

Vårdprogram för Sklerodermi / Systemisk skleros

Rekommendationer från Svenska Sklerodermi-studiegruppen, maj 2010

SKLERODERMI SKALL MISSTÄNKAS VID

- Nydebuterade bifasiska Raynaudfenomen i vuxen ålder
- Diffus handsvullnad
- Spontant uppträdande svårläkta sår på fingertopparna
- Förtjockad stram hud på extremiteter
- Sväljningssvårigheter p.g.a. försämrad esofagusmotorik
- Ovanstående tillsammans med förekomst av kärnantikroppar (ANA)

BAKGRUND

Sklerodermi (=hård hud) kan indelas i två huvudgrupper med hänsyn till systemengagemang:

- **Lokaliserad sklerodermi** (=Cirkumscripct sklerodermi) (L94.0), t.ex. **morfea**. En ren hudsjukdom utan inre organengagemang. Uteslut systemisk skleros. Fortsatt omhändertagande sker oftast på hudmottagningen enligt lokala traditioner.
- **Systemisk skleros** (SSc) indelas i två huvudgrupper efter hudutbredningen:
 - **Begränsad systemisk skleros /limited cutaneous systemic sclerosis** (M34.1), där hudengagemang omfattar endast distala extremiteter, ansikte, hals och gräns vid armveck/knäveck.
 - **Diffus systemisk skleros /diffuse cutaneous systemic sclerosis** (M34.0) med skleroderm hud även på bålen och proximala extremiteter

Uppdelningen har gjorts med hänsyn till prognosbedömning och därmed terapival. Svårighetsgraden samt den relativa risken att utveckla nya inre organengagemang löper oftast parallellt med graden av utbredning och progress av hudengagemanget.

Patogenesen karakteriseras av:

- immunologiska avvikelser
- förändringar i kärlsystemet
- störning i reglering av fibroblasternas funktion

Den rådande uppfattningen idag är att SSc kan utlösas av vissa tidiga immunologiska stimuli, men därefter uppträder en process med bl.a. fibrosutveckling och kärlförändringar utan kända specifika immunreaktioner. Resonemanget stöds bl.a. av observationen att immunmodulerande läkemedel har en begränsad effekt vid redan etablerad SSc.

Behandling tidigt i förloppet är meningsfull för att försöka undvika lungfibros och andra irreversibla organförändringar.

Utredning vid misstanke på sklerodermi

ANAMNES	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hud ▪ Cirkulation ▪ Lungor ▪ Mag-tarmkanal ▪ Muskulatur 	<p>Böja och sträcka fingrarna? Behov av ökad ringstorlek? Spontant uppkomna sår på fingrar eller tår?</p> <p>Raynaudfenomen, bi-/tri-fasiska? (intensitet, frekvens)</p> <p>Dyspné, torrhosta, rökning?</p> <p>Reflux, dysfagi, förstoppning, diarré, meteorism, anal inkontinens?</p> <p>Muskelsvaghet? Muskelsmärta/stelhet?</p>
STATUS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hud ▪ Mun ▪ Blodtryck ▪ Lunga 	<p>Handsvullnad? Sklerodaktyli? Hudskleros (palpera alla kroppsdelar!) Distala sår? Telangiektasier? Subkutan kalcinos? Fingertoppsatrofi/ärr? Karpmun? Gapförmåga?</p> <p>Biljud?</p>
KEMLAB	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SR, CRP ▪ Blodstatus ▪ ASAT, ALAT, ALP ▪ CK ▪ Kreatinin, U-status ▪ B-Glukos, TSH 	<p>prognostisk markör</p> <p>primär biliär cirrhos?</p> <p>myosit?</p> <p>utgångsvärde, renal påverkan?</p> <p>diffdiagnoserna diabetes resp. hypotyreos.</p>
IMMUNLAB	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ANA ▪ Centromer-ak ▪ Anti-Scl-70 	<p>Oftast nukleolär eller kornig</p> <p>= anti-topoisomeras I</p>
RÖNTGEN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hjärta - lungor ▪ Esofagus-filmning ▪ Händer 	<p>fibros?</p> <p>helst i Trendelenburg-läge 30°. Nedsatt peristaltik?</p> <p>Akro-osteolys? Subkutan kalcinos?</p>
FYS.LAB	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Spirometri med diffusionskapacitet ▪ Kapillärmikroskopi 	

Fortsatt utredning vid stärkt misstanke eller klar diagnos

Görs främst på sklerodermi-intresserade reumatologienheter

Informera den lokalt ansvarige för Svenska Sklerodermi-studien. Om patienten är skriven i ... län, kontakta

Efter samråd med och medgivande från patienten inklusion i prevalens-studien.

