

# Kombinasjonsterapi ved revmatoid artritt

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Det siste tiåret har pasienter med aktiv revmatoid artritt fått tilbud om stadig mer aggressiv og tidlig innsatt medikamentell terapi for å begrense skadevirkningene av inflammasjon på bruske og bein. Kombinasjon av to eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler er blitt brukt i stadig større omfang, i håp om å oppnå bedre effekt enn av monoterapi uten økning av bivirkningsfrekvensen.

**Materiale og metode.** Vi har gjennomgått tilgjengelig revmatologisk litteratur for å finne frem til de kombinasjonsregimer som har bedre dokumentert effekt enn monoterapi og som har akseptable bivirkninger.

**Resultater.** Kombinasjonen metotreksat, sulfasalazin og hydroksyklorokin fremtrer som et godt dokumentert alternativ, det samme gjelder kombinasjonen metotreksat og ciklosporin. Moderne biologiske legemidler som etanercept, infliximab og anakinra har også best effekt når de kombineres med metotreksat.

**Fortolkning.** En kombinasjon av to eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler kan være et godt alternativ til monoterapi ved behandling av pasienter med aktiv revmatoid artritt, enten etter at monoterapi har vært prøvd uten tilstrekkelig effekt eller med uakseptable bivirkninger, eller som førstevalg hos pasienter som har behov for særlig rask og aggressiv intervensjon. Kombinasjonsbehandling bør bare iverksettes av erfaren revmatolog og etter nøye informasjon til pasienten. Det må alltid sørges for et betryggende klinisk og laboratoriemessig kontroll-opplegg i samarbeid mellom pasient, revmatolog og allmenlege.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

> Se også side 1499

### Villy Johnsen

villy.johnsen@sshf.no  
Revmatologisk avdeling  
Sørlandet sykehus  
4604 Kristiansand

### Øystein Førre

Hans-Jacob Haga  
Senter for revmatiske sykdommer  
Rikshospitalet

### Tore Kristian Kvien

Revmatologisk avdeling  
Diakonhjemmets sykehus

### Knut Mikkelsen

Lillehammer Sanitetsforenings  
Revmatimesykehus

### Bjørn-Yngvar Nordvåg

Revmatologisk avdeling  
Universitetssykehuset Nord-Norge

### Erik Rødevand

Revmatologisk avdeling  
St. Olavs Hospital

Det siste tiåret har behandling av pasienter med revmatoid artritt endret seg betydelig. En tradisjonelt avventende og forsiktig holdning er erstattet med tidlig og aggressiv behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler og kombinasjoner av disse (1). Tidlig innsatt behandling med slike legemidler griper inn i betennelsesprosessen i synovialhinnen på et gunstig tidspunkt og reduserer bruske- og beindestruksjon – dermed bedres langtidsprognosen (2–4). Hvor aggressiv man skal være i det enkelte tilfelle, avhenger av tilstedeværelse av ugunstige prognostiske faktorer som høy sykdomsaktivitet, tidlig påvisning av erosjoner, nedsatt funksjonsevne og påvisning av revmatoid faktor (5).

Den vanligste strategien har vært å starte med et egnet preparat, oftest metotreksat, og så utnytte medikamentets effekt maksimalt, for så å gå over til annet egnet middel ved behandlingssvikt eller plagsomme bivirkninger av det første. Hos mange pasienter har det vist seg å bli aktuelt med mange medikamenter i løpet av livet med denne strategien (6). Ideen om å kombinere to eller flere preparater begynte så smått å dukke opp i 1960-årene (7), men først i det siste tiåret er det utført større kontrollerte studier som viser at strategien har noe for seg. McCarty og medarbeidere (8) publiserte i 1982 en åpen studie der behandling med kombinasjonen av cyklofosfamid, azatioprin og hydroksyklorokin ble gitt til pasienter med langtidskommet og behandlingsrefraktær revmatoid ar-

