

## ***Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros***

### **Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros**

*Rekommendationer från SRF arbetsgrupp för systemisk skleros 2024-02-22*

Karina Gheorghe (Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm)

Johanna Nordström (Universitetssjukhuset Örebro, Örebro)

Cristina Maglio (Sahlgrenska universitetssjukhus, Göteborg)

Dirk Wuttge, ordförande (Skånes universitetssjukhus-Lund, Lund)

## **Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros**

### **SAMMANFATTNING**

Systemisk skleros är en sällsynt reumatologisk sjukdom som medför betydande lidande för patienterna. Dessa behöver multimodalt teamomhändertagande. Det rekommenderas därför nära samarbete med vårdenheter som har team med erfarenhet av patienter med systemisk skleros och berörda organspecialister. Läkemedelsbehandlingen för systemisk skleros baseras på vasodilaterande, immunmodulerande och anti-fibrotiska läkemedel.

Följande behandlingsstrategier rekommenderas för behandling av

#### **DIGITALA SÅR**

- **Kalciumkanalblockerare**
- Tillägg av **fosfodiesterashämmare**
- Tillägg av **endotelinreceptor-antagonisten bosentan**
- Tillägg av **prostacyklinanalogen iloprost** (dock även tidigare vid hotande sår)
- Överväg **botulinumtoxin-A** injektioner vid refraktära sår

#### **HUDEFIBROS**

- **Mykofenolat mofetil** eller **metotrexat**,
- Tillägg av **rituximab** till **mykofenolat mofetil** eller **metotrexat**
- **Autolog stamcellstransplantation** eller **cyklofosamid**
- Eventuellt. **intravenösa immunoglobuliner**

#### **ARTRIT**

- **Metotrexat** och tillägg av lågdos **prednisolon** (vid skov)
- Tillägg av **hydroxiklorokin** till **metotrexat**
- Tillägg av **rituximab** eller **tocilizumab**

#### **INTERSTITIELL LUNGSJUKDOM**

- **Mykofenolat mofetil** eller **cyklofosamid**/följd av **mykofenolat mofetil** eller **rituximab**
- Tillägg av **rituximab** till **mykofenolat mofetil**
- Tillägg av **nintedanib** till **mykofenolat mofetil/cyklofosamid**
- I utvalda fall tillägg av **tozilizumab** till **mykofenolat mofetil**
- **Lungtransplantation**

#### **RENAL KRIS**

- **Angiotensin convertning enzym hämmare**
- Eventuellt **plasmaferes** eller **eculizumab**

## Innehåll

SAMMANFATTNING .....	2
BAKGRUND .....	5
DIGITALA SÅR .....	7
Digitala sår - bakgrund och rekommendation.....	7
Sårläkning .....	7
Kalciumkanalblockerare (Ca-antagonister) .....	7
Fosfodiesterashämmare.....	7
Prostacyklinanaloger .....	8
Förebyggande av sår .....	8
Prostacyklinanaloger .....	8
Endotelinreceptor-antagonister.....	8
Refraktära sår .....	9
Kärlvidgande läkemedel och graviditet.....	9
HUDFIBROS.....	11
Hud - bakgrund och rekommendation .....	11
Immunomodulerande terapier .....	11
B-cellshämning .....	11
Autolog stamcellstransplantation .....	12
Intravenösa Immunoglobuliner.....	12
JAK-hämmare .....	12
ARTRIT .....	14
Artrit - bakgrund och rekommendation .....	14
DMARD .....	14
Biologiska DMARD .....	14
JAK-hämmare .....	14
INTERSTITIELL LUNGSJUKDOM (ILD) .....	16
Interstitiell lungsjukdom - bakgrund och rekommendation .....	16
Mykofenolat mofetil.....	16
Cyklofosamid .....	16
Rituximab.....	17
Nintedanib.....	17
Tocilizumab.....	18
Stamcellstransplantation och lungtransplantation .....	18
RENAL KRIS .....	19
Bakgrund och rekommendation.....	19

## ***Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros***

Angiotensin converting enzyme hämmare .....	19
Plasmaferes .....	19
Eculizumab.....	19
REFERENSER .....	20

### **BAKGRUND**

Systemisk skleros är en komplex, heterogen och sällsynt reumatologisk sjukdom (incidens 19 per miljon, prevalens 305 per miljon [1]) som medför betydande lidande för patienterna och stora kostnader för samhället avseende sjukvård, läkemedelsbehandling, arbetsbortfall och inte minst för tidig död [2, 3]. Det rekommenderas därför att patienterna med systemisk skleros sköts på eller i nära samarbete med universitetssjukhus eller vårdenheter där det finns vårdteam (reumatologer, sjuksköterskor, fysioterapeuter, arbetsterapeuter, kuratorer) och berörda organspecialister (lungläkare, hjärtläkare, thoraxradiologer, gastroenterologer) med erfarenhet av patienter med denna sjukdom, som kräver multimodalt teamomhändertagande.