ANAMNES	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Yrkesanamnes 	<p>Silica? Plastångor? Trigeminusneuralgi?</p>
STATUS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hudprotokoll ▪ Längd, vikt → BMI ▪ Neuro-status ▪ Ledstatus 	<p>Modifierat Rodnan skin score</p> <p>utgångsvärde</p> <p>Karpaltunnelsyndrom, polyneuropati</p> <p>Artrit, "tendon friction rubs"</p>

KEMLAB, IMMUNLAB	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ca, fosfat, Zn, Mg nutritionsstatus, screening för malabsorption. Albumin, Fe, ferritin, homocystein, kobolamin ▪ NT-ProBNP ▪ Pt-njurclearance utgångsvärde
RÖNTGEN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RNA-polymeras III-ak om metoden finns tillgänglig • HRCT lungor "Honeycombing"? "Ground glass?" Traktionsbronkiektasier? Fibros?
FYS.LAB	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ekokardiografi pulmonell hypertension? Diastolisk dysfunktion? EF? ▪ EKG ▪ MYOSIT EMG samt muskelbiopsi
VID SPECIFIK FRÅGESTÄLLNING/ MISSTANKE ÄVEN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NJURPÅVERKAN Njurmedicinsk konsult ▪ LUNGENGAGEMANG Lungreumarond/alt/remiss lungkliniken

Uppföljning

Styrs av klinisk bild och organengagemang, dock minst en gång årligen i fem år efter debut, sedan efter behov

MINIMIUPPFÖLJNING

ANAMNES	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se initial utredning 		
STATUS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se initial utredning, <u>dessutom</u> ▪ Hudscoring enligt modifierad Rodnan ▪ BMI ▪ I övrigt utifrån symtom 		
KEMLAB	<table border="0"> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SR, CRP ▪ Blodstatus ▪ ASAT, ALAT, ALP ▪ CK </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kreatinin, U-status ▪ Fe, ferritin, Mg, Zn ▪ B12/Homocystein, Ery-folat ▪ I övrigt utifrån symtom </td> </tr> </table>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SR, CRP ▪ Blodstatus ▪ ASAT, ALAT, ALP ▪ CK 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kreatinin, U-status ▪ Fe, ferritin, Mg, Zn ▪ B12/Homocystein, Ery-folat ▪ I övrigt utifrån symtom
<ul style="list-style-type: none"> ▪ SR, CRP ▪ Blodstatus ▪ ASAT, ALAT, ALP ▪ CK 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kreatinin, U-status ▪ Fe, ferritin, Mg, Zn ▪ B12/Homocystein, Ery-folat ▪ I övrigt utifrån symtom 		
FYS.LAB	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Spirometri diffusionskapacitet? ▪ Ekokardiografi årligen ▪ HRCT lungor vid påvisad eller misstänkt fibrotiserande alveolit, annars lungröntgen 		

Klassifikationskriterier mm

ACR-KRITERIER ¹	<p>Definitiv diagnos föreligger vid förekomst av 1, eller minst två av 2-4</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Proximal sklerodermi – stram förtjockad hud proximalt om fingrarna 2. Sklerodaktyli - stram förtjockad hud på fingrarna 3. Spontant uppkomna sår eller ärr efter sår på fingertopparna 4. Lungfibros diagnostiserad vid lungröntgenundersökning
-----------------------------------	--

¹ Masi. Arthritis Rheum 1980;23(5):581

Förslag på EULAR-kriterier för tidig systemisk skleros²

HUVUDKRITERIER

- Raynauds fenomen
- Antikroppar (ANA, anticentromer, anti-SCL70=topoisomeras)
- Typiska förändringar i nagelbandskapillärerna