tritt, inspirert av gode resultater med kombinasjonsregimer i onkologien. Resultatene var oppmuntrende, men fikk ikke særlig gjennomslagskraft. I 1980-årene ble forskjellige kombinasjoner forsøkt i kontrollerte studier – uten suksess. Først i 1990-årene kom det resultater av store kontrollerte studier med kombinasjoner som viste seg å ha bedre effekt enn monoterapi, og disse studiene har ført til en utstrakt bruk av kombinasjonsterapi i moderne revmatologi (9–15). De kombinasjoner av tradisjonelle preparater som anvendes hyppigst, vil bli omtalt i denne artikkelen. En sammenfatning presenteres i tabell 1.

## Metotreksat og hydroksyklorokin

Kombinasjonen metotreksat og hydroksyklorokin er den som brukes mest i Nord-Amerika, til tross for at effekten er dårlig dokumentert. Det er ikke vitenskapelige holdpunkter for at denne kombinasjonsterapien er mer effektiv enn metotreksat alene (16–21). I en studie av Fries og medarbeidere (16) observerte man mindre leverpåvirkning i kombinasjonsgruppen enn i metotreksatgruppen. Det er behov for flere studier med denne kombinasjonen før man kan si noe sikkert om nytten av den både med henblikk på effekt og på bivirkninger.

## Metotreksat og sulfasalazin

Det er gjort flere kontrollerte studier med kombinasjonen metotreksat og sulfasalazin, men det er ikke dokumentert at den er mer effektiv enn metotreksat alene (13, 14). Det var dog i den nederlandske COBRA-studien antydning bedre effekt på radiologisk progres-

## Hovedbudskap

- Tidlig innsatt behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler bedrer langtidsprognosen ved revmatoid artritt
- Metotreksat er oftest førstevalget når slike preparater er indisert
- Kombinasjonen metotreksat, sulfasalazin og hydroksyklorokin er en effektiv og godt tolerert behandling ved revmatoid artritt
- Moderne biologiske legemidler som brukes ved revmatoid artritt, kombineres oftest med metotreksat

diering av leddgiktforandringene ved kombinasjonen enn ved metotreksat alene (22). COBRA-studien hadde som siktemål å få rask kontroll over sykdomsaktiviteten ved å kombinere flere medikamenter og se om dette gav bedre langtidsresultater enn tradisjonell monoterapi. I kombinasjonsgruppen startet man med prednisolon 60 mg daglig, med reduksjon til 7,5 mg etter seks uker og seponering etter 28 uker. Metotreksat ble gitt i doser på 7,5 mg ukentlig i 40 uker, og sulfasalazin ble gitt i dose 2 g daglig i hele studieperioden, som varte 56 uker. Monoterapigruppen fikk sulfasalazin i samme dosering. Det var som ventet overlegent bedre behandlingsresultat i kombinasjonsgruppen så lenge prednisolon ble gitt, men effekten var borte etter 56 uker, bortsett fra den nevnte radiologiske effekten.

Resultatene fra fem års oppfølging av COBRA-studien viste at det gunstige radiologiske resultatet etter 56 uker også var til stede i kombinasjonsgruppen etter fem år, uavhengig av hvilke medikamenter som hadde vært brukt i forlengelsen av studien. Initial aggressiv antirevmatisk terapi gav gode langtidsresultater (23).

### Metotreksat og sulfasalazin og hydroksyklorokin

O'Dell og medarbeidere (9) har dokumentert bedre effekt av kombinasjonen metotreksat, sulfasalazin og hydroksyklorokin enn av sulfasalazin og hydroksyklorokin og metotreksat alene. Pasientene hadde langvarig sykdom, med gjennomsnittlig varighet på ca. ti år. Det var ingen tilleggsbivirkninger i kombinasjonsgruppen. I en senere studie har O'Dell og medarbeidere funnet at kombinasjonen metotreksat, sulfasalazin og hydroksyklorokin har bedre effekt enn kom-

binasjonen metotreksat og sulfasalazin og kombinasjonen metotreksat og hydroksyklorokin (10).

