

*Nr. 8 2000*

## Inflammatoriske reumatiske sygdomme

*Klassifikation, diagnostik og behandling*

Ad hoc-redaktion:

Peter Junker

Lis Smedegaard Andersen

Søren Freiesleben Sørensen

Torben Knudsen

Peter C. Oxholm†

Jørgen Petersen

Jens Møller Rasmussen

Bjarne Svalgaard Thomsen

Fra en arbejdsgruppe nedsat af  
Dansk Selskab for Intern Medicin 1999

*Klaringsrapport nr. 8, 2000*

# Inflammatoriske reumatiske sygdomme

*Klassifikation, diagnostik og behandling*

Ad hoc-redaktion:

Peter Junker

Lis Smedegaard Andersen

Søren Freiesleben Sørensen

Torben Knudsen

Peter C. Oxholm†

Jørgen Petersen

Jens Møller Rasmussen

Bjarne Svalgaard Thomsen

Fra en arbejdsgruppe nedsat af  
Dansk Selskab for Intern Medicin 1999

**INDHOLDSFORTEGNELSE****Forkortelser** 4**Forord** 5**Klassifikation af inflammatoriske****reumatiske sygdomme** 5

Krav til klassifikation 5

Klassifikationskriterier 5

Diagnostiske kriterier 5

Aktivitetskriterier 5

Kriterier for irreversible skader 6

Kriterier for langtidsprognosen 6

**Arthritis rheumatoides** 6**Infektionsrelateret arthritis** 8

Infektøs arthritis 8

Postinfektøs/reaktiv arthritis 9

**Seronegative spondylartropatier** 9

Spondylarthritis ankylopoietica 9

Arthritis psoriatica 10

Arthritis enteropatica 10

**Krystalsynovitis** 10

Arthritis urica 10

Pyrofosfatarthritis 10

**Monarthritis og polyarthritis** 11**Inflammatoriske bindevævssygdomme** 12

Sjögrens syndrom 13

Systemisk lupus erythematosus 13

Polymyositis/dermatomyositis,  
inklusionslegemeyositis 14

Mixed connective tissue disease (MCTD) 15

Sklerodermi (systemisk sklerose) 15

Raynauds fænomen 16

Udifferenteret inflammatorisk bindevævssygdom 16

**Vasculitis** 16

Definition og inddeling 16

Vasculitis i store kar 17

Takayasu arteritis 17

Kæmpecellearteritis 17

Polymyalgia rheumatica 18

Retningslinier for arteria temporalis-biopsi 18

Vasculitis i mellemstore kar 18

Kawasakis sygdom 18

Polyarteritis nodosa 18

Vasculitis i små kar 19

Wegeners granulomatose 19

Churg-Strauss' syndrom 19

Mikroskopisk polyangiitis 19

Henoch-Schönleins purpura 19

Essentiel kryoglobulinæmisk vasculitis 19

Kutan leukocytoklastisk angiitis 19

Behandlingsmæssige og prognostiske aspekter 19

**Parakliniske undersøgelser** 20

Akutte fasereaktanter 20

Immunologiske markører 20

Vævsbiopsier 22

Arteriografi 23

**Medikamentel behandling af inflammatoriske  
reumatiske sygdomme** 23

Simple analgetika 23

Non-steroide antiinflammatoriske farmaka (NSAID) 23

Langsomtvirkende antireumatika 24

Nye antiinflammatoriske stoffer: bioteknologiske  
farmaka 26

Glukokortikoider 26

Urinsyresænkende farmaka 27

Plasmaseparation 27

Højdosis intravenøs immunglobulinbehandling  
(IVIG) 27

**Forkortelser**

ACE	Angiotensin converting enzyme	ILM	inklusionslegememyositis
aCL	anti-cardiolipinantistoffer	IVIG	intravenøs immunglobulinbehandling
ANA	anti-nukleære antistoffer	LA	lupus antikoagulans
ANCA	anti-neutrofil cytoplasmaantistoffer	MCP-led	metakarpofalangealled
APLa	anti-fosfolipidantistoffer	MCTD	mixed connective tissue disease
APS	anti-fosfolipidantistof-syndrom	MPA	mikroskopisk polyangiitis
APTT	aktiveret partiel tromboplastintid	MPO	myeloperoxidase
AS	ankyloserende spondylitis, mb. Bechterew	MTP-led	metatarsofalangealled
CREST-syndrom	syndrom omfattende calcinosis, Raynauds fænomen, øsofageal dysfunktion, sklerodaktyli og teleangiektasier	nRNP	nukleært ribonukleoprotein
CRP	C-reaktivt protein	NSAID	non-steroid antiinflammatoriske stoffer
COX	cyklooxygenase	PIP-led	proksimale interfalangealled
DM	dermatomyositis	PM	polymyositis
DMARD	disease modifying antirheumatic drugs	Pr-3	proteinase-3
DIP-led	distale interfalangealled	RA	reumatoid arthritis
ENA	ekstraherbare nukleære antigener	RF	reumafaktorer
HEp-2-celler	en human larynxcarcinomcellelinie, der anvendes til påvisning af kerneantistoffer ved indirekte immunfluorescenceteknik	SAARD	slow acting antirheumatic drugs
IIF	indirekte immunfluorescensundersøgelse	SAA	serum-amyloid-A
		SLE	systemisk lupus erythematosus
		SS	Sjögrens syndrom
		SSc	systemisk sklerodermi
		TNF- $\alpha$	tumor nekrotiserende faktor- $\alpha$

## FORORD

Denne reviderede rapport henvender sig i lighed med sin forgænger til læger ansat ved almene eller grenspecialiserede intern medicinske afdelinger, som jævnligt modtager patienter til udredning for symptomer fra bevægeapparatet eller systemmanifestationer, hvor inflammatoriske reumatiske sygdomme indgår i de diagnostiske overvejelser. Fremstillingen er koncentreret om væsentlige kliniske aspekter baseret på de seneste års landvindinger og forfattergruppens vurderinger. Redegørelsen er således tænkt som et supplement til eksisterende lærebøger på området. Det er forfatterens håb, at rapporten vil finde anvendelse som et nyttigt redskab til brug i den grundlæggende diagnostik og behandling af de omtalte patientkategorier.

Overlæge, dr.med. *Jan Pødenphant* takkes for værdifuld rådgivning ved udformningen af afsnittet om bivirkninger til glukokortikoidbehandling.

## KLASSIFIKATION AF INFLAMMATORISKE REUMATISKE SYGDOMME

### Krav til klassifikation

Klassifikation af sygdomme baseret på ætiologi og patogenese er ønskelig, idet denne metode direkte leder mod en kausal behandling. Inden for reumatologien er man langt fra denne idealtilstand, idet man ved de fleste reumatiske sygdomme mangler kendskab til ætiologien og kun delvist har kendskab til patogenesen. Der er alligevel behov for klare definitioner af sygdomsenheder med det formål at kunne kommunikere erfaringer med hensyn til diagnostik og behandling. Der kan stilles to krav til en god sygdomsdefinition:

- Den omfatter alle patienter, der efter gængs praksis får stillet diagnosen.
- Den omfatter en patientgruppe med ensartet prognose med eller uden en given behandling.

Idet de fleste reumatiske sygdomme savner patognomoniske manifestationer, er der udviklet klassifikationskriterier, som bygger på kombinationer af kliniske og parakliniske fund. Som det vil fremgå senere, opfyldes det første af ovennævnte krav til sygdomsdefinition af disse klassifikationskriterier, hvorimod det andet krav endnu ikke kan opfyldes.

### Klassifikationskriterier

Klassifikationskriterier udarbejdes ved at analysere hyppigheden af sygdomsmanifestationer i en gruppe patienter, som ud fra en generel klinisk vurdering har sygdommen, over for hyppigheden af sygdomsmanifestationer i en anden gruppe patienter, som lider af andre reumatiske sygdomme. Der fokuseres først og fremmest på manifestationer, som er hyppige ved den pågældende sygdom, men som kun sjældent optræder ved andre sygdomme. Symptomer og fund, som anses for typiske eller almindelige, men som også ofte er til stede ved andre sygdomme, ekskluderes. Målet er at identificere et sæt af kliniske fund, som medinddrager et flertal af patienter med en given sygdom (høj sensitivitet), og som samtidig ekskluderer patienter med andre sygdomme (høj specificitet). Klassifikationskriterierne definerer således de

kliniske fund, som både identificerer og adskiller patienter med en given reumatisk sygdom fra andre sygdomme. Følgelig inkluderer klassifikationskriterierne ikke nødvendigvis alle manifestationer af en given sygdom. Den anførte fremgangsmåde ved udarbejdelsen af klassifikationskriterierne er fx anvendt for arthritis rheumatoides (RA).

Det er væsentligt at understrege, at opstilling af sådanne kriterier ikke i sig selv udvider vores biologiske viden om sygdommen. Der er snarere tale om en konsensus blandt en gruppe reumatologer om, hvordan en sygdom bør afgrænses. Kriterierne opfylder således det første krav til en god sygdomsdefinition, men er på ingen måde i stand til at afgrænse en gruppe patienter med ensartet prognose med eller uden behandling. Denne mangel fremstår klart, hvis vi ser på kriterierne for systemisk lupus erythematosus (SLE) (**Tabel 10**). Disse kriterier blev udarbejdet efter samme retningslinier, som blev anvendt ved RA. Det er umiddelbart indlysende, at patienter, som i øvrigt opfylder kriterierne for sygdommen, vil have væsentlig forskellig prognose, alt efter om patienterne er rekrutteret fra en dermatologisk eller en nefrologisk afdeling. Man har forsøgt at råde bod på dette ved at opstille subklassifikationskriterier og prognostiske kriterier med henblik på at identificere grupper med mere ensartede sygdomsmanifestationer og prognose. Sådanne kriterier har endnu ikke vundet almindelig udbredelse, men det må forventes at anvendelse af dem vil forbedre udforskningen af nye behandlingsmetoder.

En anden svaghed ved klassifikationskriterier er, at de er udarbejdet på basis af selekterede patientmaterialer, der er rekrutteret i reumatologiske klinikker. Ved epidemiologiske undersøgelser af befolkningsgrupper, hvor sygdomsforekomsten er lav, vil anvendelsen af disse kriterier føre til overdiagnosticering, idet specificiteten ikke når 100%. På grund af klassifikationskriteriernes begrænsninger må der således advares mod en for rigoristisk anvendelse af disse i diagnostisk øjemed.

Området er under fortsat udvikling. I den foreliggende rapport anvendes betegnelsen »klassifikationskriterier«, hvor disse er validerede, mens betegnelsen »kriterier« anvendes for internationalt anerkendte, men ikke formelt validerede kriteriesæt.

### Diagnostiske kriterier

Diagnostiske kriterier tilstræber at identificere sygdomsmanifestationer, som nødvendigvis må være til stede for at stille diagnosen, og samtidig udelukke differentialdiagnostiske muligheder. Hvis sensitivitet og specificitet af klassifikationskriterierne begge var 100%, ville klassifikationskriterier være det samme som diagnostiske kriterier. Dette opnås ikke i praksis, og en del patienter vil derfor blive misklassificeret. Da der endnu ikke findes universelt accepterede diagnostiske kriterier, hviler diagnosen i praksis på en vurdering af de samlede sygdomsmanifestationer i relation til aktuelle klassifikationskriterier.

### Aktivitetskriterier

Den unikke enhed i reumatologisk klinik er den enkelte patient. Mange af de inflammatoriske reumatiske sygdomme

kendetegnes imidlertid ved at frembyde uensartede symptomer og fund og ved at have forskellige forløb. I klinisk kontrollerede undersøgelser er det derfor vanskeligt at opnå pålidelig information om effekten af forskellige behandlinger på enkeltindivider. Dette problem kan eksemplificeres ved studier af RA. *Sygdomsaktiviteten* vurderes ved inflammationstegn, fx smerte, morgenstivhed, hævelse og måling af fasereaktanter. *Funktionstab* vurderes ved fx bevægeudslag, gribestyrke og *walking time* samt ved nyere metoder til måling af funktionsstatus, helbredsstatus og livskvalitet. Ved statistisk analyse af aktivitetsmålene hver for sig kan det vises, om hvert enkelt aktivitetsmål ændres i den ene gruppe sammenlignet med den anden. Hvis alle aktivitetsmål viser signifikant forskel til fordel for en af grupperne, er det ikke vanskeligt at afgøre, hvilken intervention der er bedst. Men hvis kun nogle af disse aktivitetsmål, der er indbyrdes delvist afhængige, udviser statistiske forskelle, er det straks vanskeligere at afgøre, om der er en reel forskel mellem grupperne. Yderligere medfører registrering af et stort antal forskellige parametre en nærliggende risiko for type 1-fejl.

Det er derfor ofte vanskeligt at vurdere den kliniske betydning af påviste ændringer i enkelte aktivitetsmål og dermed i praksis vanskeligt at opnå et pålideligt skøn over effekten af en given behandling på den enkelte patient. Der er således behov for generelt accepterede kriterier, som på klinisk relevant måde kan adskille RA-patienter, der opnår bedring, fra patienter som ikke bedres.

Sådanne aktivitetsmål skal afspejle alle relevante aspekter af den pågældende sygdom. Der kan således opstilles følgende krav til mål for sygdomsaktivitet ved RA:

- Ændres proportionalt med den kliniske tilstand.
- Forekommer rimelige ud fra et almindeligt kendskab til sygdommen.
- Forudsiger eller korrelerer til væsentlige senfølger af sygdommen, fx invaliditet, radiologiske fund eller tidlig død.
- Er sensitive over for klinisk betydningsfulde ændringer i patientens tilstand.

Et eksempel på et sådant sæt kriterier, der har fundet stor udbredelse i kliniske RA-studier, er angivet i **Tabel 1**. Det fremgår, at ændringer i antallet af ømme og hævede led indgår med stor vægt.

Der er klare fordele knyttet til denne metode, idet den statistiske bearbejdning baseres på antallet af patienter i hver gruppe og ikke på antallet af enkelte variabler, der ændres i det krævede omfang. Dette indebærer tillige, at det nødvendige antal patienter i hver enkelt gruppe kan reduceres i forhold til tidligere praksis. Endvidere skal det fremhæves, at kriterierne omfatter perspektiver set fra både patient og læge. De indeholder mål for såvel symptomer som for biologiske processer. Hertil kommer, at disse kriterier også i nogen grad er prædiktive med hensyn til fremtidig invaliditet, radiologisk leddestruktion og tidlig død.

#### Kriterier for irreversible skader

De inflammatoriske reumatiske sygdomme er ofte kroniske og progredierende og medfører før eller siden irreversible

Tabel 1. *American College of Rheumatology's præliminære definition af bedring ved arthritis rheumatoides.*

Nødvendige betingelser:	≥20% bedring i antallet af ømme led ≥20% forbedring i antallet af hævede led
samt:	≥20% bedring i mindst tre af følgende fem:
	Patientens smerteangivelse
	Patientens globale vurdering
	Lægens globale vurdering
	Patientens selvrapporterede funktionstilstand
	En akut fasereaktant (SR eller CRP)

led- eller organskader. Ved RA kan de irreversible ledskader fx vurderes radiologisk og ved SLE er der udviklet et indeks for kumulerede irreversible vævs- og organskader. Udviklingen af validerede organskadekriterier vil kunne indgå som vigtige redskaber ved vurdering af sygdomsforløb og behandlingseffekt.

#### Kriterier for langtidsprognosen

De mest meningsfulde kriterier for langtidsprognosen ved kroniske reumatiske sygdomme er:

- Graden af velbefindende.
- Omfanget af funktionstab.
- Omfanget af behandlingskomplikationer.
- Behandlingsudgifter.
- Levetid.

Der er endnu ikke udviklet pålidelige surrogatmarkører, der kan forudsige senprognosen på basis af korttidsstudier.

#### Litteratur

- Wulff HR. Rationel Klinik. København: Munksgaard, 1998.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
- Fries JF, Hochberg MC, Medsger TA, Hunder GG, Bombardier C. Criteria for rheumatic diseases. The American College of Rheumatology Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 454-62.
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 729-40.
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 727-35.