TILLÄGGSKRITERIER

- Subkutan calcinos
- Svullna fingrar
- Digitala sår
- Dysfunktion i esofagussfinktern
- Telangiektasier
- "Ground glass" fynd vid HRCT av lungorna

Diagnos vid ≥ 3 huvudkriterier eller 2 huvudkriterier samt ett tilläggs-kriterion

HUDSCORE³

Modifierat Rodnan score

Bedöm hudtjocklek, ej graden av stramhet. Försök **vecka huden vinkelrätt mot hudens tensioinsriktning**, se nedan. **Ange sämsta lokalisation inom varje region.**

0 Normal hud

1 Förtjockad hud som går att rynka och lyfta upp i veck

2 Förtjockad hud som ej går att rynka, men går att lyfta upp i veck

3 Förtjockad hud, adherent till underlaget

- | | |
|----------------------|--------------------|
| - Ansikte | - Bröstkorg |
| - Överarmar hö + vä | - Buk |
| - Underarmar hö + vä | - Lår hö + vä |
| - Handryggar hö + vä | - Underben hö + vä |
| - Fingrar hö + vä | - Fötter hö + vä |

KAPILLÄRMIKROSKOPI^{4,5} Remiss för nagelbandsmikroskopi eller använd hand-dermatoskop⁶.

Inspektera i första hand ringfingrets nagelband, undvik tumme och pekfinger då dessa ofta har små traumatiska förändringar. Bedöm:

- Antal kapillärslyngor i distala arkaden (normalt >20 slyngor/3 mm)
- Avaskulära områden?
- Dilaterade kapillärslyngor?
- Blödningar?

² Matucci-Cerinic et al Ann Rheum Dis 2009;68:1377-1380

³ Steen et al. Ann Int Med 1982;97:652-59

⁴ Cutolo M, Grassi W and Matucci-Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the Role of Capillaroscopy. Atrhritis Rheum 2003;48:3023-3030

⁵ Wildt M, Hesselstrand R, Åkesson A, Scheja A. Simple counting of nailfold capillary density in suspected systemic sclerosis - 9 year's experience. Scand J Rheumatol 2007;36:452-7

⁶ Moore et al. Rheumatology 2010;49:542-547

Handläggningsförslag⁷

ICKE-FARMAKOLOGISK TERAPI

- Standardiserad systematisk uppföljning, inklusive inklusion i kvalitetsregister
- Pat bör ha kontakt med ett sklerodermi-intresserat reumateam, där fr.a. arbetsterapeuten kan bidra med kontrakturprofylax, handortoser, paraffinbehandling, värmeaggregat att ha i handskarna och utprovning av värmevantar samt i en del fall förskrivning av paraffinbad för hemmabruk.
- Rökstopp skall stimuleras kraftfullt. Se webb-platsen www.tobaksfakta.org
- Patienten skall rent allmänt undvika att frysa, då kyla och fukt inte bara försämrar fingercirkulation, utan möjligen även genomblödningen av inre organ.
- Patienten skall delges information och kunskap för att minska stress och oro som negativt påverkar blodcirkulationen.

FARMAKOLOGISK TERAPI

RAYNAUDS SYNDROM DIGITALA ULCERATIONER

Vid Raynaud ska vasodilatation med nifedipin (Adalat[®], Ca-antagonist) vara förstahandsval, titrera upp dosen genom att pat själv stegvis ökar dosen Adalat[®] i steg om 10 mg till upp emot 60 mg/d. Patienter som ej klarar svängningarna i dos över dygnet kan prova Adalat Oros[®] (ej läkemedelsförmån). Om Adalat[®] av någon anledning ej är lämpligt, kan felodipin (Plendil[®]) övervägas.

Lokal behandling med ex tempore-beredd glycerylnitratkräm (glycerylnitrat 1% i Essex kräm) på fingrarna kan övervägas 20-30 minuter före köldexposition. Rectogesic[®] kan övervägas för lokal användning på fingrarna, men styrkan är 4 %, vilket gör att behandlat område bör vara begränsat. I svårare fall med distala ischemiska sår eller hotande sår används infusion av prostaglandinanalogen iloprost (Ilomedin[®]).

