerade studier som visar att den-

Figur 1. Vad väljer patienten med artros den dagen det finns bromsmedicin mot artros? Medicin nu eller operation senare?

na kirurgi minskar eller fördröjer utvecklingen av artros i den skadade leden [11].

Bromsmediciner – kan det vara något?

Stora forskningsprogram drivs inom de multinationella läkemedelsföretagen för att utveckla bromsmediciner mot artros. Man arbetar här efter hypotesen att en hämning av ett eller flera av de enzym i metalloproteasfamiljen som är aktiva vid nedbrytningen av brosmatrix skulle kunna bromsa förstöringen av ledbrösket [9]. Det subkondrala benets roll i utvecklingen av artros är oklar, men kliniska prövningar pågår för att visa om påverkan av benomsättningen kan förändra utvecklingen vid artros. Andra vägar för att bromsa sjukdomen som också bearbetas är de signalsystem med cytokiner, kemokiner, proteinkinaser m fl som tycks vara aktiverade även vid artros. De senare årens forskning visar att artros, som traditionellt inte ansetts som en inflammatorisk ledsjukdom, i varje fall hos vissa patienter och i vissa sjukdomsskeden har ett tydligt om än diskret inslag av inflammation. Här kan den genetiska forskningen hjälpa till att identifiera nya sjukdomsmekanismer och undergrupper av patienter där en behandling riktad mot dessa processer kan vara framgångsrik [9, 12].

För vilka patienter med artros skulle framtida bromsmediciner kunna vara till nytta? I den mån behandlingen inriktas på att bromsa nedbrytning av ledbrösk krävs att patienten har något ledbrösk kvar, vilket ofta inte är fallet i ett senare skede av artros. Denna form av behandling måste därför riktas mot de tidigare skedena av artros.

Hur skall vi då hitta rätt patienter för denna medicin? Vad väljer patienten: framtida operation eller medicin nu? Valet är inte självklart (Figur 1). Som påpekas i denna artikelserie är sambandet mellan symtom och röntgenfynd vid artros svagt [13]. Med denna kunskap skulle det inte vara rimligt att behandla enbart med ledning av röntgenbildens utseende, i synnerhet inte om behandlingen är långvarig. Ytterligare obesvarade frågor är hur den eventuella behandlingseffekten av en bromsmedicin skall bedömas. Det är med dagens kunskap inte givet att ett bättre bevarat ledbrösk omgående leder till

mindre besvär och bättre funktion för patienten. För att verkligen visa detta krävs tillgång till en effektiv bromsmedicin, och någon sådan finns ännu inte. Forskningen kring molekylära markörer för artros gör framsteg, till dels driven av behovet av metoder för att mäta effekten av framtida bromsmediciner (<http://www.niams.nih.gov/ne/oi/index.htm>). Det är dock för tidigt att använda dem som surrogatvariabler vid behandling.

Flera metoder för reparation av skadat ledbrosk genom transplantation av broskceller är under utprovning (<http://alert.sbu.se>). Några resultat som visar att dessa metoder kan användas vid artros finns inte, inte heller finns tillräckligt lång uppföljning för att visa om behandlingen kan fördröja uppkomsten av artros i den skadade leden.

Glukosamin – stor förbrukning, oklar verkan

Tidigare nämndes att många patienter med artros använder annan behandling än den som förskrivits av deras läkare. Till denna grupp behandlingar hör glukosamin. Förbrukningen av glukosamin är stor och sker till en avsevärd kostnad. Glukosamin är i varierande utsträckning beståndsdel i eller kan utgöra förstadium till en del av de molekyler som finns i broskmatrix. Flera kliniska provningar har publicerats som antyder att glukosamin skulle kunna både lindra symtomen och påverka artrosens utveckling [14, 15]. Alla hittills publicerade studier är dock små och behäftade med metodologiska svagheter; resultaten får därför bedömas med försiktighet [15]. Det faktum att antalet översiktsartiklar, kommentarer och ledare (inte medräknat alla artiklar i vecko- och dagspress) vida överstiger antalet bedömbara vetenskapliga originalartiklar bör stämma till viss eftertanke. Studier med fler patienter, bättre studiestruktur och över längre tid pågår och kan kanske inom några år ge säkrare svar. Verkningsmekanismen för en eventuell positiv effekt av glukosamin är oklar.

Varför har artrospatienten ont?

Denna enkla fråga väntar fortfarande på sitt svar. Att patienten med långt framskridet stadium av artros, där benyta ledar mot benyta, har ont är inte förvånande. Mer förvånande är kanske att många av dem inte har mer ont. Men varför har patienten i tidigt skede av artros och med till synes begränsade skador på brosket ont när ledbrosket saknar innervation? Smärtan kommer uppenbarligen från andra vävnader än ledbrosket, men är det från ben, synovialvävnad, ledkapsel, ledband eller något annat? Vilka faktorer påverkar smärtupplevelsen? Åsikterna varierar [16]. Smärta och nedsatt funktion är artrospatientens stora problem, samtidigt som de läkemedel som används vid artros ofta bara har måttlig effekt på smärtan. Med ökad kunskap och effektivare behandling finns här mycket att vinna.