#### ARTHRITIS RHEUMATOIDES

Reumatoid arthritis (RA) er i sin karakteristiske form en kronisk, polyartikulær, symmetrisk arthritis, der især involverer hånd- og fingerled. Artritten medfører i de fleste tilfælde destruktion af brusk og subkondral knogle og dermed leddeformiteter. 60-90% af patienterne er IgM-reumafaktorpositive, 75% har vævstypeegenskaben HLA DR4. Aktiv synovitis ledsages af et akut faserespons. Nogle patienter har sent i forløbet persisterende SR-forhøjelse, trods inaktiv synovitis. Dette skyldes polyklonal hypergammaglobulinæmi. Kvinde:mand ratio er 3:1.

Tabel 2. *Klassifikationskriterier for arthritis rheumatoides.*

Kriterier	Definitioner
1. Morgenstivhed	Morgenstivhed i og omkring led af mindst én times varighed fra opvågning til tidspunktet for maksimal lindring
2. Arthritis i tre eller flere leddområder	Mindst tre led eller leddområder skal samtidig have haft <i>ledkssudation</i> eller <i>bløddelshævelse</i> . De 14 mulige områder er: højre eller venstre PIP-led, MCP-led, håndled, albueled, knæled, ankelled og MTP-led
3. Arthritis i hændernes led	Mindst et svullet led eller leddområde i håndled, MCP- eller PIP-led
4. Symmetrisk arthritis	Samtidig involvering af samme led på begge sider. Bilateral involvering af PIP-, MCP- eller MTP-led er acceptabelt uden absolut symmetri
5. Noduli rheumatici	Subkutane noduli over knogleprominenser, ekstensorsider eller lednære regioner
6. Reumafaktor i serum	Påvist med en test, hvor metoden giver positivt svar hos mindre end 5% af raske kontrolpersoner
7. Radiologiske forandringer	Typiske erosioner eller tydelig afkalkning af juxtaartikulær knogle set på røngerbilleder af hænder og håndled

Punkt 1-4 skal have været til stede i mindst 6 uger.

RA: Fire af syv kriterier skal være opfyldt.

Prævalensen af RA andrager 0,5-1%. Sygdommen er således en almindelig årsag til potentielt reversible ledpåvirkninger. RA forekommer i forskellige forløbsformer. En ukendt andel, der enten ikke søger læge eller som observeres i primærsektoren, kan have et spontant remitterende forløb uden varige sequelae. I modsætning hertil er forløbet gradvist progredierende hos 60-90% af de patienter, der får stillet diagnosen RA hos praktiserende speciallæge eller i reumatologisk specialafdeling. Særligt prognostisk belastende er følgende forhold: Patienten er kvinde, polyartikulær synovitis, stort funktionstab på diagnosetidspunktet, ekstraartikulære manifestationer, forhøjet CRP, forekomst af IgM-reumafaktor og visse MHC klasse II-alleler, DRB1\* 0401 eller DRB1\* 0404. Klassifikationskriterierne for leddegigt er anført i **Tabel 2**.

Sædvanligvis er RA en lokaliseret synovitis i mange år, men med stigende sygdomsvarighed øges risikoen for udvikling af ekstraartikulære manifestationer. Hos en gruppe af patienterne ændrer sygdommen helt karakter, idet den bliver præget af ekstraartikulære manifestationer, samtidig med at synovitten går i ro, selv om leddeformiteter som følge af tidligere aktiv synovitis er almindelige. Forekomst af noduli rheumatici og høje titere af IgM-reumafaktorer i serum er markører for udvikling af ekstraartikulære manifestationer. I **Tabel 3** gives en oversigt over ekstraartikulære manifestationer ved RA.

Ved reumatoid arthritis forekommer tre forskellige typer vasculitis, enten samtidig eller hver for sig: 1) *stenoserende endarteriitis* med sekundært Raynauds fænomen samt in-

Tabel 3. *Ekstraartikulære manifestationer hos patienter med reumatoid arthritis.*

Ekstraartikulær synovitis	Bursitis Tenosynovitis
Serøse hinder	Pleuritis Pericarditis
Hud	Noduli rheumatici Kutan vasculitis (palpabel purpura, finger- og tåmfarkter og gangræn, kroniske krurale ulcerationer)
Lunger	Noduli Fibroserende alveolitis Stenoserende bronchiolitis
Lymfatisk væv	Lymfeglandelsvulst (især regionalt i forb. med aktiv synovitis) Splénomegali (evt. Feltys syndrom)
Øjne	Episcleritis Scleritis (noduli) Marginal keratitis
Perifere nerver	Kompressionsneuropati, især karpaltunnelsyndrom Symmetrisk, perifer, overvejende sensorisk neuropati Mononeuritis multiplex
Eksokrine kirtler	Sekundært Sjögrens syndrom
Kar	Leukocytoklastisk vasculitis Endarteriitis Nekrotiserende vasculitis
Hjerte	Blok Klapforandringer (noduli) Pericarditis/constrictio cordis

farkter i fingre og tæer, fortrinsvis i neglevolde og pulpaer. 2) *Leukocytoklastisk vasculitis*, fortrinsvis i form af palpabel purpura. 3) *Nekrotiserende vasculitis*, som ofte medfører svære organmanifestationer, især mononeuritis multiplex og tarminfarkter, non-infektios feber, vægttab og dårlig almentilstand.

Det har i mange år været den fremherskende opfattelse, at RA har et godartet forløb uden overdødelighed. Dette synspunkt er blevet omstødt inden for de senere år, først og fremmest i kraft af epidemiologiske studier, baseret på kliniske databaser. Herved er det vist:

- at brusk- og leddestruktionen starter allerede tidligt i sygdomsforløbet, ofte inden for 1 år efter sygdomsdebut, og at radiologiske forandringer og dermed fejlstillinger og funktionstab derpå progredierer i de følgende år.
- at middelevetiden for patienter med reumatoid arthritis er 8-10 år kortere end for befolkningsgennemsnittet.
- at behandling med *Disease Modifying Antirheumatic Drugs* (DMARD) ofte først er blevet iværksat sent i sygdomsforløbet, når der allerede er indtrådt irreversible ledskader.
- at kontinuerlig behandling med de enkelte DMARD-præparater sjældent har været mulig i mere end 2-3 år på

- grund af behandlingssvigt eller uacceptable bivirkninger.
- at seponering af DMARD-behandling hos RA-patienter i stabil remission medfører en fordoblet risiko for recidiv sammenlignet med patienter i fortsat DMARD-behandling.

På grundlag af den nye viden om sygdommens forløb og den utilfredsstillende effekt af hidtidige behandlingsstrategier på langtidsprognosen er det i dag stadig mere almindeligt, at behandling med de farmaka, der har en dokumenteret effekt på mere fremskredne stadier af RA, sættes i værk tidligt i forløbet, selv om der har været god symptomlindrende effekt af NSAID-behandling. Baggrunden herfor er, at NSAID-præparater trods symptomlindring ikke hindrer udviklingen af erosioner. Denne nye strategi er yderligere underbygget af enkelte undersøgelser, der har vist, at tidlig monoterapi med gængse DMARD-præparater er i stand til at forhindre eller forsinke udviklingen af erosioner. De foretrukne førstevalgspræparater er i dag salazosulapyridin (Salazopyrin Entabs) eller methotrexat. Samtidig behandling med lavdosis prednisolon ( $\leq 7,5$  mg dagligt) i op til to år synes at hæmme udviklingen af erosioner hos patienter med nydiagnosticeret reumatoid arthritis. Behandlingsmålet er at opnå størst mulig klinisk remission og suppression af det akutte fase-respons, hvis omfang er positivt korreleret til graden af radiologisk progression.

Helt nye undersøgelser har vist, at kombinationsbehandling med visse DMARD-præparater ved behandlingsrefraktær reumatoid arthritis er mere effektivt end stofferne anvendt enkeltvis, og uden at bivirkningsrisikoen er øget. Eksempler på sådanne kombinationer er salazopyrin + hydroxychloroquin + methotrexat og methotrexat + ciclosporin.

Omfanget af irreversible ledskader og systemiske virkninger, fx generaliseret osteopeni, afhænger af ledinflammationens varighed og omfang. Det er derfor vigtigt, at patienter, der mistænkes for debuterende reumatoid arthritis, kan blive henvist til diagnostik og individualiseret terapi ved et tværfagligt sammensat behandlerteam, der primært omfatter reumatolog, fysio- og ergoterapeut samt sygeplejerske, og som med kort varsel kan suppleres med socialrådgiver, reumakirurg, fodterapeut og evt. psykolog. Erfaringer fra ind- og udland viser, at det er hensigtsmæssigt at organisere dette arbejde i akutte »synovitis-klinikker« med en ventetidsgaranti på 2-4 uger.

#### Litteratur

- Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995; 333: 142-6.
- Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 481-94.
- Emery P, Salmon M: Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission? *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 944-7.
- ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J, Vandenbroucke JP, van de Laar MAFJ, Markusse HM et al. Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1996; 347: 347-52.

## INFEKTIONSRELATERET ARTHRITIS

Infektioner kan forårsage arthritis ved:

- Kolonisering af leddet med patogene mikroorganismer, *infektøs arthritis*.
- Immunologiske mekanismer udløst af ekstraartikulær infektion, *postinfektøs* eller *reaktiv arthritis*.

### Infektøs arthritis

Infektøs eller septisk arthritis er oftest akut og monoartikulær, men kan være oligo- og evt. polyartikulær. Infektionen skyldes oftest hæmatogen spredning fra et ekstraartikulært focus eller transkutan inokulering i forbindelse med invasive procedurer. Leddet er spændt og smertefuldt med rødme af overliggende hud. Patienterne er i reglen febrile, og der kan være symptomer fra et primært infektionsfocus. Patienter med kronisk synovitis har øget risiko for komplicerende infektøs arthritis. På grund af behandling med antiinflammatoriske farmaka er de karakteristiske symptomer og fund ofte afsvækkede hos sådanne patienter. De almindeligst forekommende bakterielle ledinfektioner er angivet i **Tabel 4**.

Ved klinisk mistanke om bakteriel arthritis skal der foretages akut artrocentese. Initialbehandlingen er bredspektret, parenteral antibiotikaindgift, der justeres, når den bakteriologiske diagnose foreligger. Der gives intravenøs antibiotikabehandling i to uger og derpå peroral behandling i 2-6 uger. Behandlingen understøttes ved hyppig udtømning af synovialvæske, enten ved aspiration, evt. artroskopisk, eller ved åben drænage. Ved utilstrækkeligt respons på denne behandling foretages synovektomi.

*Borrelia-arthritis* er sjælden i Danmark. I sygdommens andet stadium har ledlidelsen karakter af arthritis i fortrinsvis små led, men synovitis forekommer også i store led. Ofte er der tillige migrerende muskel- og ledsmerter. Hyppigt dia-

Tabel 4. *Infektøs arthritis*.

<i>Hæmophilus influenzae</i>	Børn, evt. med meningitis
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Større børn, evt. med otitis media eller pneumoni
<i>Staphylococcus aureus</i>	Den hyppigste årsag til bakteriel arthritis hos voksne. Forårsager 80% af ledinfektioner ved RA
Gram-negative stave	Ældre og immuninkompetente patienter. Behandling med antiinflammatoriske og immunosuppressive farmaka
<i>Borrelia</i>	Alle aldre, forudgående skovflåtbid. Evt. erythema chronicum migrans
Mykobakterier	Alle aldre. Tidligere TB. Etnisk baggrund i endemisk område. Ofte kronisk
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Nu sjælden i Danmark. Næsten udelukkende hos yngre, tidligere raske kvinder

Tabel 5. Ekstraartikulære manifestationer ved HLA-B27-associeret reaktiv arthritis.

Urethritis
Conjunctivitis
Uveitis anterior
Keratoderma blennorrhagicum
Balanitis circinata
Negledystrofi
Mundhuleulcerationer
Erythema nodosum
Entesopati: Dactylitis, akillesenitendinitis, plantar fasciitis, sacroiliitis (ofte ensidig), spredte paravertebrale syndesmofytter
Myocarditis, valvulitis

gnosticerer borrelia-artritten imidlertid først i sygdommens tredje stadium, hvor den typisk har karakter af en kronisk monarthritis, især lokaliseret til knæene. Diagnosen baserer sig på anamnesticke oplysninger om erythema chronicum migrans og påvisning af et kraftigt IgM- og IgG-antistofrespons. Artritten kan behandles med doxycyklin peroralt, 200 mg dagligt i 21-30 dage. Nogle patienter kræver behandling med højdosering, intravenøs penicillin eller ceftriaxon i 21-30 dage. En restgruppe reagerer ikke på antibiotika, formentlig fordi synovitten er immunologisk betinget.

*Virusartritter* har oftest karakter af akut polyarthritis, der svinder spontant efter få ugers eller måneders varighed. De ledsages ofte af feber og hududslæt. De hyppigste årsager er parvovirus B-19, hepatitis-B og rubella. Det antages, at virusartritter både kan være infektiøse og reaktive.

### Postinfektios/reaktiv arthritis

Postinfektios arthritis opstår under eller umiddelbart efter infektion, der oftest er lokaliseret til mave-tarm-kanal eller urogenitalsystemet. De hyppigste mikroorganismer, der giver anledning til reaktiv arthritis er *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia enterocolitica* og *Chlamydia trachomatis*. Disse artritter er oftest asymmetriske med involvering af underkæbetsleddene og undertiden det aksiale skelet. Der er jævnligt ekstraartikulære manifestationer, der fortrinsvis involverer hud, slimhinder og senetilhæftninger (Tabel 5). Der kan ikke påvises bakterier i ledvæsken. Uretrit- og enteritrelateret, reaktiv arthritis er associeret til vævstypeegenskaben HLA-B27. Forløbet er hyppigst selvlimiterende, men langstrakte, eventuelt kroniske forløb forekommer, især ved *Chlamydia*-reaktiv artrit.

HLA-B27-relateret reaktiv arthritis behandles med NSAID-præparater og ledmobiliserende øvelsesterapi. En eventuel *Chlamydia*-infektion behandles hos patienten og dennes partner. Antibiotikabehandling har ingen effekt på forløbet af enteritisrelateret reaktiv arthritis. Ved *Chlamydia*-reaktiv arthritis kan sygdomsvarigheden forkortes med op til 50% ved behandling med lymecyclin i tre måneder. Lokal glukokortikoidbehandling kan anvendes ved persisterende synovitis og entesopati. Kronisk persisterende reaktiv synovitis kan undertiden dæmpes med salazopyrin.

Gonokok- og streptokok-reaktiv arthritis, især febris rheumatica, er meget sjældne i Danmark. Disse sygdomme er ikke relateret til HLA-B27.

### Litteratur

- Goldenberg DL. Septic arthritis. Lancet 1998; 351: 197-202.
- Leirisalo-Repo M. Therapeutic aspects of spondyloarthropathies – a review. Scand J Rheumatol 1998; 27: 323-8.
- Lauhio A, Leirisalo-Repo M, Lähdevirta J, Saikku P, Repo H. Double-blind, placebo-controlled study of three-month treatment with lymecyclin in reactive arthritis with special reference to *Chlamydia* arthritis. Arthritis Rheum 1991; 34: 6-14.

### SERONEGATIVE SPONDYLARTROPATIER

Denne sygdomsgruppe omfatter kroniske arthritisformer, der på væsentlige punkter adskiller sig fra RA, og som udviser følgende fælles træk:

- Hyppig forekomst af sacroiliitis med eller uden ankyloserende spondylitis.
- Hyppig forekomst af perifer arthritis, ofte i form af asymmetrisk oligoarthritis, der især involverer underkæbetsleddene, og som relativt sjældent er erosiv.
- Hyppig forekomst af entesopati.
- Noduli rheumatici forekommer aldrig.
- Fravær af IgM-reumafaktorer og kerneantistoffer i blodet.
- Overrepræsentation af vævstypeegenskaben HLA-B27.
- Øget familiær forekomst.

### Spondylarthritis ankylopoietica (Mb. Bechterew)

Den inflammatoriske reaktion ved ankyloserende spondylitis (AS) omfatter synovitis og entesitis (inflammation på tilhæftningssteder for sener, ligamenter og fibrøse kapsler). Sygdommens karakteristiske kendetegn er: Lavtsiddende lændesmerter, nedsat bevægelighed i columna, synovitis, især lokaliseret til store led i underkæbetsleddene, og entesitis, oftest i akillesenitilhæftningen. Dertil kommer en række ekstraartikulære manifestationer, først og fremmest anterior uveitis, mens restriktiv lungeinsufficiens og aortaklapinsufficiens er sjældne. Prævalensen andrager 0,25% i de fleste befolkningsgrupper, men op til 1% i Nordskandinavien. Kvinde:mand-ratio 1:3. Sygdommen er formentlig underdiagnosticeret, dels på grund af et mildere forløb hos kvinder, dels fordi den kan være vanskelig at skille fra andre HLA-B27-associerede sygdomme.