Infekterade sår skall behandlas med aggressiv antibiotikaterapi.

ILOPROST-TERAPI

Iloprost-infusioner kan vara indicerade vid svåra Raynaud-fenomen med distala ischemiska ulcerationer, samt för att förebygga sår under den kalla årstiden hos patienter med tidigare sår.

Infusionsförfarande: En ampull à 1 ml Ilomedin[®] 20 µg/ml späds till totalvolym 100 ml i NaCl 9 mg/ml eller glukoslösning 50 mg/ml (ger 200 ng/ml). Om patienten väger mer än 60 kg spädes en ampull à 2,5 ml till 250 ml totalvolym enligt ovan (ger 200 ng/ml). Lösningen administreras intravenöst med infusionspump.

Starta med 0,5 ng/kg·min (=0,15 ml/kg·h), öka var 30:e minut till 1,0(=0,3 ml/kg·h); 1,5(=0,45 ml/kg·h) respektive 2,0 ng/kg·min (=0,6 ml/kg·h) under en total infusionstid på 6 timmar. Kontrollera puls och BT före infusionen och vid varje dosökning. Om patienten mår dåligt på höjd dos måste schemat ej följas fullt ut, fortsatt behandlingen högsta tolererade dos. För detaljer i dosering och övervakning hänvisas till FASS.

⁷ Kowal-Bielecka et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). Ann Rheum Dis. 2009 May; 68(5):620-8

Infusionsintervall: Svenska Sklerodermistudiegruppen kan med stöd i litteraturen rekommendera infusion 3 konsekutiva dagar var sjätte vecka den kalla årstiden, men olika lokala varianter på denna regim finns. Lägre doser är ej utvärderade.

ENDOTELINRECEPTORANTAGONIST

Patienter med ständigt återkommande multipla perifera sår kan, när all annan behandling inklusive rökstopp provats, möjligen bli föremål för behandling med endotelinreceptor-antagonist. Det är ej visat att sådan terapi läker sår, men tycks förebygga sårrecidiv. Behandling skall endast inledas och monitoreras av läkare med erfarenhet av att behandla sklerodermi.

PULMONELL HYPERTENSION

Pulmonell arteriell hypertension (PAH) bör framförallt misstänkas vid ökande dyspné. Utredning bör omfatta ekokardiografi, spirometri med mätning av diffusionskapacitet (DLCO) samt vid behov röntgen och HRCT av lungor på frågeställning fibros/ground glass. På så vis fås en god bild av både vaskulär och interstitiell lungsjukdom. Även patienter med interstitiell lungsjukdom kan drabbas av PAH.

Om behandling kan vara aktuell är högersidig hjärtkateterisering nödvändig för att ställa diagnos och bör övervägas vid:

- En estimerad gradient mellan höger förmak och kammare på 25-36 mmHg och samtidig dyspné som inte förklaras av andra orsaker (t ex anemi, nedsatt funktion i andningsmuskulaturen, lungembolisering, diastolisk dysfunktion, hjärtsvikt, KOL eller interstitiell lungsjukdom).
- En estimerad gradient mellan höger förmak och kammare > 36 mmHg.
- Tecken på högerkammerbelastning (ekg, ekokardiografi), isolerad sänkning av DLCO eller dyspné där PAH framstår som mest tänkbar förklaring.

Om patienten har ett positivt vasoreaktivitetstest, dvs nära normalisering av hemodynamiken, kan behandling med kalciumflödeshämmare provas. Förnyad högersidig hjärtkateterisering behövs för att visa ihållande effekt.

Sjukdomsmekanismer och utfall i läkemedelsstudier är likartade vid idiopatisk PAH och PAH vid sklerodermi utan signifikant interstitiell lungsjukdom varför samma behandlingsalgoritm kan användas. Om patienten ej är vaso-responder men befinner sig i WHO klass II-IV rekommenderas sk "riktad behandling" med endothelinreceptorblockad, fosfodiesterashämmare eller prostacyklinanaloger. Rekommendationer från internationella kardiologföreningar, t ex European Society of Cardiology (www.escardio.org) bör följas.