Ved revmatoid artritt av kort varighet har Çalgüneri og medarbeidere (11) i en åpen kontrollert studie vist at denne kombinasjonen var mer effektiv enn kombinasjonen metotreksat og sulfasalazin og kombinasjonen metotreksat og hydroksyklorokin både klinisk og med henblikk på radiologisk progresdiering.

FINRACo-studien (12), som omfattet pasienter med gjennomsnittlig åtte måneders varighet av sykdommen, hadde som siktemål å etterlikne vanlig klinisk praksis. Målet var full remisjon. Studien var åpen og kontrollert. Man ønsket å sammenlikne effekt og bivirkninger av kombinasjonsterapi og monoterapi, og pasientene i begge grupper fikk prednisolon 5–10 mg daglig. Kombinasjonsgruppen fikk metotreksat 7,5–15 mg/uke, sulfasalazin 1–2 g/dag og hydroksyklorokin 300 mg/dag. Monoterapigruppen startet med sulfasalazin, men kunne gå over til metotreksat ved behandlingssvikt eller hvis det var plagsomme bivirkninger. Etter to år oppnådde man remisjon hos 37% av pasientene i kombinasjonsgruppen og hos 18% i monoterapigruppen. Det var også signifikant bedre radiologiske resultater i kombinasjonsgruppen.

### Metotreksat og ciklosporin

Tugwell og medarbeidere (15) har i en dobbeltblind studie over 24 uker sammenliknet kombinasjonen av metotreksat og ciklosporin med metotreksat alene. Metotreksat ble dosert opptil 15 mg/uke, ciklosporin startet på 2,5 mg/kg/dag og kunne økes til maksimalt 5 mg/kg/dag. Effekten var klart bedre i kombinasjonsgruppen, og denne effekten

holdt seg i en åpen fortsettelse av studien i 48 uker, der også de som tidligere hadde fått metotreksat og placebo, fikk tilbud om kombinasjonen metotreksat og ciklosporin. Tolerabiliteten var generelt god, og uventede interaksjonsproblemer ble ikke observert. Langtidseffekten av denne kombinasjonsbehandlingen på nyrefunksjonen er ikke kjent og må bli gjenstand for ytterligere studier.

### Biologiske midler og kombinasjonsbehandling

Moderne molekylærbiologi har fått frem nye og svært lovende medikamenter til behandling av revmatoid artritt. Tusenvis av pasienter verden over er allerede blitt behandlet med medikamenter som blokkerer den biologiske effekten av tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), først og fremst infliximab og etanercept. Hos ca. 70% av dem har man oppnådd gode resultater, hos enkelte pasienter oppsiktsvekkende bedring. Best effekt oppnås ved å kombinere disse midlene med metotreksat (tab 2) (24, 25). Infliximab er bare godkjent kombinert med metotreksat, mens etanercept kan brukes alene. Disse legemidlene er svært kostbare, og det er stor enighet i det revmatologiske fagmiljøet om at de skal brukes først etter at minst ett tradisjonelt preparat har sviktet, i praksis vil dette ofte si metotreksat (26). Behandling med TNF- $\alpha$ -blokkerende medikamenter medfører en ikke ubetydelig infeksjonsrisiko, bl.a. er det registrert reaktivering av tuberkulose. Det er til nå ikke sett utvikling av lymfomer eller andre maligne tilstander, men dette er gjenstand for kontinuerlig observasjon. Demyeliniserende sykdom er registrert (27). Det er i en fase 2-studie der man har undersøkt effekten av infliximab ved hjertesvikt klasse III og IV funnet økt mortalitet og hospitali-