De mest benyttede diagnosekriterier er anført i Tabel 6, idet det skal bemærkes, at kriteriernes diagnostiske værdi er begrænset tidligt i sygdomsforløbet, hvor der endnu ikke er indtrådt irreversible forandringer i det aksiale skelet.

Tabel 6. Kriterier for spondylitis ankylopoietica (New York).

1. Nedsat bevægelighed	I lumbalcolumna i alle retninger
2. Lænderygsmerter	Smerter ud for lumbalcolumna eller overgangen mellem lumbal- og torakalcolumna
3. Thorax-ekskursioner	Reduktion til $\leq 2,5$ cm
4. Uni- eller bilateral sacroiliitis	

### Morbus Bechterew

- Enten sikre radiologiske tegn på bilateral sacroiliitis samt et af de tre kliniske kriterier.
- Eller unilateral sacroiliitis samt kriterium 1 eller både 2 og 3.

NSAID-præparater har en fremtrædende plads ved behandling af AS. Salazopyrin har en dokumenteret effekt ved perifer arthritis. I Salazopyrinresistente tilfælde kan methotrexat anvendes. Ved længerevarende aktiv sygdom anvendes systemisk glukokortikoidbehandling, evt. i form af i.v. Solu-Medrol ledsaget af intensiv fysioterapi i rygmobiliserende øjemed. Patienter med AS instrueres i et øvelsesprogram til hjemmebrug.

### Arthritis psoriatica

I alt 1-3% af befolkningen har psoriasis, og 10% af disse udvikler arthritis, som i enkelte tilfælde optræder før debut af hudlidelsen. Den psoriatiske artrit optræder i følgende varianter:

- Asymmetrisk oligoarthritis, ofte med involvering af enkelte interfalangealled i fingre og tæer, inkl. DIP-led. Led-sages ofte af psoriatiske negleforandringer.
- Symmetrisk, seronegativ polyarthritis.
- Destruktiv mono- eller polyarthritis (arthritis mutilans).
- Aksial arthritis, dvs. sacroiliitis ± spondylitis.

Øvrige kendetegn er: Tenosynovitis (»pølsefingre og -tæer«), hælsmerter, negleforandringer i form af fingerbøllæsioner og negledystrofi samt undertiden anterior uveitis. Den medikamentelle behandling omfatter NSAID-præparater og ved aktiv sygdom tillige Salazopyrin, Myocrisin eller methotrexat.

### Arthritis enteropatica

#### (colitis ulcerosa, morbus Crohn)

Ved begge disse tarmsygdomme forekommer to typer arthritis, dels en perifer og dels en aksial.

*Perifer arthritis* forekommer hos 10-20% af patienterne. Det drejer sig oftest om asymmetrisk, oligoartikulær arthritis, lokaliseret til underkølestremiteternes store led. Ledlidelsen kan være akut eller subakut, den remitterer i reglen efter nogle uger eller få måneder og følger iøvrigt aktiviteten i tarmsygdommen.

*Aksial arthritis* ses hos ca. 20% af patienter med kronisk inflammatorisk tarmsygdom. Der er tale om sacroiliitis med eller uden spondylitis. Denne arthritisform debuterer hos ca. halvdelen af patienterne før tarmsygdommen, og der er ingen sammenhæng mellem aktiviteten i tarmsygdommen og arthritis. Ca. 60% af patienterne har vævstypeegenskaben HLA-B27.

#### Litteratur

Baillieres Clin Rheumatol. Spondylarthropathies. 1998; 12: 551-744.

### KRYSTALSYNOVITIS

#### Arthritis urica

Klinisk mistanke om diagnosen på klinikken, styrkes ved fund af forhøjet P-urat, men kan kun bekræftes definitivt ved påvisning af uratkrystaller i ledvæske eller aspirat fra tophi. Man skelner traditionelt mellem fire faser i udviklingsforløbet af arthritis urica:

- *Asymptomatisk hyperurikæmi*. Primær hyperurikæmi skyldes hyppigst nedsat udskillelse af urat (90%) og i sjældne tilfælde øget urinsyreproduktion (10%). Sekundær hyperurikæmi skyldes nedsat uratudskillelse, fx på grund af nyreinsufficiens, farmaka (diuretika, små doser salicylat, pyrazinamid, nikotinsyre, ethambutol, ciclosporin) eller alkohol. Sjældnere skyldes hyperurikæmi øget uratproduktion, fx ved myelo- eller lymfoproliferative sygdomme og psoriasis.
- *Akut episodisk monarthritis*, der oftest forekommer hos mænd i 3.-5. dekad eller hos kvinder efter menopausen. Artritten er hyppigst lokaliseret til stortåens grundled.
- *Interkritisk fase* med hyppigere og længerevarende anfald, hvor flere led inddrages, men med symptomfrie intervaller.
- *Kronisk toføs arthritis urica*, hvor mange små og store led er involveret. Der ses ofte fejlstillinger som følge af leddestruktion med toføse aflejringer subkutant og periartrikulært.

Det akutte arthritis urica-anfald behandles med et NSAID-præparat i den maksimalt anbefalede dosering, fx indometacin 50 mg eller ibuprofen 800 mg hver 6.-8. time de første tre døgn. Behandlingen kan suppleres med intraartikulær glukokortikoidinjektion. Da ændringer af P-urat kan udløse arthritis urica-anfald, bør behandling med urinsyresænkende farmaka, fx allopurinol, ikke iværksættes, før anfaldet er overstået. Hvis en patient i allopurinolbehandling udvikler et akut anfald af arthritis urica, skal behandlingen fortsættes i uændret dosering samtidig med den beskrevne anfaldsbehandling.

Ved recidiverende tilfælde af sikker arthritis urica (>2-3 anfald) og ved kronisk toføs arthritis urica, er langvarig/livslang uratsænkende terapi indiceret. Samtidig søges disponerende faktorer, herunder ekscessiv alkoholindtagelse, overvægt og tiazidbehandling, reduceret. Diætbehandling af hyperurikæmi er besværlig og har generelt en beskedne effekt på P-urat-niveaue.

#### Pyrofosfat arthritis

Karakteristisk er en akut episodisk monarthritis, men i sjældnere tilfælde kan den optræde i form af kronisk polyarthritis hos ældre, oftest lokaliseret til knæ-, hånd- og ankelled. Anfaldene, der næsten altid er monoartikulære, kan udløses af akut sygdom. Tilstanden er ca. halvt så hyppig som arthritis urica. Diagnosen stilles ved påvisning af oftest intracellulært lejrede pyrofosfatkrystaller i ledvæsken.

Hos mere end halvdelen af patienterne med pyrofosfatartropati kan der påvises kondrokalcinose, der er en radiologisk betegnelse for forkalkninger i ledbrusk. Disse ses

hyppigst i knæled (menisk), håndled (ligamentum triangulare) og symfyse. Disse forkalkninger kan både forekomme i led, hvor der har været arthritis, og i asymptomatiske led.

Pyrofosfatarthrititis er i reglen selvlimiterende i løbet af dage til få uger. Behandles med NSAID-præparater, evt. suppleret med ledaspiration og intraartikulær glukokortikoidinjektion.

#### Litteratur

Emmerson BT. The management of gout. N Engl J Med 1996; 334: 445-51.

#### MONARTHRTIS OG POLYARTHRTIS

Ved anamneseoptagelse og klinisk undersøgelse af en patient, som frembyder symptomer fra bevægeapparatet, er det vigtigt at notere sig ledsymptomernes udbredelse og fordeling, herunder i hvilken udstrækning det aksiale (columna, sacroiliacaled, thorax) og perifere skelet er involveret (Fig. 1). Ledsymptomerne betegnes som monoartikulære, når kun et enkelt led er angrebet, oligoartikulære når 2-4 led er angrebne og polyartikulære når flere end fire led er angrebne. Endvidere kan ledsymptomernes debutform og tidsmæssige udvikling give vigtig information. Af differentialdiagnostiske grunde kan det være praktisk at inddele typerne af

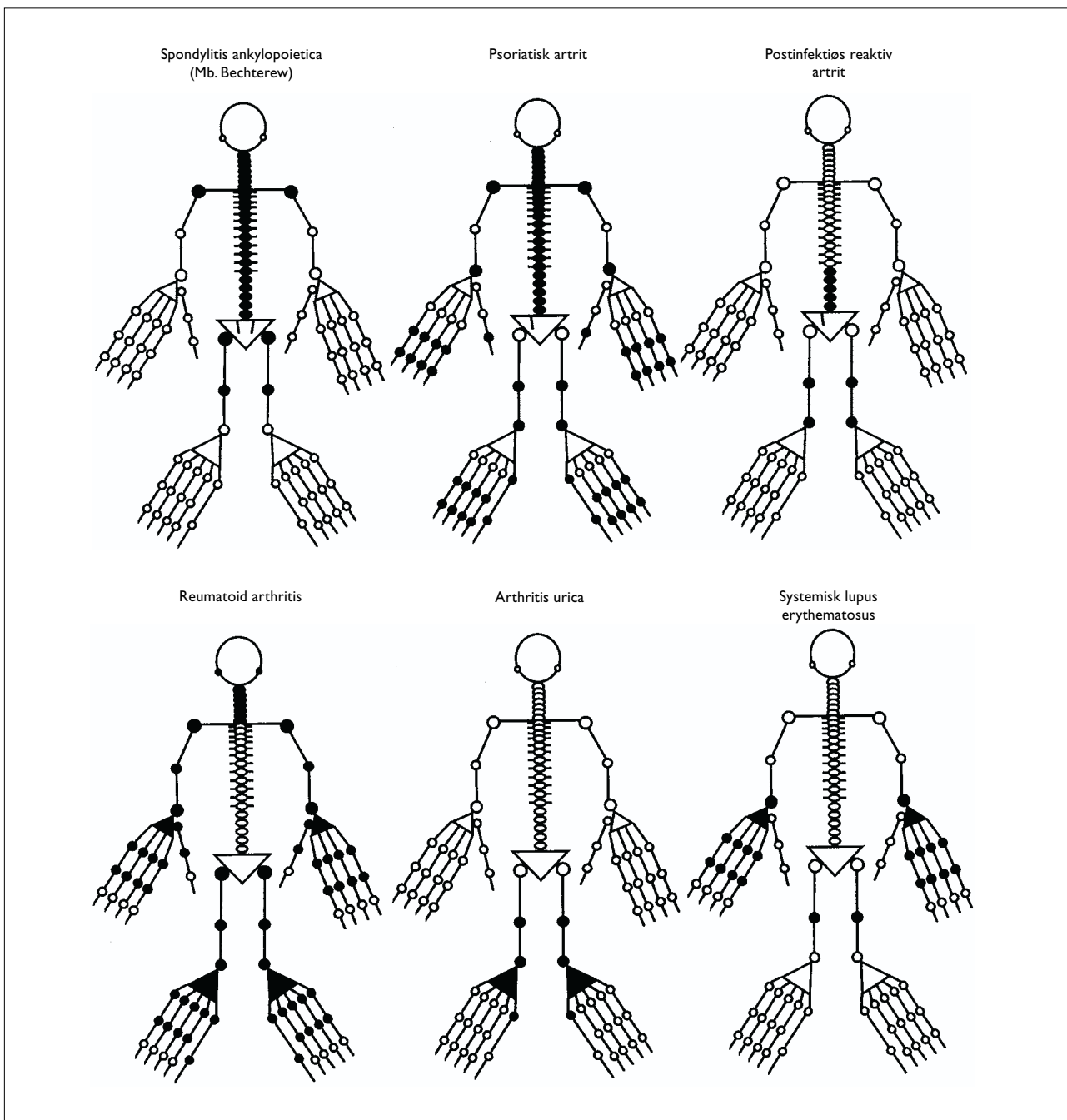


Fig. 1. Nogle typiske fordelinger af hyppigt angrebne led ved udvalgte reumatiske sygdomme (● angiver afficerede led; ○ angiver ikke-afficerede led; ved affektion af sacroiliacaled er dette markeret med —).

Tabel 7. Nogle differentialdiagnoser ved akut og kronisk mono/oligoartikulær eller polyartikulær arthritis.

	Mono/oligoarthritis	Polyarthritis
<b>Akut</b>	<i>Septisk/infektøs arthritis</i> <i>Postinfektøs/reaktiv arthritis</i> <i>Krystalarthritis</i> Arthritis urica Pyrofosfatartrit <i>Inflammatoriske ledsygdomme, der kan debutere som monarthritis</i> Reumatoid arthritis Seronegative spondylartritter Arthritis palindromica <i>Sarkoidose</i> <i>Traumer</i> Traumatisk haemarthron Hæmoragisk diatase Lednære frakturer	<i>Infektøs arthritis</i> Virale artritter <i>Postinfektøs reaktiv artrit</i> <i>Inflammatoriske ledsygdomme</i> Juvenil kronisk artrit Reumatoid arthritis <i>Inflammatoriske bindevævssygdomme</i> <i>Vaskulitter</i> <i>Sarkoidose</i>
<b>Kronisk</b>	<i>Infektøs arthritis</i> <i>Krystalarthritis</i> <i>Inflammatoriske ledsygdomme</i> Reumatoid arthritis Seronegative spondylartritter Pauciartikulær juvenil kronisk artrit <i>Traumer</i> Fremmedlegeme-synovitis Senfølger efter traumer <i>Non-inflammatoriske ledsygdomme</i> Osteoartrose Avaskulær knoglenekrose Neuropatisk artropati Refleksdystrofi Haemarthron (hæmofili) <i>Tumorer</i> Pigmenteret villonodulær synovitis Synoviale sarkomer Lednære metastaser	<i>Postinfektøs/reaktiv artrit</i> <i>Krystalarthritis</i> Kronisk polyartikulær arthritis urica Kronisk polyartikulær pyrofosfat artrit <i>Inflammatoriske ledsygdomme</i> Reumatoid arthritis Seronegative spondylartritter Juvenil kronisk artrit <i>Non-inflammatoriske ledsygdomme</i> Polyartikulær osteoartrose Hypertrofisk osteoartropati <i>Inflammatoriske bindevævssygdomme</i> <i>Vaskulitter</i>

ledengagement i 4 grupper efter antallet af afficerede led (mono/oligoartikulære og polyartikulære) og efter debutform/varighed af ledsymptomerne (akut og kronisk) som anført i Tabel 7.

### INFLAMMATORISKE BINDEVÆVSSYGDOMME

De inflammatoriske bindevævssygdomme omfatter *Sjögrens syndrom (SS)*, *systemisk lupus erythematosus (SLE)*, *dermatomyositis/polymyositis (DM/PM)*, *sklerodermi og mixed connective tissue disease (MCTD)*. Enkelte meget sjældne tilstande som *eosinofil fasciitis* og *relapsing polychondritis* henregnes også til denne gruppe.

En række kliniske og parakliniske karakteristika er fælles for disse sygdomme, hvilket berettiger, at de samles i én gruppe.

#### Alle

- Er defineret ved et sæt af overvejende kliniske kriterier.
- Har et kronisk forløb.
- Inddrager typisk mere end ét organsystem.
- Har en ikke klarlagt, men formodet multifaktoriel ætiopatogenese, hvor immunmekanismer, herunder autoimmunologiske, anses for at være af central betydning.

- Frembyder histopatologiske forandringer, der er uspecifikke, både hvad angår immuncelleinfiltrater og vævsskader. Både vaskulær og perivaskulær patologi indgår.
- Er karakteriseret ved, at klarlægning af organinvolveringens omfang og af sygdomsaktiviteten er afgørende for valg af behandling.

#### Manifestationer som kan optræde ved flere af sygdommene:

- Non-erosiv, symmetrisk artrit/artralgi: især primært SS, SLE og MCTD.
- Inflammatorisk eksokrinopati: især Sjögrens syndrom, der i øvrigt ses ved alle sygdommene.
- Myositis: alle sygdommene.
- Raynauds fænomen: især sklerodermi og MCTD, men tilige primært SS og SLE.
- Interstitiel lungesygdom: alle sygdommene.
- Småkarvasculitis, fortrinsvis i huden: især primært SS og SLE.
- Polyklonal B-lymfocyt-hyperreaktivitet: især primært SS og SLE.
- Forekomst af anti-nukleært antistof (ANA): alle sygdommene.
- Forekomst af IgM-reumafaktor: alle sygdommene.