Behov av symtomatisk behandling som diuretika och digitalis vid högersvikt med vätskeretention samt syrgas vid hypoxi bör värderas liksom antikoagulantibehandling, beaktat ofta förekommande kontraindikationer. Behandling med höga doser kalciumflödeshämmare pga Raynaud's fenomen bör avslutas om patienten har svår högerkammersvikt. Behandling med intermittent givet iv iloprost pga sår kan fortsättas men bör inte betraktas som behandling mot patientens PAH.

Vid behandling av PAH utvärderas patienten icke-invasivt med t ex 6-

minuters gångsträcka, ekokardiografi, ProBNP, Camphor och WHO klass efter 3 månader och därefter var 3:e-6:e månad. Förnyad högersidig hjärtkateterisering bör göras senast 6 månader efter behandlingsstart.

Patienter med PAH bör följas på centrum med erfarenhet av diagnostik och behandling samt inkluderas i det nationella registret för PAH (<http://www.ucr.uu.se/spahr/>).

HUDEN

Adekvat **hudvård och smärtlindring** är väsentlig vid fingertoppssår och calcinos.

- Mjukgörande salva, t.ex. Miniderm[®], eller salicyl 5% i Locobase[®], vid infektion Fucidinkräm 2%.
- Methotrexate kan användas i doser upp till 20 mg/vecka vid progressivt hudengagemang vid tidig diffus Ssc. Även cyclofosfamide har visats förbättra huden. Mycofenolat mofetil, azathioprin respektive ciclosporin har likaså använts men är inte lika välstuderade.
- Kontakta handkirurg vid svår calcinos

INTERSTITIELL LUNGSSJUKDOM

Interstitiell lungsjukdom (ILD) förekommer i upp till 70% hos patienter med systemisk skleros (SSc) och är en av de vanligaste dödsorsakerna. Ofta har patienterna redan tidigt i sjukdomsförloppet kliniska symtom med ansträngningsdyspné och hosta, som ibland kan vara produktiv. ILD förekommer vid både begränsad och diffus form av SSc, men patienter med antikroppar mot Scl-70 tycks ha en sämre prognos. Patogenesen är oklar, men kombinationer av kärlobstruktion, inflammation och fibros kan finnas.

På vissa centra ger man istället cyclofosamid i månatliga intravenösa pulsar (500-1000 mg/m²).

RENAL KRIS

Renal kris är ett allvarligt tillstånd som drabbar 5-10% av patienter med SSc. Ett snabbt progredierande hudengagemang med högt skin score (>20), kontrakturer i leder och kortisonbehandling är kända riskfaktorer.

Stor försiktighet med kortisonmedicinering bör iaktas för patienter med kända riskfaktorer, då det inte finns något säkert evidens avseende riskfri lägsta dygnsdos⁸. Patienter som står på kortison bör noggrant följas avseende blodtryck och njurfunktion⁹.

Vid renal kris finns främst dokumentation för ACE-hämmaren captopril (Capoten®) 12½mg x2 – 25 mg x3, successiv ökning till 50 mg x3. som visats kraftigt sänka mortaliteten och minska dialysbehovet. Det finns även studier som ger stöd för att enalapril kan användas om captopril inte tolereras. Vid insättning av ACE-hämmare bör man försiktigt titrera upp dosen och undvika alltför kraftig hypotensiv reaktion, eftersom detta kan orsaka akut tubulär nekros. Om blodtrycket inte är välreglerat inom ett par dygn, bör man överväga terapi med andra antihypertensiva, i första hand kalciumkanalhämmare. Iloprost intravenöst kan också övervägas. Intermittent hemodialys bör ges vid oligurisk renal insufficiens¹⁰.

Patienter med normotensiv renal kris tycks ha en sämre effekt av konventionell behandling och därmed sämre prognos med ökad mortalitet och kroniskt dialysbehov.

Det finns inget stöd för att ge ACE-hämmare "profylaktiskt" till alla patienter med sklerodermidiagnos.

ACE-hämmare används även vid hypertoni och njurpåverkan vid nefrotiskt syndrom.

Kortisonbehandling i så låga doser som ≤10 mg/d har visats öka risken för renal kris hos patienter med både högt skin score (>20) och kontrakturer i stora leder. Lågdos (≤ 15 mg/d) kortisonterapi i sig tycks inte vara en riskfaktor för att utveckla renal kris.