**Tabell 1** Resultater av de viktigste kombinasjonsstudiene med tradisjonelle preparater

Medikamentkombinasjon	Sammenlikningsmedikament	Studiedesign	Varighet	Resultat	
				Klinisk	Radiologisk
Metotreksat + sulfasalazin + hydroksyklorokin (9)	Metotreksat eller sulfasalazin + hydroksyklorokin	Dobbeltblind randomisert	2 år	Signifikant bedre	Ikke undersøkt
Metotreksat + sulfasalazin + hydroksyklorokin (10)	Metotreksat og/eller sulfasalazin	Åpen randomisert	2 år	Signifikant bedre	Signifikant bedre
Metotreksat + sulfasalazin + hydroksyklorokin + prednisolon (11)	Metotreksat + prednisolon eller sulfasalazin + prednisolon	Åpen randomisert	2 år	Signifikant bedre	Signifikant bedre
Metotreksat + sulfasalazin (12)	Metotreksat	Åpen randomisert	6 md	Mulig bedre	Ikke undersøkt
Metotreksat + ciklosporin (15)	Metotreksat	Dobbeltblind randomisert	6 md	Signifikant bedre	Ikke undersøkt
Metotreksat + sulfasalazin (22)	Sulfasalazin	Dobbeltblind randomisert	1 år	Ingen forskjell <sup>1</sup>	Mulig bedre

<sup>1</sup> Signifikant forskjell etter 28 uker så lenge prednisolon ble gitt

**Tabell 2** Resultater av kombinasjonsbehandling med metotreksat og biologiske midler

Medikamentkombinasjon	Sammenlikningsmedikament	Studiedesign	Varighet	Resultat	
				Klinisk	Radiologisk
Metotreksat + etanercept (24)	Metotreksat + placebo	Dobbeltblind randomisert	6 md	Signifikant bedre	Ikke undersøkt
Metotreksat + infliximab (25)	Metotreksat + placebo	Dobbeltblind randomisert	1 år	Signifikant bedre	Signifikant bedre

sering hos pasienter som fikk infusjoner med infliximab 5 mg/kg og 10 mg/kg. Det er etter dette advart mot å bruke infliximab hos pasienter med høygradig hjertesvikt (28).

Utviklingen av nye biologiske legemidler går fort. Det siste medikamentet som er tatt i bruk, er anakinra, en interleukin-1-reseptor-antagonist som i flere studier har vist seg å ha god effekt og lite bivirkninger hos pasienter med revmatoid artritt. Best effekt oppnås ved å kombinere anakinra med metotreksat (29).

### Leflunomid og kombinasjonsbehandling

Leflunomid er et nytt immunmodulerende legemiddel til bruk ved revmatoid artritt. Det griper inn i pyrimidinsyntesen, særlig i T-lymfocytter, og reduserer dermed den revmatoide inflammasjonen. Leflunomid synes å være omtrent likeverdig med metotreksat og sulfasalazin i kliniske studier (30, 31). Kombinasjonsbehandling med metotreksat og leflunomid er en aktuell mulighet, men dokumentasjonen er foreløpig sparsom (32). De studier som foreligger, antyder bedre effekt av kombinasjonen enn av metotreksat alene, men bivirkningsfrekvensen fra gastrointestinaltractus var høy, og leverenzymstigning var også mer uttalt i kombinasjonsgruppen. Inntil videre tilrådes forsiktighet med å kombinere to potensielt levertoksiske medikamenter.

### Hvilke kombinasjoner er mest aktuelle?

Ut fra tilgjengelig vitenskapelig dokumentasjon peker kombinasjonen metotreksat, sulfasalazin og hydroksylorokin seg ut som et godt, trygt og billig alternativ, men også kombinasjonen metotreksat og ciklosporin kan være et bra alternativ hos noen pasienter.