Tabel 8. *Inflammatoriske bindevævssygdomme, forekomst.*

	Prævalens	Debutalder	Kvinde:mand
Primært SS	0,5-1,0%	40-50 år	9:1
SLE	0,2-0,5‰	20-30 år	9:1
MCTD	Ukendt	30-40 år	4:1
PM/DM	0,1‰	10-15 år 45-60 år	afhængig af type
Sklerodermi	0,1-0,3‰	30-50 år	3:1

#### *Forskelle mellem de enkelte inflammatoriske bindevævssygdomme*

- Karakteristiske spektre af organinvolvering bedømt ved kliniske manifestationer og parakliniske fund.
- Karakteren af de dominerende inflammatoriske og parenkymatøse vævsreaktioner: lokalisation, akut/kronisk, ± komplementaktivering, ± immunaflejringer, ± irreversible vævsskader.
- Forekomst og autoimmune fund (Tabel 8 og Tabel 18).
- Alle optræder som selvstændige sygdomsenheder. SS og PM forekommer desuden sekundært til andre sygdomme, herunder SLE, MCTD, sklerodermi og reumatoid artrit.

#### **Sjögrens syndrom**

Ved SS er de eksokrine kirtler sæde for autoimmunologisk, inflammatorisk og lymfoproliferativ aktivitet med parenkymskade og udtørring af slimhinder og hud til følge. De dominerende sygdomskomponenter er keratoconjunctivitis sicca (det tørre øje) og xerostomi (den tørre mund). Desuden er der typisk også affektion af indre organer med eksokrine funktioner: nedre luftveje, gastrointestinalkanal, pancreas, lever/galdeveje og nyrer. 5-10% af patienterne udvikler malignt non-Hodgkin lymfom. De hyppigste ikke-eksokrine manifestationer er invaliderende, kronisk træthed og muskel/ledsmerter, Raynauds fænomen, hudtørhed, kutan vasculitis, hæmatologiske cytopenier og autoimmun thyroideasygdom. Karakteristiske immunpatologiske fund er polyklonal hypergammaglobulinæmi (der betinger SR-forhøjelsen), cirkulerende autoantistoffer og immunkomplekser. Sjældnere ses monoklonale immunoglobuliner og kryoglobulinæmi. Hos gravide med anti-SSA/SSB-antistof er der øget risiko for atrioventrikulært blok hos fostret.

SS skal specielt mistænkes hos midaldrende kvinder, der

klager over øjen- og mundtørhed, kronisk træthed og muskel/ledsmerter.

Internationalt accepterede diagnosekriterier eksisterer ikke, men klassifikationskriterier, som er et resultat af et europæisk multicenterstudie, har vundet indpas som videnskabelig reference. »København-kriterierne«, der kræver objektivisering af det tørre øje og den tørre mund, har vist sig anvendelige i praktisk diagnostik (Tabel 9). Primært SS defineres her ved 1 og 2, uden 3. Sekundært SS defineres ved 1 og/eller 2, samt 3.

Hydroxychloroquin kan bruges til behandling af udtalte hud- og ledmanifestationer. Patienter med progredierende manifestationer fra indre organer (specielt lunger) og patienter med sværere vasculitis behandles med glukokortikoider og cytostatika. Bromhexin (16-32 mg × 3 dagligt) kan bedre øjentørheden hos patienter med delvis bevaret tærekirtelfunktion. Patienter med delvis bevaret spytkirtelfunktion kan behandles med spyttstimulerende, sukkerfrit tyggegummi. Behandlingen af de overfladerelaterede symptomer er herudover rettet mod lindring af tørhedsgenerne med tåre- og spytsubstitution, fugtighedscremer til huden og brug af østrogenvagitorier. Cariesprofylakse er overordentlig vigtig. Muskel/ledsmerterne behandles med analgetika og/eller NSAID-præparat.

#### *Litteratur*

- Sjögrens syndrome. Rheum Dis Clin North Am 1992; 18: 507-717.
- Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Coll J, Gerli R, Hatron PY et al. Assessment of the European classification criteria for Sjögrens syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. Ann Rheum Dis 1996; 55: 116-21.
- Oxholm P, Prause JU, Schiødt M. Rational drug therapy recommendations for the treatment of patients with Sjögren's syndrome. Drugs 1998; 56: 345-53.

#### **Systemisk lupus erythematosus**

Halvfems procent af patienter med SLE er yngre kvinder. Hvis ældre patienter frembyder tegn på SLE, må det overvejes, om der er tale om et medikamentelt LE-syndrom udløst af fx hydralazin, antiepileptika, tyreostatika eller penicillamin. En anden differentialdiagnostisk mulighed er primært Sjögrens syndrom.

*Klassifikationskriterierne* for SLE, som blev udarbejdet af American College of Rheumatology (ACR) i 1982 med revision i 1998, er beregnet til brug ved opgørelser af patient-

Tabel 9. »København-kriterier« for Sjögrens syndrom.

1. Keratoconjunctivitis sicca (2 ud af 3 test skal være abnorme)	a) Schirmer-1: ≤5 mm/5 min. hvert øje b) Break-up time: ≤10 sek. hvert øje c) Rose-bengal score: ≤4 hvert øje
2. Xerostomi (2 af 3 test skal være abnorme)	a) Ustimuleret sialometri: ≤1,5 ml/ 15 min. (stimuleret sialometri: ≤3,5 ml/5 min.) b) Spytkirtelhistologi: >1 focus (lymfocytinfiltrat)/4 mm <sup>2</sup> c) Spytkirtelscintigrafi: abnorm
3) Anden inflammatorisk bindevævssygdom	

Tabel 10. *Klassifikationskriterier for systemisk lupus erythematosus (ACR).*

Ansigtseksantem i »sommerfugleområdet«	
Diskoid LE	
Lysoverfølsomhed	
Slimhindeulcera	mundhule eller nasopharynx
Ikke-erosiv arthritis	
Serositis	pleuritis og/eller pericarditis
Nefropati	a) persisterende proteinuri >0,5 g/døgn og/eller b) cellulære cylindre
Neuropati	a) kramper og/eller b) psykose
Hæmatologiske abnormiteter	a) hæmolytisk anæmi med retikulocytose og/eller b) leukopeni $<4 \times 10^9/l^*$ og/eller c) lymfopeni $<1,5 \times 10^9/l^*$ og/eller d) trombocytopeni $<100 \times 10^9/l$
Immunologiske abnormiteter	a) anti-DNA-antistof og/eller b) anti-Sm-antistof og/eller c) antistoffer mod fosfolipid baseret på: IgG- eller IgM-anticardiolipin-antistof og/eller lupusantikoagulans og/eller i mindst seks måneder falsk positiv serologisk test for syfilis
Antinukleære antistoffer	

\*) Tallet skal justeres i forhold til det lokale referenceinterval.

SLE: Fire eller flere kriterier opfyldt enten samtidig eller sekventielt. Der er ingen eksklusionskriterier. Det bemærkes, at der ikke findes sygdomsmanifestationer, som nødvendigvis skal være til stede, for at diagnosen kan stilles.

materialer, men har i praksis vist sig at være så bredt beskrivende, at de er brugbare i daglig klinik (Tabel 10).

Selv om SLE i udpræget grad er en generaliseret sygdom, er antallet af organmanifestationer hos den enkelte patient i de fleste tilfælde begrænset. Som det fremgår af klassifikationskriterierne, lokaliseres sygdommens kliniske manifestationer i særdeleshed til hud, perifere led, nyrer, CNS, serøse hinder og blodets formede elementer. Hos patienter med lupusantikoagulans (= lupusinhibitor; i praksis vurderet ved spontant forlænget APTT) og/eller forekomst af antistoffer mod fosfolipid er der øget risiko for tromboser og habituel abort. Hos gravide SLE-patienter med anti-SSA/SSB-antistof er der risiko for AV-blok hos fosteret.

Sygdomsaktiviteten er hos den enkelte patient stærkt vekslende, og behandlingen må nøje afstemmes herefter. Hydroxychloroquin kan være effektivt til behandling af lettere hud- og ledmanifestationer. Perioder med udbredt og/eller betydelig aktivitet behandles med immunosuppression. Der anvendes glukokortikoider, azathioprin og cyklophosphamid. Cyklophosphamid givet som bolusinfusioner repræsenterer et væsentligt fremskridt i behandlingen af aktiv lupusnephritis. Patienter med tromboser på baggrund af autoimmun koagulopati skal som hovedregel i langvarig antikoagulationsbehandling og kontrolleres i specialafdeling. Behovet for supplerende behandling med fx antihypertensiva, antiepileptika, NSAID-præparater og lokale glukokortikoidpræparater til hudlæsioner skal løbende vurderes.

SLE-patienter har øget infektionsrisiko, specielt under immunosuppressiv behandling, og infektioner er en væsentlig årsag til den øgede dødelighed både tidligt og sent i sygdomsforløbet. I gode perioder klarer mange SLE-patienter sig uden behandling, og det er derfor også vigtigt at undgå overbehandling.

#### Litteratur

- Boumpas DT, Austin HA 3rd, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary and hematologic disease. *Ann Int Med* 1995; 122: 940-50.
- Boumpas DT, Fessler BJ, Austin HA 3rd, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 2: Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis. *Ann Int Med* 1995; 123: 42-53.

#### Polymyositis/dermatomyositis, inklusionslegememyositis

PM er en sjælden, erhvervet, inflammatorisk myopati, som involverer tværstribet muskulatur. Hos en tredjedel af patienterne forekommer karakteristiske hudmanifestationer, og i så fald benævnes tilstanden dermatomyositis. De almindeligst anvendte kriterier for sygdommen er angivet i Tabel 11.

Patienter med PM/DM udvikler i løbet af uger eller måneder en ofte smertefri kraftnedsættelse i *proksimale ekstremtetsmuskler*, samt ofte også i svælg, hals og abdominalmus-

kulatur. Patienterne opdager, at de har besvær med at rede hår, passere kantsten, at de ikke kan løbe, gå på trapper uden at benytte gelænder, rejse sig fra dybe stole eller fra hugsiddende stilling. Omkring halvdelen af patienterne får dysfagi, fejlsynkning eller dysartri.

Hudforandringerne ved DM består af heliotrop cyanose (blåviolet misfarvning) af øvre øjenlåg og ødemer omkring øjnene, et eleveret og skællende blåviolet eksantem over knoer og andre knoglefremspring (Gottsons tegn), samt erytem i ansigtet, nakken og på overkroppen. En del af patienterne med DM (især børn) får vasculitis og/eller kutane og subkutane forkalkninger, som ved sklerodermi.

Ekstramuskulære manifestationer i form af interstitiel lungesygdom, kardiomyopati, Raynauds-fænomen og artralgi ses jævnlige. Myositis-associerede antistoffer, som er til stede hos et mindretal af patienterne, har relation til sygdomsmanifestationer, fx Jo-1-antistof ved lungeinvolvering. Ved sekundær PM ses de(t) for den primære sygdom karakteristiske antistof(fer).

Der er øget forekomst af neoplastiske sygdomme hos patienter med DM/PM, især ved DM. Der er tale om de for alderen og kønnet normalt forekommende cancere, med undtagelse af ovariecancer, som synes overrepræsenteret hos kvinder med DM. De fleste cancere påvises forud for eller samtidig med DM/PM, men nogle erkendes først ved opfølgning af patienterne, specielt ved PM, og opmærksomheden må skærpes ved behandlingsrefraktær sygdom og fravær af myositis-associerede antistoffer. Det er ikke muligt at angive generelle retningslinier for omfanget af cancerudredning hos patienter uden symptomer eller tegn på bagvedliggende malign sygdom. I indikationsstillingen for de enkelte undersøgelser indgår patientens alder og køn.

*Inklusionslegememyositis (ILM)* er en tredje form for inflammatorisk muskelsygdom. Den ses hyppigst hos mænd over 50 år, og kraftnedsættelsen kan omfatte *distale muskler* og er ofte asymmetrisk. Emg viser hos nogle tegn på axonal neuropati. Ved ILM er der følgende karakteristiske fund i muskelbiopsien: 1) Lysmikroskopi viser cytoplasmatiske vakuoler og intranukleære og/eller intracytoplasmatiske inklusioner. 2) Elektronmikroskopi viser mikrotubulære filamenter i inklusionerne. De immuninflammatoriske forandringer er som ved PM.

Differentialdiagnostisk må elektrolytforstyrrelser, endokrinologiske sygdomme, visse medikamenter, alkoholoverbrug, infektioner samt sarkoidose overvejes som årsag til muskel-svækkelse. Den medikamentelle behandling af PM/DM består i immunosuppression, primært med glukokortikoid

og ofte suppleret med cytostatikum. Mange tilfælde af ILM er behandlingsresistente.

#### Litteratur

Targoff IN, Miller FW, Medsger TA, Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 527-35.

#### Mixed connective tissue disease (MCTD)

Trods navnet MCTD er nogle få manifestationer gennemgående, og disse ligger til grund for et sæt kriterier, der har vist sig klinisk anvendelige (Tabel 12).

Daktylitten persisterer sædvanligvis i adskillige år og er svært tilgængelig for medicinsk behandling. Kun hos få patienter udvikles kutan sklerose. I nogle tilfælde bliver huden på fingrene efterhånden tynd og atrofisk, og fingrene tilspidises pga. pulpaatrofi. Langsomt helende fingerulcerationer, som efterlader forsænkede ar er almindelige, og enkelte patienter får fingerangræn. Fibroserende alveolitis/lungefibrose ses hos ca. en femtedel af patienterne og giver anledning til restriktiv, ventilatorisk insufficiens, nedsat diffusionskapacitet og bibasal pulmonal fibrose. Hos enkelte ses progression til svær lungeinsufficiens og mors. Hos ca. 20% udvikles polymyositis, som ikke i øvrigt adskiller sig fra denne sygdom. Glomerulonephritis er sjælden.

Alle patienter med MCTD har anti-nRNP-antistof i serum, og derfor også positiv ENA og ANA. Specificiteten af antistoffet er relativt lav, idet det også forekommer hos patienter med SLE, sklerodermi og reumatoid arthritis.

Ledsymptomerne behandles med NSAID-præparater og svage analgetika. Ved myositis og aktiv lungeaffektion anvendes kortikosteroid og cytostatika.

#### Litteratur

Frandsen PB, Kriegbaum NJ, Ullman S, Høier-Madsen M, Wiik A, Halberg P. Follow-up of 151 patients with high-titer U1-RNP antibodies. *Clin Rheumatol* 1996; 15: 254-60.

#### Sklerodermi (systemisk sklerose)

Huden er prædilektionsorgan ved sklerodermi. Det patogenetiske samspil mellem immuninflammation, cirkulatorisk insufficiens og fibrose er ansvarlig for de fleste kutane og ekstrakutane manifestationer. Kriterier for sklerodermi er foreslået af the American College of Rheumatology (Tabel 13).

For monitorering og behandling er det vigtigt at klarlægge sygdommens udbredning også uden for huden, dvs. Raynauds fænomen, øsofagusdysfunktion, tarminvolvering, interstitiel lungesygdom, distal osteolyse, sekundært Sjö-

Tabel 11. Kriterier for polymyositis/dermatomyositis.

1. Symmetrisk kraftnedsættelse i den proksimale ekstremitetsmuskulatur
2. Forhøjede koncentrationer af muskelenzymer i plasma
3. Elektromyografi karakteristisk for myopati
4. Muskelbiopsi visende myositis
5. Karakteristiske hudforandringer

PM: Kriterium 1-4.

DM: Kriterium 5 samt tre af de fire første kriterier.

Tabel 12. Kriterier for mixed connective tissue disease.

Mindst to af følgende tre kliniske kriterier	Non-erosiv polyarthritis Raynauds syndrom Dactylitis (diffus svulst af alle fingre, »pølsefingre«)
Obligatorisk serologisk kriterium	Anti-nRNP-antistofiter på mindst 3.200
Eksklusionskriterier	SLE, sklerodermi eller reumatoid arthritis

Tabel 13. *Kriterier for sklerodermi.*

Hovedkriterium	Kutan sklerose proksimalt for MCP- eller MTP-leddene
Underkriterier	Sklerodaktyli (kutan sklerose distalt for MCP-led) Pulpasår eller cicatricer med substansstab Bibasal lungefibrose vurderet ved røntgenundersøgelse

Sklerodermi: Hovedkriteriet eller to underkriterier kræves opfyldt.

grens syndrom, myositis, serositis, kardiopati og nefropati. Scl-70-antistoffet (anti-topoisomerase I) og nukleoleantistof relaterer sig til udbredt involvering af hud og indre organer.