⁸ DeMarco PJ et al. Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. Arthritis Rheum. 2002 Nov;46(11):2983-9.

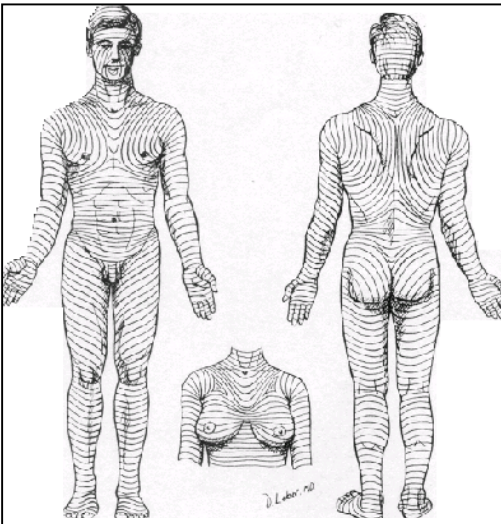
⁹ O Kowal-Bielecka et al. EULAR recommendations etc. ARD2009;68:620-28.

¹⁰ C. P. Denton, G. Lapadula, L. Mouthon and U. Muller-Ladner. Renal complications and scleroderma renal crisis. Rheumatology 2009; 48:iii32–iii35

-
- MAG-TARM-KANALEN**
- **sura uppstötningar:** om ej symtomfria på protonpumpshämmare kan mixt Gaviscon® t.n. provas (ej rabattberättigade 2010). Ordinerar även förhöjd huvudände på sängen.
 - **refluxesofagit** behandlas med protonpumpshämmare i långtidsbehandling för att motverka esofagala sår och strikturer. Ordinarie doser räcker ofta ej, flerdosregim kan behövas. Kvällsdosen bör intas tidigt.
 - **Candida-esofagit** ger odysofagi (smärtsam sväljning). Om nystatin (Mycostatin®) ej hjälper på symtomen provas flukonazol (Diflucan®). Vid långtidsterapi med immunosuppressiva, vid nedsatt esofagusperistaltik och protonpumpshämmare och återkommande Candida-esofagit kan återkommande 2-veckors Diflucan-behandlingar övervägas
 - **illamående och uppblåsthet** p.g.a. förlångsammat ventrikeltömning kan ibland svara på erythromycin 250mg x3. Alternativt provas metoklopramid (Primperan®) 10-20 mg t.n., ges dock ej kontinuerligt under lång tid.
 - **bakteriell överväxt** till tunntarmen behandlas med intermittent antibiotikabehandling, upprepas v.b. med en månads intervall. Upprepade kurer under lång tid ger risk för resistensutveckling. Rotera mellan olika antibiotika t.ex. metronidazol i 2-4 v, tetracyklin i normaldos i 2-4 v och eventuellt en period med ciprofloxacin 500 mg x2 i 2-4 veckor. Diskutera med din lokala gastroenterolog.
 - **diarré och/eller förstoppning** pga intestinal dysmotilitet med pseudoobstruktion kan förstoppning behandlas med makrogol-baserat eller laktulos-baserat laxantium, vid otillräcklig effekt kan licensförskrivning av domperidone (Motilium®, Glaxo) 10 mg x1-4 före måltid provas. Bulkmedel olämpliga.
- När alla möjligheter är uttömda kan licensförskrivning av Prepulsid® 1-2 x3 före måltid provas efter noggrant övervägande av arytmirisken och efter ett normalt EKG. Risk för letal torsade de point vid retledningsrubbning.

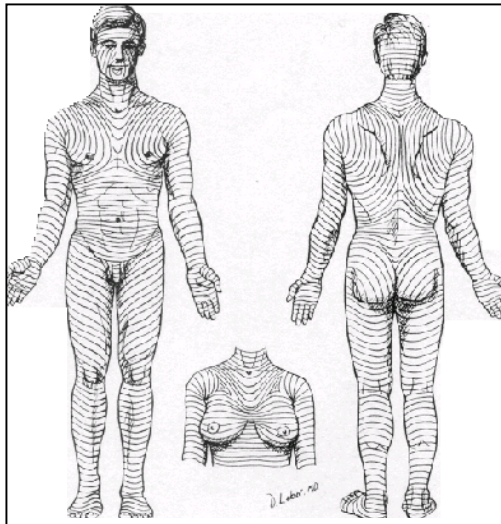
MYOSIT

I första hand används **steroider** och **methotrexate**. Var hos patienter med högt skin score och stora ledkontrakturer återhållsam med steroider pga risken för renal kris.