Det er prinsipielt tre forskjellige måter kombinasjonsbehandling kan gjennomføres på: trapp-ned-strategi, trapp-opp-strategi og fast kombinasjon. I trapp-ned-strategien starter man med alle medikamentene samtidig, seponerer disse trinnvis og ender opp med ett medikament på lang sikt. Hensikten er å dempe inflammasjonen så raskt som mulig for å oppnå gode senresultater. I trapp-opp-strategien starter man med ett medikament og utnytter det maksimalt før et nytt legges til. Denne strategien tillater vurdering av om det er nødvendig med mer enn ett medikament og gjør det lettere å peke ut hvilket medikament som eventuelt er årsak

til bivirkninger. Ved fast kombinasjon startes det med alle medikamentene fra første stund, og man fortsetter så lenge det vurderes som fornuftig ut fra effekt og bivirkninger. Det er umulig ut fra dagens dokumentasjon i si hvilken av disse tre strategiene som har mest for seg. I Norge er trapp-opp-strategien mest brukt, og denne synes å være et fornuftig valg ut fra sikkerhetsgrunner. Imidlertid kan det være grunn til å anta at trapp-ned-strategien vil være best i en tidlig fase etter sykdomsdebut (23).

Et problem som ikke skal undervurderes, er pasientenes redsel for medikamentell behandling generelt og ikke minst flere medikamenter samtidig. Det må derfor gjøres et ikke ubetydelig informasjonsarbeid for å lykkes med kombinasjonsterapi, og samarbeidet med pasienten og behandlende lege må være forpliktende og godt.

### Kontrollrutiner

Kontrollopplegget for kombinasjonsbehandling er ikke annerledes enn det som er anbefalt for de enkelte medikamentene. Faste kliniske og laboratoriemessige kontroller må gjennomføres i samarbeid mellom revmatologer og allmennmedisinere. Skriftlig informasjon om disse oppleggene må gis til både pasienter og kontrollerende lege i primærhelsetjenesten. I *Metodebok for revmatologisk praksis* (33) er det detaljerte beskrivelser av kontrollopplegg i forbindelse med antirevmatisk behandling, det samme gjelder *Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell* (34).

### Konklusjon

Gjennom en langvarig sykdomsprosess kan mange behandlingsalternativer bli aktuelle ved revmatoid artritt. Moderne revmatologi har fått nye og bedre medikamentelle behandlingsmetoder. Kombinasjon av to eller flere tradisjonelle preparater er en strategi som har fått økende anvendelse de siste årene og som viser seg å være både effektiv og trygg. For å sikre at pasientene er villige til å ta potensielt toksiske medikamenter, er god og gjentatt informasjon viktig og faste kontrollopplegg nødvendig. En kombinasjon av metotreksat, sulfasalazin og hydroksylorokin og kombinasjonen metotreksat og ciklosporin har vist seg å være effektmessig omtrent likeverdig med nye og langt mer kostbare regimer med biologiske midler (35). Store individuelle forskjeller gjør seg imidlertid gjeldende, og det er en fordel å ha

mange alternativer å velge mellom ved en så komplisert og alvorlig sykdom som revmatoid artritt. Bivirkningsspekteret til de tradisjonelle preparatene er godt kjent, mens de nye biologiske midlene har vært i bruk såpass kort tid at man ikke kjenner langtidsproblemene ennå. Først og fremst gjelder dette kroniske infeksjoner, demyeliniserende sykdom og malign sykdom.

*Tore Kristian Kvien utfører oppdrag som rådgiver for en rekke farmasøytiske firmaer.*

### Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

1. Wilske KR, Healey LA. Remodeling the pyramid – a concept whose time has come. *J Rheumatol* 1989; 16: 565–7.
2. Paulus HE. History of combination therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 23 (suppl 44): 38–42.
3. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ 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.
4. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine and sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of the three medications. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1164–70.
5. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nisila M, Kautiainen H, Korpela M et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 1568–73.
6. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 137–41.
7. Lipsky PE, van der Heijde DMFM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594–602.
8. Furst DE, Keystone EC, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Antoni CE et al. Updated consensus statement on tumor necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other diseases (april 2001). *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 2–5.
9. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 614–24.
10. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of the combination of methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1322–7.