Limiteret sklerodermi kan vise sig alene ved akral affektion eller ved CREST-syndrom (calcinose, Raynauds-fænomen, øsofageal dysfunktion, sklerodaktyli, teleangiektasier), og disse former har en bedre prognose end den diffuse sklerodermi. Anti-centromerantistoffer ses hos halvdelen af disse patienter.

Sklerosen er svært tilgængelig for behandling, og den formodede effekt af penicillamin har ikke kunnet bekræftes definitivt i en nylig, kontrolleret undersøgelse. Sygdomsfasen med oplagte tegn på immuninflammation kan behandles med immunregulerende og cytotoxiske farmaka. Brugen af ACE-hæmmere har forbedret prognosen for den sklerodermirelaterede hypertension og nyreaffektion. Syrepumpehæmmere er særdeles effektive til behandling af refluksøsofagitten.

#### Litteratur

Systemic sclerosis: current pathogenic concepts and future prospects for targeted therapy. *Lancet* 1996; 347: 1453-8.

#### Raynauds fænomen

Raynauds fænomen ses hos ca. 95% af patienter med sklerodermi eller MCTD og forekommer tillige almindeligt ved flere af de øvrige inflammatoriske bindevævssygdomme (Tabel 14). Den primære form ses hos ca. 5% af normalbefolkningen. Forekomst af ANA hos personer med monosymptomatisk Raynauds fænomen indebærer en øget risiko for senere udvikling af den inflammatoriske bindevævssygdom, hvortil det pågældende kerneantistof er associeret.

Raynauds fænomen behandles med en calciumantagonist samt beskyttelse mod kulde og andre udløsende faktorer.

#### Litteratur

Sturgill MG, Seibold JR. Rational use of calcium-channel antagonists in Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10: 584-8.

Tabel 14. *Tilstande associeret med Raynauds fænomen.*

Sklerodermi
Mixed connective tissue disease
Systemisk lupus erythematosus
Polymyositis/dermatomyositis
Sjögrens syndrom
Vasculitis
Vibrationsskader
Arteriel okklusion (kompression, arteriosklerose, emboli)
Medicinvirkning (fx betablokker, bleomycin)

#### Udifferenteret inflammatorisk bindevævssygdom

Udifferenteret inflammatorisk bindevævssygdom kendetegnes ved forekomst af kliniske og serologiske manifestationer af samme art som ved flere af de tidligere beskrevne sygdomme, men i et usædvanligt mønster. Mange inflammatoriske bindevævssygdomme udvikles gradvist, og manifestationerne behøver ikke at være til stede på samme tid, for at patienterne opfylder diagnose- eller klassifikationskriterier. Tidlige tilfælde kan derfor være vanskelige at klassificere. I nogle tilfælde svinder symptomer og fund, i andre persisterer de i et omfang, der ikke er tilstrækkeligt til, at der kan stilles en præcis diagnose. Også overgangsformer og samtidig tilstedeværelse af flere inflammatoriske bindevævssygdomme forekommer. Behandlingen af disse tilfælde retter sig mod de konkrete organmanifestationer.

#### Litteratur

Mukerji B, Hardin JG. Undifferentiated, overlapping, and mixed connective tissue diseases. *Am J Med Sci* 1993; 305: 114-9.

#### VASCULITIS

##### Definition og inddeling

Vasculitissygdommene karakteriseres ved inflammation af karvægge. Vasculitis forårsages i nogle tilfælde af direkte invasion af karvæggen med mikroorganismer, som det ses ved rickettsiesygdomme. Mere relevant for reumatologien er de ikke-infektive vaskulitter. Klassifikationen af vaskulitter er vanskelig. Væsentligt er det at skelne mellem vasculitis, som er sekundær til andre sygdomme og primære vaskulitter.

Sekundære vaskulitter (Tabel 15) ses som led i inflammatoriske bindevævssygdomme, infektioner, neoplastiske sygdomme eller ved hypersensitivetsreaktioner. Patogenesen ved de sekundære vaskulitter formodes at være immunologisk, oftest i form af nedslag af immunkomplekser i karvæggen og efterfølgende komplementaktivering med kar-skade.

Ved en konference i Chapel Hill, North Carolina, i 1992 afstod man fra at formulere egentlige klassifikationskriterier, men udfærdigede i stedet en såkaldt *nomenklatur* for de væ-

Tabel 15. *Sekundær vasculitis.*

Bindevævssygdomme	Systemisk lupus erythematosus Arthritis rheumatoides Sjögrens syndrom
Infektioner	Hepatitis C Hepatitis B Parvovirus B19 Meningokoksepsis Streptokoksepsis Gonokoksepsis
Neoplastiske sygdomme	Lymfoproliferative sygdomme Myeloproliferative sygdomme Karcinomer
Hypersensitivetsreaktioner	Lægemidler

Tabel 16.  
*Primær vasculitis.*

<b>Vasculitis i store kar</b>	
Kæmpecellearteritis	Granulomatøs arteritis i aorta og dens store grene med prædilektionssted i de ekstrakranielle grene af a. carotis. Involverer ofte a. temporalis. Optræder hyppigt hos personer over 50 år og er ofte associeret med polymyalgia rheumatica.
Takayusus arteritis	Granulomatøs inflammation i aorta og dens store grene. Diagnosticeres hyppigst hos personer under 50 år.
<b>Vasculitis i mellemstore kar</b>	
Polyarteritis nodosa	Nekrotiserende inflammation af små eller mellemstore arterier uden glomerulonephritis eller vasculitis i arterioler, kapillærer eller venoler.
Kawasakis sygdom	Arteritis involverende store, mellemstore og små arterier og associeret med mukokutan lymfeknudesyndrom. Koronararterier er ofte involveret. Aorta og vener kan være medinvolveret. Optræder sædvanligvis hos børn.
<b>Vasculitis i små kar</b>	
Wegeners granulomatose	Granulomatøs inflammation involverende respirationssystemet og nekrotiserende vasculitis i små til mellemstore kar (dvs. kapillærer, venoler, arterioler og arterier). Nekrotiserende glomerulonephritis forekommer almindeligt.
Churg-Strauss' syndrom	Eosinofil, granulomatøs inflammation involverende respirationssystemet og nekrotiserende vasculitis i små til mellemstore kar. Associeret til asthma og eosinofili.
Mikroskopisk polyangiitis	Nekrotiserende vasculitis, med få eller ingen immunaflejninger, i små kar (i.e. kapillærer, venoler eller arterioler). Nekrotiserende arteritis i små og mellemstore arterier kan være til stede. Nekrotiserende glomerulonephritis er meget almindelig. Pulmonal capillaritis ses ofte.
Henoch-Schönleins purpura	Vasculitis med IgA-dominerede immunaflejninger i små kar (i.e. kapillærer, venoler eller arterioler). Involverer typisk huden, gastrointestinalkanal og glomeruli og er associeret med artralgi eller arthrit.
Essentiell kryoglobulinæmisk vasculitis	Vasculitis med kryoglobulinaflejninger i små kar (i.e. kapillærer, venoler og arterioler) og associeret med kryoglobuliner i serum. Hud og glomeruli er ofte involveret.
Kutan leukocytoklastisk angiitis	Isoleret kutan leukocytoklastisk angiitis uden systemisk vasculitis eller glomerulonephritis

sentligste *primære vasculitissygdomme* (Tabel 16). Denne nomenklatur opfylder kravet om enkelhed og overskuelighed. Prisen er, at diagnoserne i høj grad kommer til at hvile på bi-optisk demonstration af vasculitis, tilstedeværelsen af immun-komplekser i karrene eller forekomsten af granulomatøs inflammation, hvilket i praksis ofte medfører problemer.

Det fremgår, at størrelsen af de inflammærede kar indgår som en væsentlig faktor. Ved store kar forstås aorta og de største grene herfra. Ved små kar forstås arterioler, kapillærer og venoler. Affektion af nyrenes glomeruli henregnes således til småkarvasculitis. Ved mellemstore kar forstås arterier, som ligger mellem de to ovennævnte typer af kar (Fig. 2).

### Vasculitis i store kar

*Takayusus arteritis* er en granulomatøs inflammation af karvæggen, som fortrinsvis forekommer hos yngre kvinder. Sygdommen er sjælden i Danmark. Debutsymptomerne er ofte uspecifikke i form af træthed, non-infektøs feber og vægttab. Symptomer på iskæmi optræder senere i forløbet, fortrinsvis i overekstremiteterne i form af funktionsrela-

terede smerter. De karakteristiske objektive fund er svage eller ikke palpable perifere pulse, især i aa. radiales, nedsat eller forskelligt blodtryk på armene og stenosemislyde over fx karotider og aorta abdominalis. Arteriografi viser fokale stenoser, fortrinsvis lokaliseret til arcus aortae og arterierne til hals og overekstremiteter. Også Doppler-undersøgelse, CT eller MR med angiosekvenser kan anvendes.

*Kæmpecellearteritis* er en granulomatøs arteritis af aorta og dens større grene med prædilektion for de ekstrakranielle grene af arteria carotis. Arteria temporalis er ofte involveret. Sygdommen optræder næsten altid hos patienter, som er ældre end 50 år.

Mistanke om kæmpecellearteritis fås ved optræden af tindingehovedpine, tyggeclaudicatio, almensymptomer og smerter i den proksimale ekstremitetsmuskulatur. Ved den objektive undersøgelse kan der være hævelse og/eller ophevet pulsation i arteria temporalis. Diagnosen stilles ved arteria temporalisbiopsi. Da sygdommen kan medføre blindhed eller andre iskæmisymptomer, er det væsentligt at påbegynde behandling alene på den kliniske mistanke.

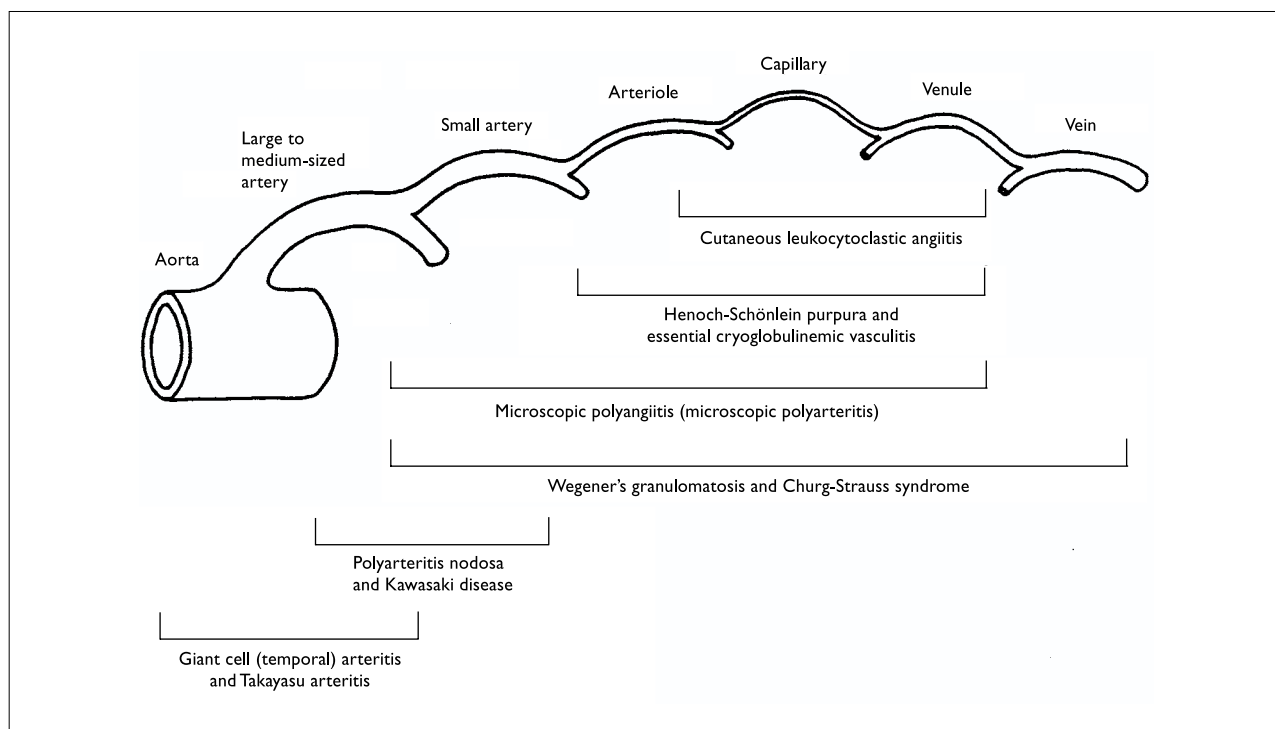


Fig. 2. Schematic representation of preferred sites of vascular involvement by selected vasculitides. (fra Jennette JC et al, med tilladelse fra forlaget Lipincott Raven).

*Polymyalgia rheumatica* knytter sig tæt til kæmpecellearteritis. Symptomerne er smerter, ømhed og stivhed lokaliseret til muskulaturen i nakke, skuldre, overarme, glutealregioner og femora. Hos enkelte patienter manifesterer sygdommen sig som langvarig feber af ukendt årsag, hurtigt udviklet demens eller seronegativ polyarthritis.

Kæmpecellearteritis og *polymyalgia rheumatica* anses af mange for to forskellige kliniske manifestationer af den samme sygdom. Holdepunkterne herfor er, at disse to kliniske syndromer:

- Begge forekommer hos ældre (over 50 år, langt de fleste patienter er dog over 65 år).
- Hyppigt forekommer samtidig hos det enkelte individ.
- Praktisk taget altid er ledsaget af almensymptomer i form af væggtab, anæmi og forhøjede fasereaktanter.
- Udviser hurtigt respons på behandling med glukokortikoider.
- Begge kan frembyde granulomatøs vasculitis i a. temporalis: 60-80% ved kæmpecellearteritis, 15-20% ved *polymyalgi*.

#### Retningslinier for arteria temporalis-biopsi

Biopsi bør foretages hurtigst muligt, når der er mistanke om kæmpecellearteritis, idet prednisolonbehandling medfører hurtig regression af histologiske forandringer, således at biopsi i praksis er værdiløs efter en, højst to ugers behandling. Der bør udtages mindst 1 cm af arterien og udføres seriesnit, idet forandringerne er segmentære. Ved ensidige symptomer udføres biopsien fra den symptomgivende side. Såfremt den første biopsi er negativ, og der stadig er mis-

tanke om kæmpecellearteritis, er det undertiden muligt at stille en histologisk diagnose ved kontralateral biopsi. Kun hos 15-20% af patienter med *polymyalgia rheumatica* kan der påvises vasculitisforandringer i a. temporalis, hvorfor mange mener, at biopsi ikke er indiceret. Imidlertid vil et positivt resultat af a. temporalis-biopsi sikre diagnosen og dermed et optimalt grundlag for den efterfølgende behandling, samtidig med at patienten skånes for en ofte belastende diagnostisk udredning for andre årsager til myalgier og almensymptomer.

#### Vasculitis i mellemstore kar

*Kawasakis sygdom* er en vasculitisform, der helt overvejende findes hos børn, hvor koronar arteritis er et kardinalt kendetegn. Patienterne har ofte lymfeglandelsvulst og mukokutane manifestationer. Sygdommen er meget sjælden i Danmark.

*Polyarteritis nodosa* er efter Chapel Hill-nomenklaturen reduceret til alene at omfatte vasculitis i mellemstore og små arterier uden glomerulonephritis eller småkarvasculitis. Det diskuteres fortsat, om denne afgrænsning af sygdommen er rimelig. Under alle omstændigheder er det fastslået, at *polyarteritis nodosa* er en meget sjælden sygdom, hvis den defineres på denne måde. *Polyarteritis nodosa* er en akut eller subakut sygdom, der kendetegnes ved non-infektøs feber, dårlig almentilstand, perifer neuropati, artralgi, myalgier, abdominalsmerter og akut myokardieiskæmi, samt ved tilstedeværelse af renale infarkter, hypertension og nyreinsufficiens. Diagnosen stilles ved biopsi fra afficeret organ. Visceral arteriografi med påvisning af mikroaneurismer er

vejledende for diagnosen. Hepatitis B-associeret vasculitis har fælles træk med polyarteritis nodosa, men henregnes til de sekundære vaskulitter.