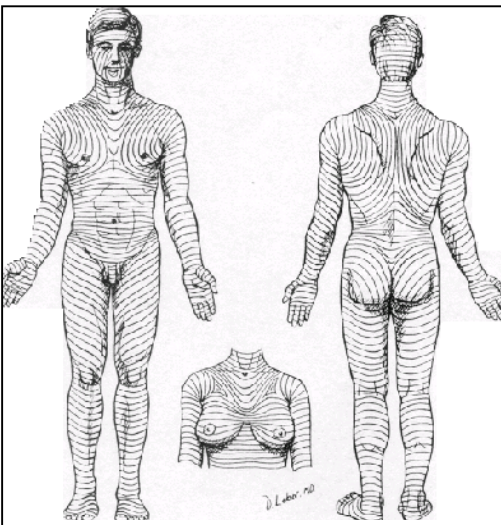
Datum: _____

Undersökare: _____



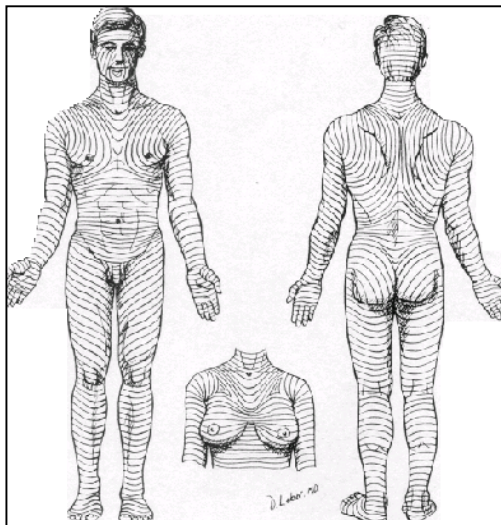
Datum: _____

Undersökare: _____



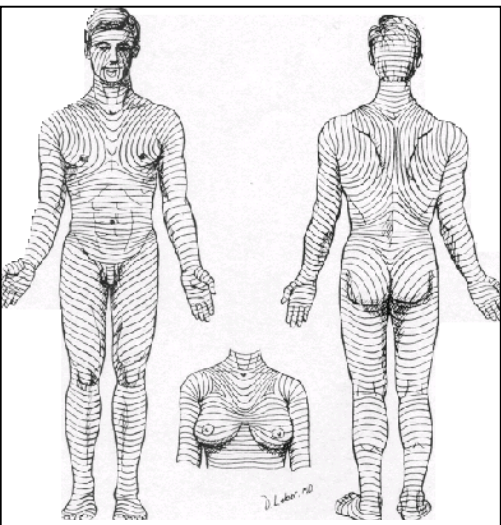
Datum: _____

Undersökare: _____



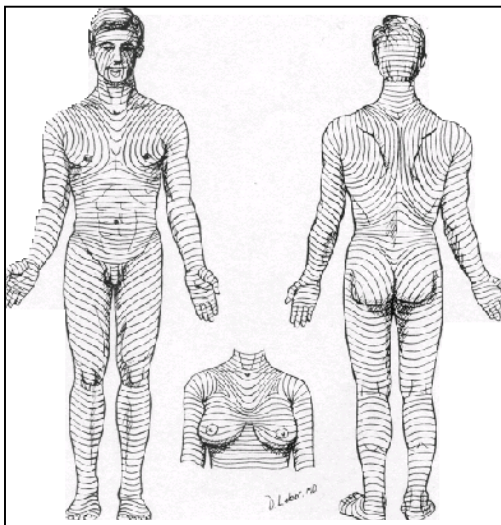
Datum: _____

Undersökare: _____



Datum: _____

Undersökare: _____



Datum: _____

Undersökare: _____