Behöver patienten i primärvården – med typisk smärta och värk, med undersökningsfynd som vid artros och som är äldre än 50 år – röntgas? Kanske är det inte alltid nödvändigt. Om inte operation planeras i en nära framtid påverkar röntgenutlåtandet sannolikt inte behandlingen. Om röntgenundersökning utförs är det viktigt att innebörd och begränsningar i tolkningen av fynden nog förklaras för patienten. I två patientgrupper med ryggbesvär, där den ena gruppen röntgades och den andra inte, hade fler i den röntgade gruppen fortsatta ryggbesvär och uppfattade sin hälsa som sämre [17, 18].

Mer och bättre forskning önskvärd

Denna kommentar har försökt spegla några aktuella frågor kring behandlingen av och forskningen om artros. Urvalet är begränsat och i någon mån baserat på författarens personliga intressen, som ofta i denna form av artiklar. En bredare översikt av den aktuella forskningen kring artros visar dock att forskningen åtminstone till dels nu täcker in områden som

även av patienterna med artros bedöms som viktiga [19]. Författarna noterar emellertid att 60 procent av alla publicerade behandlingsstudier rör läkemedel och att studier av läkemedel i större utsträckning än andra interventioner rapporterade positiva resultat av behandlingen. Behandlingsstudier med kommersiellt stöd rapporterade i större utsträckning positiva resultat än de som saknade sådant stöd.

Chard och medarbetare påpekar vidare att det i alltför stor utsträckning saknas jämförande studier av olika behandlingsformer [19]. Artros är en sjukdom med långsamt och varierande förlopp, men många publicerade studier är korttidsstudier. Vilken behandling är bäst i olika faser av sjukdomen? Slutligen är behovet stort av randomiserade studier av kirurgisk behandling och av behandling som inte grundar sig på läkemedel. Artros är värd mer forskning och bättre forskning på såväl basal som patientnära nivå!

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease. Boston: Harvard University Press; 1996.
2. Dieppe P. Osteoarthritis: time to shift the paradigm: this includes distinguishing between severe disease and common minor disability. *BMJ* 1999;318:1299-300.
3. Roos E. Fysisk aktivitet kan påverka tidig artros. Både styrke- och konditionsträning ger smärtlindring och bättre funktion. *Läkartidningen* 2002;99:4484-9.
4. Petersson I. Läkemedel komplement till annan smärtlindring vid artros. *Läkartidningen* 2002;99:4647-50.
5. Dieppe P, Chard J, Lohmander S, Smith C. Osteoarthritis. In: Godlee F, editor. *Clinical evidence. A compendium of the best evidence for effective health care*. London: BMJ Publishing Group; 2002. Issue 7. p. 1071-90. <http://www.clinicalevidence.org>
6. Ryd L. Utmärkta resultat efter artroskirurgi. Artroplastik och osteotomi ger både smärtfrihet och god ledfunktion. *Läkartidningen* 2002;99:4651-5.
7. Britton AR, Murray DW, Bulstrode CJ, McPherson K, Denham RA. Pain levels after total hip replacement: their use as endpoints for survival analysis. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79:93-8.
8. Nilsson A. Patient relevant outcome after total hip replacement in osteoarthritis [thesis]. Lund University; 2001. www.ort.lu.se/theses
9. Lohmander S. Många vägar leder till artros. Kunskapen om riskfaktorer och sjukdomsmekanismer ökar snabbt. *Läkartidningen* 2002;99:4480-3.
10. Roos H. Idrott på elitnivå ökar risken för artros i knä- och höftleder. Motion på lägre nivåer tycks vara ofarliga. *Läkartidningen* 1998;95:4606-10.
11. Lohmander LS, Roos H. Knee ligament injury, surgery and osteoarthritis. Truth or consequences? *Acta Orthop Scand* 1994;65:605-9.
12. Ingvarsson T, Lohmander S. Isländskt släktregister ger kunskap om arvets betydelse vid artros. *Läkartidningen* 2002;99:4724-8.
13. Roos E. Kliniska kriterier bästa stöd för diagnosen lätt till måttlig artros. Symtomen, inte röntgenundersökningen, styr valet av behandling. *Läkartidningen* 2002;99:4362-4.
14. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251-6.
15. Chard J, Dieppe P. Glucosamine for osteoarthritis: magic, hype, or confusion? *BMJ* 2001;322:1439-40.
16. Hadler NM. Why does the patient with osteoarthritis hurt? In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editors. *Osteoarthritis*. Oxford: Oxford University Press; 1998. p. 255-61.
17. Kendrick D, Fielding K, Bentley E, Kerslake R, Miller P, Pringle M. Radiography of the lumbar spine in primary care patients with low back pain: randomised controlled trial. *BMJ* 2001;322:400-5.
18. Udén A. Röntgen av ryggen kan förstärka patientens sjukdomsupplevelse. *Läkartidningen* 2001;98:3136.
19. Chard JA, Tallon D, Dieppe PA. Epidemiology of research into interventions for the treatment of osteoarthritis of the knee joint. *Ann Rheum Dis* 2000;59:414-8.