### Vasculitis i små kar

Disse omfatter seks vasculitissygdomme, hvoraf *Wegeners granulomatose*, *Churg-Strauss syndrom* og *mikroskopisk polyangiitis* alle er karakteriseret ved hyppig forekomst af anti-neutrofil cytoplasmatiske autoantistoffer (ANCA), som dog ikke indgår i nomenklaturen. De ANCA-associerede vaskulitter adskilles indbyrdes på basis af tilstedeværelse eller fravær af granulomatøs inflammation i luftvejene og eosinofili. *Henoch-Schönleins purpura* er karakteriseret ved immun-komplekser i karvæggen, som overvejende indeholder IgA, medens der ved *essentiell kryoglobulinæmisk vasculitis* i karvæggen findes kryoglobuliner af IgG- og IgM-klasse. *Kutan leukocytoklastisk angiitis* er karakteriseret ved alene at være lokaliseret til huden og overvejende at involvere de postkapillære venoler.

*Wegeners granulomatose* kendetegnes ved granulomatøs inflammation i lunger og øvre luftveje samt ofte ved nekrotiserende glomerulonephritis. Diagnosen forudsætter optimalt bioptisk påvisning af granulomer i øvre eller nedre luftveje. Selv gentagne biopsiforsøg giver i praksis kun sjældent diagnostiske oplysninger, og diagnosen må ofte, efter udelukkelse af kronisk infektion og neoplasie, stilles på kliniske fund som kronisk sinusitis/otitis, tegn på brusk- eller knogledestruktion (saddelnæse/septumperforation) eller rundinfiltrater i lungerne. Undersøgelse af urinen vil ved nyreinvolvering vise proteinuri, hæmaturi eller forekomst af kornede cylindre. Ved nyrebiopsi er det klassiske fund fokal, nekrotiserende glomerulonephritis med halvmåner. Ofte findes tegn på involvering af perifere nerver, hud, muskulatur og led. Vedrørende ANCA: se afsnittet om immunologiske markører.

*Churg-Strauss' syndrom* udvikles praktisk taget altid hos patienter med præeksisterende asthma. Sygdommen kendetegnes ved eosinofil, granulomatøs inflammation i respirationssystemet, ledsaget af udtalt blodeosinofili. Der er tillige hyppigt hudlæsioner i form af palpabel purpura samt neuropati, oftest i form af mononeuritis multiplex. Sygdommen er sjælden.

*Mikroskopisk polyangiitis* adskilles fra de to andre ANCA-associerede vaskulitter ved fravær af granulomer i luftvejene og manglende eosinofili, men ved hyppig forekomst af nekrotiserende glomerulonephritis eller capillaritis i lungerne. Sidstnævnte giver anledning til hæmoptyse og flygtige lungeinfiltrater. Endvidere findes der hyppigt tegn på småkarvasculitis i huden, oftest i form af palpabel purpura. Ligesom ved de andre småkarvaskulitter er der ofte affektion af perifere nerver, muskulatur og led.

*Henoch-Schönleins purpura* optræder oftest hos børn. Formelt forudsætter diagnosen påvisning af overvejende IgA i karrene ved biopsi, men sygdomsbilledet vil ofte være så ka-

rakteristisk, at diagnosen kan stilles alene på de kliniske fund: palpabel purpura i huden, arthritis, gastrointestinale symptomer i form af smerter og evt. tarmløbning samt nyreinvolvering i form af glomerulonephritis. Mens prognosen i almindelighed er god hos børn, er forløbet undertiden langvarigt og alvorligt hos voksne.

*Essentiell kryoglobulinæmisk vasculitis*, som hyppigst giver symptomer fra huden, er i de senere år påvist oftest at være sekundær til kronisk hepatitis C-viræmi med blandet kryoglobulin i blodet. Sygdomsbilledet kan også ses som led i sekundære vaskulitter fx ved Sjögrens syndrom eller myeloproliferative sygdomme. Det er således tvivlsomt, om diagnosen essentiell kryoglobulinæmisk vasculitis bør opretholdes som en selvstændig diagnostisk enhed inden for de primære vaskulitter.

*Kutan leukocytoklastisk angiitis* er i de fleste tilfælde idiopatisk, men optræder også ved sekundære vaskulitter og som led i de primære småkarvaskulitter. Det er således væsentligt ved optræden af kutan leukocytoklastisk angiitis at afgøre, om sygdommen alene er lokaliseret til huden, eller om der er tegn til mere udbredt vasculitis fx i nyrer, lunger, perifere nervesystem, gastrointestinkanalen eller led og muskler. Kutan leukocytoklastisk angiitis giver oftest anledning til palpabel purpura, men kan også vise sig i form af sårdannelse, livedo reticularis eller kronisk urticaria.

### Behandlingsmæssige og prognostiske aspekter

Selv om klassifikationen af vaskulitter frembyder problemer, er det af væsentlig betydning at nå til en så præcis diagnose og et så pålideligt skøn over sygdommens udbredelse og aktivitet som muligt, før der tages stilling til behandling.

Ved *sekundære vaskulitter* behandles primærsygdommen efter sædvanlige retningslinier og hvis vasculitiskomponenten er udbredt og aktiv, anvendes glukokortikoider i høj dosering, indtil vaskulitten er under kontrol, evt. suppleret med et cytostatikum.

Ved *primære vaskulitter* tilrettelægges behandlingen på grundlag af diagnose, sygdommens udbredelse og sværhedsgrad.

Ved mistanke om kranial kæmpecellearteritis indicerer risikoen for pludselig blindhed eller anden alvorlig organskæmi, at der straks iværksættes glukokortikoidbehandling.

Ved polyarteritis nodosa og de ANCA-associerede småkarvaskulitter er risikoen for iskæmisk organskade stor, når der er tale om udbredt, aktiv sygdom, og behandlingen er derfor intensiv med glukokortikoider, evt. i form af intravenøs bolusbehandling i tre dage efterfulgt af peroral behandling i aftagende doser. Desuden gives cyklophosphamid, enten peroralt (1,5-2 mg/kg/døgn) eller i form af intermitterende, intravenøs bolusterapi (standarddosis 500 mg/m<sup>2</sup> legemsoverflade). Varigheden af behandlingen og andre behandlingsregimer er for tiden under intensiv udforskning.

Henoch-Schönleins purpura og essentiell kryoglobulinæmisk vasculitis forløber sædvanligvis mere godartet, hvorfor behandlingen i højere grad kan individualiseres.

Kutan leukocytoklastisk angitis forekommer i mange sværhedsgrader. Lettere tilfælde kan behandles med NSAID-præparater alene, medens sværere tilfælde må behandles med glukokortikoider.

#### Litteratur

- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 187-92.
- Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1512-23.
- Rasmussen N. Consensus therapeutic regimens for ANCA-associated systemic vasculitis. The European Community Systemic Vasculitis Study Group. *Lancet* 1997; 349: 1029-30.

## PARAKLINISKE UNDERSØGELSER

### Akutte fasereaktanter

Ved akutte fasereaktanter forstås proteiner, hvis plasmakonzentration stiger med mere end 25% efter en inflammatorisk stimulus. De akutte faseproteiner inddeles i tre grupper, hvis koncentration i plasma kan stige henholdsvis op til  $\times 1,5$ ,  $\times 2-4$  og  $\times 1.000$  over deres respektive normale koncentrationer i plasma. Eksempler på akutte faseproteiner tilhørende de tre grupper er anført i **Tabel 17**.

De akutte faseproteiner adskiller sig desuden indbyrdes ved at udvise forskellige tidsmæssige forløb efter en inflammatorisk stimulus. Koncentrationen af enkelte plasmaproteiner falder under stigende inflammatorisk aktivitet, fx albumin og transferrin.

Akutte faseproteiner syntetiseres i leveren. Produktionen stimuleres af proinflammatoriske cytokiner, især IL-6 og TNF- $\alpha$ , der frigøres til den systemiske cirkulation fra det inflammatoriske focus. Den præcise patofysiologiske betydning af de akutte faseproteiner er ikke afklaret, men det antages, at de har en inflammationsmodulerende effekt ved at påvirke proteolytisk enzymaktivitet (fx  $\alpha$ -1-antitrypsin), koagulationskaskaden (fibrinogen) og transport af matrix- og cellederiverede nedbrydningsprodukter (haptoglobin, coeruloplasmin).

Akutte faseproteiner anvendes klinisk til vurdering af sygdomsaktivitet og respons på behandling. Enkeltmåling af akutte fasereaktanter ved kroniske inflammatoriske sygdomme er af begrænset værdi, idet de alene repræsenterer graden af inflammatorisk aktivitet på prøvetagningstidspunktet. Et mere pålideligt skøn over sygdomsaktivitet og forløb kan opnås ved sekventielle målinger. På grund af høj sensitivitet og amplitude er CRP i dag den foretrukne akutte fasereaktant i reumatologisk praksis.

Tabel 17. Inddeling af akutte faseproteiner.

Koncentrationsstigning ca. $\times 1,5$	Coeruloplasmin Komplement C3
Koncentrationsstigning $\times 2-4$	$\alpha$ -1-antitrypsin $\alpha$ -1-kymotrypsin Haptoglobin Fibrinogen Orosomucoid
Koncentrationsstigning $\times 100-1.000$	C-reaktivt protein (CRP) S-amyloid A (SAA)

Sænkingsreaktionen er et indirekte mål for *det akutte faserespons*. Det er derfor væsentligt at være opmærksom på, at den tillige kan afspejle *polyklonal hypergammaglobulinæmi, M-komponent i serum og nedsat hæmatokrit*. Sænkingsreaktionen er en let, følsom og billig, men uspecifik markør for et bredt spektrum af sygdomme, herunder inflammatoriske reumatiske sygdomme. Sænkingsreaktionen er således især anvendelig til screeningsformål, mens akutte fasereaktanter, herunder CRP, er velegnede til monitorering af inflammatorisk aktivitet.

#### Litteratur

- Emery P, Luqmani R. The validity of surrogate markers in rheumatic disease. *Br J Rheumatol* 1993; 32 (suppl 3): 3-8.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-54.

### Immunologiske markører

Ved de reumatiske sygdomme er den kliniske undersøgelse – baseret på en omhyggelig anamnese og objektiv undersøgelse – det vigtigste instrument til at stille en diagnose. Påvisning af forskellige typer af autoantistoffer kan bidrage til at styrke eller svække sandsynligheden for en given diagnose, men har sjældent selvstændig diagnostisk betydning. Relevant tolkning af såvel positive som negative svar kræver viden om de pågældende sygdomme og viden om de enkelte analysers diagnostiske formåen. Ved ordination af en analyse bør man have en specifik diagnose i tankerne og samtidig have gjort sig klart, hvilken konsekvens både et positivt og et negativt svar vil have i relation til det foreliggende sygdomsbillede. Anvendelse af et bredt panel af analyser på bred indikation i forbindelse med uspecifikke/uaflærede sygdomsbilleder («reumaprøver», «reumascreening») må frarådes: det er dels kostbart og dels uhensigtsmæssigt, bl.a. fordi den diagnostiske specificitet af en test svækkes (sandsynligheden for falsk positive øges), når analysen anvendes på uselektede patienter, hvor a priori sandsynligheden for diagnosen er lille.

#### Reumafaktorer

Reumafaktorer (RF) er antistoffer rettet mod Fc-delen af immunoglobuliner (Ig) og forekommer inden for alle Ig-klasser. Størst klinisk betydning har IgM-RF. Den indgår som et af de syv kriterier til klassifikation af RA. Indikation for prøven er mistanke om RA, dvs. testen har relevans hos en patient med længerevarende polyarthritis. Et positivt resultat har betydning i differentialdiagnosen mellem RA og andre kroniske polyartritter, herunder psoriatisk artrit, Mb. Bechterew, enteropatisk artrit og reaktiv artrit, som alle er reumafaktor-negative. Et år efter sygdomsdebut forekommer RF hos op til 85% af patienter med RA. Specificiteten af testen er lav, idet RF også forekommer ved en række inflammatoriske bindevævs sygdomme, især SS (60-90%), SLE (30%), MCTD (75%) samt med vekslende hyppighed ved nogle ikke-reumatiske tilstande, såsom bakteriel endocarditis, kronisk hepatitis, primær biliær cirrose, lungefibrose, tuberkulose og andre kroniske infektioner. Positiv test for RF ses hos 3-5% af normalbefolkningen, og hyppigheden stiger med alderen (10-15% >60 år). Dette betyder, at kun ca. 20-25% af personer med

Tabel 18. *Auto-antistoffer mod cellekerne- og cytoplasmabestanddele.*

IIF-mønster ved ANA	Ved klinisk mistanke om	Supplerende test	Hyppighed af			
			positiv test (%)	specificitet*)	sygdom	
<i>Homogen, perifer kernefarvning</i>	SLE	<i>Anti-dsDNA</i>	70-80	høj	SLE	
	SSc	<i>Anti-Scl-70</i>	15	høj	SSc (diffus)	
	Med. LE	<i>Anti-histon</i>	80	moderat	Med. LE	
<i>Plettet kernefarvning</i>	Sjögren, SLE	<i>Anti-SSA/SSB</i>	<i>Anti-SSA</i>	50	moderat	Sjögren
				30	lav	SLE
		<i>Anti-SSB</i>	40	moderat	Sjögren	
	MCTD, SLE	<i>Anti-ENA</i>	<i>Anti-Sm</i>	20	lav	SLE
			<i>Anti-nRNP</i>	15	høj	SLE
			100	moderat	MCTD	
<i>Centromer</i>	SSc		40	høj	SSc (begrænset)	
<i>Nukleole</i>	SSc		15	moderat	SSc	
<i>Cytoplasma</i>	Polymyositis	<i>Anti-Jo-1</i>	20	høj	PM	
	SLE	<i>Anti-rRNP</i>	10	høj	SLE	

\*) Høj: >90%; moderat: 50-90%; lav: <50%.

positiv test har RA. Hyppigheden af falsk positive resultater stiger med stigende anvendelse af testen. Reumafaktorkoncentrationen kan ikke anvendes som mål for sygdomsaktivitet.

#### *Anti-nukleære antistoffer*

Anti-nukleære antistoffer (ANA) er antistoffer rettet mod cellens kernebestanddele. Som screeningsmetode til påvisning af ANA anvendes indirekte immunfluorescens (IIF) på HEP 2-celler, en human larynxkarcinomcellelinie. Ved bedømmelse af immunfluorescensens morfologi kan der differentieres mellem specificiteten af de antinukleære antistoffer (Tabel 18). Svaret angives både semikvantitativt (0-+++ eller som en titer) og kvalitativt med angivelse af fluorescensmønstret (homogen/perifer, plettet, nukleole, centromer m.fl.). En del af antigenerne er identificeret, og de oprensede antigener kan anvendes i mere specifikke testsystemer til påvisning og kvantitering af fx anti-dobbelstrenget DNA, anti-SSA/SSB, anti-histoner, anti-Scl-70, anti-RNP og anti-Sm.

Bestemmelse af ANA har først og fremmest betydning ved *klinisk* mistanke om en af de generaliserede bindevævsygdomme: systemisk lupus erythematosus, systemisk sklerodermi, Sjögrens syndrom, *mixed connective tissue disease* og polymyositis/dermatomyositis.

Ved SLE er ANA positiv hos 95%, og hyppigst er der tale om homogen/perifer kernefarvning. Positiv test for ANA indgår som et af kriterierne for klassifikation af SLE (Tabel 10). Testen har imidlertid meget lav specificitet for SLE, idet ANA tillige forekommer med vekslende hyppighed ved andre reumatiske sygdomme (SS 75-80%, Ssc 60-80%, MCTD 100%, RA 15-30%) og nogle ikke-reumatiske sygdomme. Ved negativ ANA kan diagnosen SLE med meget stor sandsynlighed udelukkes. ANA forekommer ligeledes hos raske personer, men sædvanligvis i lave titere. Dette betyder, at et positivt svar kun kan tillægges diagnostisk værdi hos patienter med andre tegn på bindevævsygdom. ANA-titren kan ikke anvendes som markør for sygdomsaktiviteten.

*Anti-dsDNA* giver anledning til homogen, perifer kernefarvning ved ANA screening og forekommer hos 70-80% med

SLE, ofte i høje titere. Specificiteten for diagnosen SLE er høj (>90%). Titeren varierer ofte med sygdomsaktivitet, specielt ved lupusnephritis. Undersøgelse for enkeltstrenget DNA er obsolet. Ved SLE kan forekomme en lang række andre kerneantistoffer (Tabel 18).

*Anti-ENA* er betegnelsen for antistoffer mod ekstraherbare, nukleære antigener. Indikationen for undersøgelsen er mistanke om SLE eller MCTD samt forekomst af plettet kernefarvning ved ANA-screening. Anti-ENA differentierer i to, nemlig *anti-Sm* (Smith) som næsten kun forekommer hos patienter med SLE (specificitet >95%) men med lav sensitivitet (15-30%) og *anti-U1-RNP*, et antistof mod nukleært ribonukleoprotein (nRNP), som indgår i kriterierne for MCTD. Andre typer af anti-nRNP-antistoffer forekommer ved flere af bindevævsygdommene.

Ved systemisk sklerodermi forekommer tre typer af antistoffer, *anti-Scl-70*, rettet mod topoisomerase I, *anti-centromer*, rettet mod kernens kinetokor og *anti-nukleole*-antistoffer, rettet mod flere forskellige RNA-polymeraser. Antistofferne har ikke selvstændig diagnostisk betydning, idet diagnosen alene stilles ud fra kliniske fund, men antistofferne er associeret til forskellige kliniske subtyper og prognose af sygdommen.

Det cytoplasmatiske antistof *anti-Jo-1* kan oftest erkendes ved fluorescensmønstret på HEP-2-celler. Betydningen af dette og andre myositis-associerede antistoffer er omtalt i afsnittet om PM/DM.

#### *Anti-fosfolipidantistoffer*

Anti-fosfolipidantistoffer (APLa) er antistoffer rettet mod fosfolipider i cellemembraner. Det har i mange år været kendt at *Wasserman-reaktionen* (WR) kan give anledning til falsk positive svar hos patienter med SLE. Dette skyldes forekomst af antistoffer mod fosfolipider. Antigenet i denne reaktion er cardiolipin og anvendes nu i ELISA-teknikker til påvisning af *anti-cardiolipin* (aCL)-antistoffer. Disse antistoffer har stor interesse, idet de er associeret til øget risiko for arterielle og venøse tromboser, trombocytopeni, abortus habitus og intrauterin fosterdød (anti-fosfolipidantistof-syndrom, APS).

Syndromet ses hos mange SLE-patienter (sekundært APS) men forekommer også hos patienter uden SLE (primært APS). Paraklinisk kan forekomst af APLa give anledning til spontan forlængelse af APTT (aktiveret partial tromboplastintid) som udtryk for tilstedeværelse af *lupus antikoagulan* (LA), et uheldigt udtryk, idet LA dels forekommer hos andre end lupuspatienter, dels er forbundet med øget trombosetendens og ikke blødning, som navnet antyder. Positiv test for APLa er ved den seneste revision indarbejdet i kriterierne for klassifikation af SLE. Nyere undersøgelser har vist, at APLa associeret til APS hyppigst er rettet mod  $\beta_2$ -glykoprotein 1 ( $\beta_2$ -GP1), som er stærkt bundet til fosfolipider. Endvidere kan antistoffer mod protrombin og andre komponenter i koagulationssystemet medføre forlænget APTT og risiko for trombober. Udredning for tromboemboliske tilstande/tromboberisiko ved SLE ved konventionelle APLa-assays, som overvejende bestemmer antistoffer rettet mod  $\beta_2$ -GP1 og/eller cardiolipin, forventes forbedret ved etablering af rutineanalyser, der er specifikke for anti- $\beta_2$ -GP1 og for anti-protrombin-antistoffer.

#### *Anti-neutrofil cytoplasmaantistoffer*

Anti-neutrofil cytoplasmaantistoffer (ANCA) er antistoffer mod proteiner i cytoplasmaet af den neutrofile granulocyt. Som screeningsmetode anvendes IIF, hvor fluorescensmønstret giver anledning til inddeling i *c-ANCA*, dvs. diffus cytoplasmatisk farvning, og *p-ANCA*, dvs. perinukleær farvning. *c-ANCA* skyldes antistoffer mod *proteinase-3*, der kan måles med ELISA-teknik. Anti-Pr3-antistoffer forekommer hos over 90% af patienter med Wegeners granulomatose, varierer ofte med sygdomsaktivitet, men har lavere specificitet end tidligere antaget. *p-ANCA* kan skyldes antistoffer mod flere forskellige proteiner såsom myeloperoxidase (MPO), laktoferrin og elastase. Anti-MPO, der kan måles specifikt, forekommer især hos patienter med mikroskopisk polyangiitis, og Churg-Strauss' syndrom, men også ved andre vasculitis-sygdomme.

#### *Litteratur*

- Tan EM. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol* 1989; 44: 93-151.
- Schiøttz-Christensen B, Høier-Madsen M, Langeland B, Wiik A, Grønnet N. Reumafaktor-IgM-analyse på danske laboratorier. *Ugeskr Læger* 1993; 155: 624-7.
- Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993-7.
- Mackworth-Young C. Antiphospholipid (Hughes') syndrome. A treatable cause of recurrent pregnancy loss. *BMJ* 1997; 314: 244.
- Roubey RA. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1444-54.
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-11.

#### **Vævsbiopsier**

En vellykket biopsi udtaget fra et organ eller væv, der er sæde for aktiv sygdom, vil ofte kunne bidrage væsentligt til diagnosen.

#### *Arteria temporalis*

*Indikation:* Mistanke om arteritis temporalis.

*Procedure:* Valg af side afhænger af symptomer og palpationsfund. Biopsien bør være mindst 1 cm lang, og der bør udføres seriesnit. Retningslinier for a. temporalisbiopsi er omtalt i afsnittet om vasculitis.

#### *Hud*

*Indikation:* Kutane manifestationer ved fx vasculitis, SLE og artritter.

*Procedure:* Stansebiopsi. Konventionel histologisk teknik, ofte suppleret med immun-fluorescensundersøgelse (fx SLE og vaskulitter).

#### *Lunger*

*Indikation:* Mistanke om lungeinvolvering ved vasculitissygdomme og artritter. Differentialdiagnostisk over for maligne rundinfiltrater.

*Procedure:* Transbronkial eller transtorakal biopsi, evt. åben lungebiopsi. Konventionel histologisk undersøgelse.

#### *Muskulatur*

*Indikation:* Mistanke om inflammatorisk myopati. Undertiden »blind muskelbiopsi« ved mistanke om nekrotiserende vasculitis.

*Procedure:* Emg-fund kan være vejledende for valg af biopsi-sted, men biopsien må ikke omfatte muskulatur, hvori elektroden har været placeret. Biopsien tages oftest fra m. vastus lateralis eller overarm. Teknik og præparation bør være aftalt med patolog. Konventionel histologi + specialfarvninger for type 1- og 2-fibre, evt. tillige lymfocytmarkører. Elektronmikroskopi ved mistanke om bl.a. inklusionslegememyositis.

#### *Perifer nerve*

*Indikation:* Mistanke om mononeuritis multiplex, fx som led i vasculitissygdom.

*Procedure:* Oftest fra nervus suralis, evt. vejledt af nerveledningsundersøgelse. Indgrebet medfører i reglen hyp- eller anæstesi i planta pedis.

#### *Nyre*

*Indikation:* Mistanke om nyreinvolvering ved vasculitissygdomme, SLE og amyloidose.

*Procedure:* Ultralydvejledt biopsi. Konventionel histologisk undersøgelse og immunfluorescensundersøgelse med henblik på aflejring af immunoglobuliner og komplement.

#### *Rectum*

*Indikation:* Mistanke om amyloidose og nekrotiserende vasculitis.

*Procedure:* Biopsitagning via rektoskop 5 cm oppe fra rektums bagvæg. Konventionel histologisk undersøgelse og evt. farvning for amyloid.

**Spytkirtler**

*Indikation:* Mistanke om Sjögrens syndrom.

*Procedure:* Læbebiopsi hos patienter med nedsat spytkirteproduktion. Konventionel histologisk undersøgelse.

**Øvre luftveje**

*Indikation:* Mistanke om Wegeners granulomatose.

*Procedure:* Biopsier fra fokale processer i bihuler er bedst egnede. Konventionel histologisk undersøgelse.

**Arteriografi**

Selektiv abdominal arteriografi med fremstilling af a. renalis, a. mesenterica superior og inferior samt a. hepatica via kateterisering af a. femoralis er en vigtig undersøgelse ved udredning for polyarteritis nodosa. Påvisning af mikroaneurismer i et eller flere af de nævnte karområder bidrager væsentligt til diagnosen ved denne sygdom.

**MEDIKAMENTEL BEHANDLING AF INFLAMMATORISKE REUMATISKE SYGDOMME**

Farmaka inden for følgende kategorier er til rådighed ved behandling af inflammatoriske reumatiske sygdomme:

- Analgetika. Perifert og centralt virkende.
- Non-steroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID)
- Langsomt virkende antireumatika (*Slow Acting Antirheumatic Drugs*, SAARD, *Disease Modifying Antirheumatic Drugs*, DMARD).  
Denne gruppe omfatter sulfasalazin, malariamidler, aurothiomalat, penicillamin, methotrexat, leflunomid, azathioprin, cyklofosfamid og ciclosporin.
- Glukokortikoider. Systemisk og lokal anvendelse.
- Nye antiinflammatoriske stoffer (bioteknologiske farmaka).
- Midler mod arthritus urica.

**Simple analgetika**

Gruppen omfatter paracetamol, codein, tramadol og dextropropoxyphen.

**Indikation**

- Primær behandling af muskel- og ledsmerter på grundlag af degenerative ledforandringer og bløddelsreumatisme.
- Supplerende behandling ved utilstrækkelig analgetisk effekt af NSAID-præparater i antiinflammatorisk dosering.

**Anvendelse**

- Initialt paracetamol 1 g ved behov. Om nødvendigt fast dosering, højst 1 g × 4/døgn.
- Ved refraktære smerter kombineres med tramadol, codein eller dextropropoxyphen i fast dosering.

**Bemærkninger**

- I de rekommanderede doser er disse farmaka vidtgående bivirkningsfrie og atoksiske.
- Paracetamol er førstestvalgspræparat.

- Behovet for fast dosering skal vurderes fortløbende.
- Ved kroniske smerter er supplerende behandling med antidepressiva i analgetisk dosering undertiden nyttig.

**Non-steroid antiinflammatoriske farmaka (NSAID)**

Gruppen omfatter et stort antal kemisk delvist beslægtede præparater med en hurtigt indsættende analgetisk, antiinflammatorisk, trombocyttaggregationshæmmende og antipyretisk effekt. Virkningen beror overvejende på hæmning af enzymet cyklooxygenase (COX) og dermed dannelsen af prostaglandiner, prostacyclin og tromboxaner. Der findes (mindst) to isoformer af COX-enzymet, COX-1 og COX-2. COX-1 er et *konstitutivt* enzym, der bl.a. findes i ventrikelslimhinde, nyrevæv og trombocytter og regulerer dannelsen af prostaglandiner, der har betydning for mucosabeskyttelse i ventriklen og nyrenes gennemblødning. COX-2 er et *inducerbart* enzym, der dannes som respons på inflammatoriske stimuli i makrofager, endotel- og synovialceller, og som antages at være ansvarligt for dannelse af proinflammatoriske prostaglandinmetabolitter. Der har i de senere år været stor interesse for at udvikle NSAID-præparater, der især hæmmer COX-2-enzymet, idet det antages at en mere selektiv hæmning af COX-2 vil medføre en bevaret antiinflammatorisk virkning, men færre gastrointestinale og renale bivirkninger, samt mindre trombocyttaggregationshæmning.

**Indikation**

Ledsygdomme hvor der er inflammationsbetingede symptomer og fund (ledsmerter og -stivhed, bløddelshævelse eller ledansamling).

**Anvendelse**

- Anvend lav initialdosis med gradvis dosisøgning til ønsket effekt. Undlad høje doser NSAID i længere tid, idet risikoen for gastrointestinale bivirkninger øges betydeligt, medens den kliniske effekt kun øges marginalt.
- Akut krystalsynovitis behandles dog bedst med de anbefalede maksimumdoser i kort tid.
- Risikofaktorer for gastrointestinale komplikationer omfatter: høj patientalder, tidligere ulcussygdom, tidligere eller aktuelle gastrointestinale gener ved NSAID-behandling, samtidig behandling med glukokortikoider eller peroral AK-behandling eller kombination af flere NSAID-præparater.
- Fuld antiinflammatorisk effekt opnås først efter 2-3 ugers behandling i optimal dosering.
- Der kan ikke påvises klinisk relevante forskelle i virkningen af de forskellige NSAID-præparater. Imidlertid kan der være intraindividuel variation, hvorfor skift til et præparat af en anden stofgruppe kan forsøges hos den enkelte patient. Selvom præparaternes bivirkningsprofil stort set er ens, kan også bivirkningsmønstret variere fra patient til patient. Risikoen for gastrointestinal komplikation synes at være mindst for ibuprofen, etodolac og de nye, selektive COX-2-hæmmere som rofecoxib og celecoxib.
- Anvendelse af suppositorier, *prodrugs*, enterosoluble eller *slow release*-præparater eliminerer ikke risikoen for gastrointestinale bivirkninger.

- Den analgetiske effekt af NSAID ved osteoartrose overstiger ofte ikke, hvad der kan opnås ved svage analgetika, fx paracetamol, dextropropoxyphen, codein eller tramadol.

*Bemærkninger vedrørende NSAID-behandling af risikogrupper og særlige patientkategorier (i øvrigt henvises til Lægemiddelkataloget)*

*Ældre*

- Øget risiko for gastropati, nyrefunktionsnedsættelse, CNS-bivirkninger og lægemiddelinteraktioner.

*Hjerteinsufficiens, nefropati og hypertensio arterialis*

- Øget tendens til hjerteinkompensation, nyrefunktionsnedsættelse og BT-stigning.
- Samtidig anvendelse af ACE-hæmmere kan medføre nedsat renal perfusion.
- Anvendelse af selektive COX-2-hæmmere og sulindac, der omdannes til inaktiv metabolit i nyrerne, kan muligvis reducere risikoen for nyrepåvirkning.

*Asthma bronchiale*

- Krydsreaktivitet mellem acetylsalicylsyre og NSAID ved acetylsalicylsyre-hypersensitivitet. NSAID er ikke generelt kontraindiceret ved asthma bronchiale.

*Antikoagulationsbehandling*

- NSAID øger effekten af vitamin-K-antagonister. NSAID-behandling er kontraindiceret ved trombocytopeni. De mere COX-2-selektive præparater har mindre trombocyt-aggregationshæmmende effekt end andre NSAID.

*Tidligere/aktuel ulcussygdom*

- Ved tvingende indikation bør der supplerende gives mucosabeskyttende behandling med protonpump hæmmer eller misoprostol. Disse må i øjeblikket betragtes som ligeværdige, men misoprostol har flere bivirkninger, især diaré og blødningsforstyrrelser hos fertile kvinder.
- Til *Helicobacter*-positive patienter anbefales *Helicobacter*-eradikationsbehandling, idet *Helicobacter* og NSAID anses for at være additive risikofaktorer.
- Ved behov for fortsat NSAID-behandling hos patienter med tidligere ulcus anbefales vedvarende mucosabeskyttende behandling, selv efter *Helicobacter*-eradikationsbehandling.

*NSAID og brusk*

- Der er ikke dokumentation for, at NSAID er bruskbeskyttende ved inflammatoriske ledsygdomme.
- Ved osteoartrose har enkelte kliniske undersøgelser antydnet, at indometacin accelererer radiologiske artroseforandringer ved langvarig behandling.
- Der er ingen klinisk dokumentation for, at nogle NSAID er bruskbeskyttende.

*Graviditet*

- Risiko for prolongeret fødsel, blødningstendens præ- og postpartum og intrauterin lukning af ductus arteriosus.

- Acetylsalicylsyre bør foretrækkes tidligt i graviditeten.
- Indometacin og høje doser salicylsyrepræparater bør ikke gives i laktationsperioden.

*Litteratur*

Hansen TM. NSAID. Ikke-steroide antiinflammatoriske stoffer. Ugeskr Læger 1998; 160: 3097-100.

**Langsomtvirkende antireumatika**

Denne gruppe vidt forskellige farmaka kendetegnes ved en række fælles træk:

- Virkningen indtræder langsomt, i løbet af 6 uger-4 måneder.
- Stofferne kan inducere partiel eller komplet klinisk remission hos op til to tredjedele af patienterne. Den enkelte patients respons kan ikke forudsiges. Manglende respons af et stof udelukker ikke effekt af et andet.
- Stofferne påvirker serologiske sygdomsaktivitetsmarkører.
- Virkningen aftager gradvist efter seponering af behandlingen.
- Stofferne anvendes på rent empirisk grundlag, og de er ikke kurative.

Den medikamentelle behandling suppleres i fornødent omfang med:

- Information om sygdommen og dens behandling.
- Fysio- og ergoterapi, herunder udlevering af hjælpemidler.
- Sociale foranstaltninger.
- Reumakirurgiske indgreb.

De langsomtvirkende antireumatika anvendes til behandling af kroniske ledsygdomme eller inflammatoriske bindevævs-sygdomme. Da udvalget af farmaka er begrænset, er det væsentligt, at stofferne anvendes systematisk. Det er derfor vigtigt, at behandlingsforløbet registreres omhyggeligt med præcise angivelser af følgende forhold:

- Behandlingsvarighed: Angivelse af start og afslutning.
- Maksimal dosering.
- Klinisk og paraklinisk effekt.
- Bivirkninger: Art, varighed og behandling.
- Årsag til behandlingens ophør: manglende respons, bivirkninger eller svigtende compliance.
- Anden samtidig behandling, især glukokortikoider.

Ved behandlingssvigt må det både vurderes, om patienten har fulgt behandlingsforskriften, og om diagnosen er korrekt.

Da de farmakologiske forhold vedrørende de fleste langsomtvirkende antireumatika er detaljeret omtalt i Lægemiddelkataloget og Medicinsk Kompendium, er gennemgangen med få undtagelser begrænset til en angivelse af stoffernes anvendelsesområder. Hvor der foreligger dokumentation i form af kontrollerede kliniske undersøgelser er indika-

tioner angivet med *kursiv*. Sygdomme, hvor anvendelsen baserer sig på ukontrollerede undersøgelser, er anført med *almindelig skrift*.

#### *Methotrexat*

Methotrexat er en folinsyreantagonist, som i lav dosering (7,5-20 mg *én gang ugentligt*) har vist sig at være et værdifuldt supplement til udvalget af langsomtvirkende antireumatika.

#### *Indikationer*

- *Arthritis rheumatoides.*
- *Juvenil reumatoid arthritis.*
- *Kæmpecellearteritis* (glukokortikoidbesparende effekt).
- *Arthritis psoriatica.*
- *Mb. Bechterew.*
- *Dermato- eller polymyositis.*
- *Systemisk lupus erythematosus.*

#### *Kontraindikationer*

Kronisk infektion, knoglemarvsinsufficiens, ubehandlet folinsyremangel, kronisk alkoholisme, alkoholindtagelse >3 genstande ugentligt, kronisk lever- eller nyresygdom. Lungesygdom med nedsat lungefunktion. Dårlig kompliance.

#### *Bivirkninger*

Gastrointestinale gener (anoreksi, kvalme, opkastninger, diarré, væggtab), mundhuleulcera og stomatitis ses hyppigt, men risikoen kan reduceres ved samtidig folinsyreindgift (se neden for). Også transaminasestigning ses jævnligt, men risikoen for levercirrose er <0,1% efter fem års behandling. Knoglemarvs-suppression i form af pancytopeni er yderst sjældent. Risikoen herfor øges ved samtidig behandling med trimethoprim, nedsat nyrefunktion, folinsyremangel og samtidig infektion. Den hyppigste årsag er imidlertid doseringsfejl. 1-2% af patienterne udvikler pneumonitis, der kendetegnes ved feber, dyspnø og uproduktiv hoste. Behandlingen er seponering af methotrexat, glukokortikoid 1 mg/kg/døgn, evt. assisteret respiration og behandling af komplicerende infektion. Hos enkelte patienter medfører behandlingen øget tendens til udvikling af noduli rheumatici. Methotrexat er teratogent, men ikke onkogen.

#### *Dosering*

Methotrexat doseres peroralt *en gang ugentligt*. Initialdosis er 7,5 mg. Dosis øges hver 2.-4. uge med 2,5 mg til maksimalt 20-25 mg ugentligt, afhængigt af effekt og bivirkninger. Doser >20 mg administreres ofte subkutan eller intramuskulært. Ved manglende effekt af peroral behandling er subkutan eller intramuskulær administration ikke sjældent virksom. Risikoen for bivirkninger kan reduceres ved samtidig behandling med folinsyre, fx 1 mg dagligt i fem dage efter methotrexat-indgift. Den optimale folinsyredosering er ikke fastlagt. Methotrexatbehandling skal midlertidigt afbrydes ved komplicerende infektioner samt i forbindelse med større operationer.

#### *Behandlingsvarighed*

Uafklaret. Seponering af methotrexat efter opnåelse af stabil remission vil i de fleste tilfælde medføre hurtigt recidiv ved reumatoid arthritis.

#### *Monitorering*

Initialt ugentligt og senere i forløbet hver 4.-6. uge B-hb, B-leukocytter og differentialtælling, B-trombocytal, S-ALAT, S-kreatinin, S-albumin. Før start af behandling tillige røntgen af thorax og hepatitis B- og C-serologi. Leverbiopsi er kun indiceret ved mistanke om leversygdom forud for behandlingsstart samt hos patienter, hvor der gentagne gange registreres transaminaseforøgelse under behandlingen og/eller faldende S-albumin, der ikke skyldes sygdomsaktivitet.

#### *Malariamidler (chloroquin, hydroxychloroquin)*

- *Arthritis rheumatoides.*
- *Lupus erythematosus discoides.*
- *Systemisk lupus erythematosus* med hud- og ledmanifestationer, samt som recidivprofylakse.

#### *Sulfasalazin (Salazopyrin Entabs)*

- *Arthritis rheumatoides.*
- *Spondylitis ankylopoietica, især ved perifer arthritis.*
- *Arthritis psoriatica.*
- *Kronisk reaktiv arthritis.*

#### *Myocrisin (aurothiomalat)*

- *Arthritis rheumatoides.*
- *Arthritis psoriatica.*

#### *Penicillamin (Atamir, Dimetylcystein, Rhumantin)*

- *Arthritis rheumatoides.*
- *Sklerodermi.*

#### *Azathioprin (Imurel)*

- *Arthritis rheumatoides.*
- *Systemisk lupus erythematosus.*
- *Kæmpecellearteritis* (glukokortikoidbesparende effekt).

#### *Cyklophosphamid (Endoxan, Sendoxan, Carloxan)*

- *Systemisk lupus erythematosus, især ved glomerulonephritis og CNS-involvering.*
- *Svære vasculitistilfælde.*

#### *Ciclosporin*

- *Arthritis rheumatoides.*
- *Systemisk lupus erythematosus.*
- *Polymyositis/dermatomyositis.*

#### *Leflunomid*

- *Arthritis rheumatoides.*

#### *Litteratur*

- Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 723-31.
- Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 713-20.
- Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. Use of short-term efficacy/toxicity trade offs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of published clinical trials. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1117-25.

### Nye antiinflammatoriske stoffer:

#### bioteknologiske farmaka

De seneste års øgede kendskab til patogenetiske mekanismer ved inflammatoriske reumatiske sygdomme har muliggjort udvikling af bioteknologiske farmaka som specifikt rettes mod inflammationsfremmende celler og celleprodukter. Ved RA vides, at antigenpræsenterende celler og CD4-positive T-hjælperceller er væsentlige i inflammationsprocessen. Endvidere synes det makrofagderiverede cytokin interleukin-1 samt tumor nekrotiserende faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) at have afgørende betydning for initieringen og perpetuationen af andre cytokiner i den inflammatoriske kaskade. Hertil kommer viden om betydningen af adhæsionsmolekyler ved rekruttering af inflammatoriske celler og kendskab til de vævsnedbrydende enzymer, som produceres i pannus.

De biologiske farmaka som for tiden er under udvikling, består af:

- Monoklonale antistoffer rettet mod overfladestrukturer på inflammatoriske celler eller cytokiner. For at minimere risikoen for dannelse af blokerende antistoffer mod de monoklonale antistoffer produceres disse i »humaniseret form« eller direkte som humane antistoffer.
- Rekombinante former af naturligt forekommende inhibitorer af inflammatoriske celler eller celleprodukter, fx i form af inflammationshæmmende cytokiner, cytokinreceptorantagonister eller cytokinreceptorer, som i solubel form vil blokere cytokinvirkningen.
- Peptidvacciner, som har til formål at modulere reaktionen mellem de antigenpræsenterende celler og T-hjælpercellerne.

De for tiden mest lovende biologiske farmaka er antistoffer rettet mod CD4-molekylet og TNF- $\alpha$ . Umiddelbart foran indregistrering i Danmark står en opløselig TNF- $\alpha$ -receptor (etanercept) og et monoklonalt TNF- $\alpha$ -antistof (infiximab), der begge har en eklatant hæmmende effekt på synovitisaktiviteten ved RA, indtil videre uden kendte, alvorlige bivirkninger.

Der er næppe tvivl om, at bioteknologiske farmaka i fremtiden vil få væsentlig betydning ved behandling af en række inflammatoriske reumatiske sygdomme, men det er endnu for tidligt at fastslå indplaceringen af disse meget kostbare farmaka i det terapeutiske armamentarium.

#### Litteratur

Moreland LW, Heck LW, Koopman WJ. Biologic agents for treating rheumatoid. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 397-409

#### Glukokortikoider

I reumatologien udnyttes det forhold, at de syntetiske glukokortikoider har en kraftig antiinflammatorisk og immunhæmmende effekt uden væsentlig indflydelse på elektrolytstofskiftet.

#### Anvendelse

- Primært: ved alvorlige manifestationer af inflammatoriske reumatiske sygdomme, fx nekrotiserende vasculitis og SLE med glomerulonephritis.

- Sekundært: som supplement eller alternativ, hvor anden behandling ikke kan gennemføres på grund af utilstrækkelig effekt eller uacceptable bivirkninger.

#### Dosering og administration

- Glukokortikoidbehandling i *lav, daglig dosering* administreres som regel peroralt (fx prednisolon 7,5 mg/dag). Behandlingen har ofte karakter af vedligeholdelsesbehandling ved et bredt spektrum af inflammatoriske reumatiske sygdomme og kombineres ofte med et DMARD-præparat, herunder cytostatika.
- *Moderat* eller *højdosering* peroral behandling (prednisolon 0,5-1 mg/kg/dag) anvendes til at opnå en hurtigt indsættende virkning ved alvorlige organmanifestationer i forbindelse med mange af de inflammatoriske reumatiske sygdomme. Når den ønskede effekt er opnået, reduceres dosis som regel med ca. 25% ad gangen. Der stiles mod at nå vedligeholdelsesdosis i løbet af 2-3 måneder. Glukokortikoidbehandling er ikke kontraindiceret ved graviditet og laktation.
- *Intravenøs bolusbehandling* med methylprednisolon (0,5-1 g/dag, evt. gentaget op til tre gange over fem dage) anvendes i tilfælde, hvor meget hurtigt indsættende virkning er nødvendig for at redde liv eller organer. Behandlingen opfølges i reglen med peroralprednisolonbehandling i initialt høj dosering. Methylprednisolonpulsbehandling kombineres næsten altid med immunosuppressiv terapi i form af fx cyklophosphamid, azathioprin eller methotrexat. Virkningsvarigheden er op til otte uger.
- *Intraartikulær glukokortikoidbehandling* er effektiv ved non-infektøs arthrits begrænset til et eller få led. Bursitis og tenosynovitis samt karpaltunnelsyndrom kan ligeledes behandles med lokal glukokortikoidinjektion. Større ledansamlinger bør udtømmes før injektion. Behandlingen forudsætter sterile kauteler. Injektion i samme led bør ikke finde sted med kortere intervaller end 4-6 uger. Hvis der ikke er effekt af 1-2 korrekt udførte injektioner, bør behandlingen ikke fortsættes. Ved utilstrækkelig effekt må synovektomi overvejes.

#### Bivirkninger til glukokortikoidbehandling

Risikoen for bivirkninger i forbindelse med glukokortikoidbehandling stiger med dosis og behandlingsvarighed. Således vil langvarig, kontinuerlig behandling med glukokortikoider regelmæssigt medføre bivirkninger, som imidlertid ofte kan begrænses ved at kombinere behandlingen med andre antiinflammatoriske/immunmodulerende farmaka.

Et meget væsentligt problem ved langtidsbehandling med glukokortikoider er osteoporose. Behandling og forebyggelse heraf omfatter følgende elementer:

- Anvend lavest mulig glukokortikoiddosis i kortest mulig tid.
- Eliminere risikofaktorer: tobak, alkohol, lav fysisk aktivitet.
- Alle patienter i glukokortikoidbehandling sikres tilstrækkeligt tilskud af calcium og D-vitamin i form af 500-1.000 mg calcium og 400-800 IE vitamin D.

- Ved forventet glukokortikoidbehandling i doser, der overstiger prednisolon 7,5 mg /dag i mere end seks måneder, måles knoglemineraltæthed (BMD) i columna lumbalis og collum femoris.

Ved tidligere osteoporotisk fraktur eller BMD-måling, der viser værdier under det normale for alderen (Z-score <0), bør der indledes profylaktisk behandling med bisfosfonat, østrogen eller raloxifen, en *selective estrogen receptor modulator*. Effekten af bisfosfonat er bedst dokumenteret ved glukokortikoidinduceret osteoporose. Der er kun få data om effekten af østrogen og ingen data om raloxifen med denne specielle indikation. Alle de nævnte præparater har imidlertid en veldokumenteret virkning ved postmenopausal osteoporose. Ved systemisk glukokortikoidbehandling af mænd bør man på beskeden mistanke kontrollere androgenstatus og substituere med testosteron ved behov.

Sundhedsstyrelsen bevilliger individuelt tilskud til calcium/D-vitaminbehandling, bisfosfonat og raloxifen, såfremt ovennævnte kriterier er opfyldt.

#### Litteratur

Recommendation for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology. Arthritis Rheum 1996; 39: 1791-801.

Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1998; 338: 736-46.

### Urinsyresænkende farmaka

#### Allopurinol

##### INDIKATION

Profylaktisk efter 2-3 sikkert verificerede tilfælde af arthritis urica og hos patienter med kronisk toføs arthritis urica.

##### DOSERING

(100)-300-600 mg /døgn. Dosis justeres i overensstemmelse med P-uratkoncentrationen. Dosis skal reduceres ved nedsat nyrefunktion. Da allopurinol nedsætter metabolismen af azathioprin, skal dosis heraf nedsættes til ca. 25% ved samtidig behandling med allopurinol.

#### Probenecid

##### INDIKATION

Som for allopurinol.

##### DOSERING

250 mg to gange dagligt med gradvis øgning over to uger til 500 mg × 2 dagligt. I de første uger indtages rigelig væske, og urinen alkaliseres med NaHCO<sub>3</sub> (2-6 gram dagligt) for at forhindre uratudfældninger i nyrerne.

### Plasmaseparation

Formålet med plasmaseparation er at reducere koncentrationen af potentielt skadelige opløselige produkter i blodbanen. Plasmaseparation, der udføres via dobbeltløbet, centralt vene-kateter, foretages sædvanligvis hver anden dag, i alt 4-5 gange. Anvendelsesområdet inden for reumatologien er snævert:

- Wegeners granulomatose i det akutte stadium med udbredte organmanifestationer.

#### Litteratur

Petersen J, Rasmussen N, Szpirtz WM. Plasma exchange and cyclosporin-A in Wegener's granulomatosis: a randomized study. Arthritis Rheum 1998 (suppl); S 115.

### Højdosis intravenøs immunglobulinbehandling (IVIG)

Der findes kun få kontrollerede undersøgelser af effekten af højdosis IVIG ved inflammatoriske reumatiske sygdomme. Disse omfatter: steroidresistent, immunologisk betinget trombocytopeni ved fx SLE, adult mb. Still, Kawasaki syndrom hos voksne og demyeliniserende polyneuropati (fx ved SLE). Dosis er sædvanligvis 0,4 g/kg dagligt i tre dage.