Denna skrift fokuserar på läkemedelsbehandlingen av manifestationerna digitala sår, hudfibros, lungfibros artriter och renal kris. Utöver läkemedel, finns flertal viktiga aspekter att beakta i behandlingen av patienter med systemisk skleros, som tas upp inom vårdprogrammet men ej i detta dokument. Fördjupning av behandling av magtarmmanifestationer och pulmonell arteriell hypertension (PAH) har i detta skede inte tagits upp, trots att vi är väl medvetna om att dessa manifestationer innebär lidande för individen och stora kostnader för samhället. Behandlingsstudier avseende magtarmmanifestationer är än så länge mycket få. Behandling av PAH vid systemisk skleros sköts av hjärt- eller lungspecialister med speciellt intresse för PAH vid universitetssjukhusen, i enlighet med de europeiska rekommendationerna för behandling av pulmonell hypertension från 2022 [4]. Vårdprogrammet för systemisk skleros, som tagits fram av Swedish Scleroderma Study Group (SSSG), ger vägledning om handläggning, utredning och behandling av dessa och övriga manifestationer enligt konsensus inom SSSG.

Genomgång av behandlingsrekommendationerna för systemisk skleros har tagit avstamp från EULAR rekommendationer 2017 [5], rekommendationer av UK Scleroderma Study group rekommendation för digitala sår 2015 [6] och dess uppdaterade version avseende digitala sår 2019 beskriven i [7], behandlingsalgoritmen av Scleroderma algorithm group (Scleroderma clinical trials consortium och Canadian Scleroderma research group) 2018 [8], franska rekommendationer för behandling av systemisk skleros 2021 [9] samt pubmed genomgång och granskning mellan 2014-01-01 och 2023-09-01. Sjukdomens sällsynthet gör också att antalet behandlingsstudier med fokus på manifestationer av systemisk skleros är begränsade. Övervägande avseende läkemedelskostnader och patientnytta har försökt göras i möjligaste mån.

## Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros

### Sårläkning

1.

nifedipin (10-)20mg x3

felodipin 2.5-10mgx1  
amlodipin 5-10mg x1

addera

2.

sildenafil 20-40mg x3  
tadalafil 20mg x1 (vad eller dagligen)

### Refraktära sår/Förebyggande av återkommande sår

3.

addera

bosentan 62,5-125mgx2

addera

4.

iloprostinfusion  
3dagar/6vecka

### Refraktära sår trots behandling ovan

5.

överväg

botoxinjektioner  
50-100U/hand

**Figur 1.** Flödeschema för behandling av digitala sår vid systemisk skleros. Första linjens behandling är kalciumkanalblockerare. Vid otillräcklig effekt adderas fosfodiesterashämmare. Vid fortsatt refraktär sårläkning eller återkommande sår adderas endotelinreceptorn bosentan. Prostacyklinanaloger som ges som infusion läggs till vid fortsatt refraktär sårläkning men ges även tidigare vid gangrän eller uttalat ilskna sår där fingret är hotat. Subkutana injektioner med Botulinumtoxin kan övervägas vid svårläkta sår. Dessa bör ges inom den högspecialiserade vården för systemisk skleros. vad = varannan dag.

### DIGITALA SÅR

#### Digitala sår - bakgrund och rekommendation

Digitala sår på fingrar eller tår är en vanlig manifestation som uppstår huvudsakligen till följd av dålig cirkulation på småkärlsnivå. Kvalificerad sårvård [10, 11] optimal smärtlindring [12, 13] och vid behov antibiotikabehandling beskrivs i vårdprogrammet för systemisk skleros och utgör basen för behandling av digitala sår. Det har varit svårt att påvisa behandlingseffekt av kärlvidgande läkemedel vid digitala sår, eftersom kvalificerad sårvård i många fall leder till sårhäkning i [14].

För behandling av digitala sår rekommenderas insättning och/eller optimering av kalciumkanalblockerare (Ca-antagonister), i första hand **nifedipin**. **Felodin** eller **amlodipin** kan provas som alternativ. Vid otillräcklig effekt rekommenderas tillägg av fosfodiesterashämmare såsom **sildenafil** eller **tadalafil**. Vid otillräcklig effekt eller återkommande sår rekommenderas tillägg av endotelinreceptor antagonisten **bosentan**. Vid otillräcklig effekt eller biverkningar rekommenderas tillägg av intravenösa prostacyklinanaloger **iloprost**. Valet att rekommendera bosentan före Ilomedin är baserat på att lägre sjukvårdskostnader för behandling med Bosentan förväntas jämfört med Ilomedin [15]. OBS Det föreligger stora prisskillnader mellan olika generiska bosentanpreparat! Vid behandlingsresistenta sår kan **botulinumtoxin-A** injektion övervägas.

#### Sårhäkning

##### *Kalciumkanalblockerare (Ca-antagonister)*

Ca-antagonister är förstahandsval för att motverka Raynauds fenomen och främja vasodilation vid systemisk skleros. Flest studier har genomförts med Ca-antagonisten nifedipin [16, 17]. Den högsta tolerabla dosen ska eftersträvas genom att patienten stegvis ökar dygnsdosen nifedipin i steg om 10 mg var 2 – 3 veckor till upp emot 60 – 80 mg/d. Sårproblematik uppträder dock frekvent trots behandling med nifedipin och tilläggsbehandling behövs. Två mindre randomiserade kontrollerade studier (RCT) studerade effekten av nifedipin och iloprost (Ilomedin) på sjukdomsmanifestationer hos patienter med systemisk skleros [18, 19]. I båda studier minskade antalet sår efter behandling med båda preparat jämfört med innan studiestarten. Både nifedipin och iloprost minskade såren i liknande utsträckning. Studierna var dock små och antalet patienter med digitala sår litet [19]. Biverkningar av nifedipin förekommer i form av bensvullnad och reflux. Lyhördhet krävs också avseende manlig potens som kan påverkas negativt av nifedipin. Nifedipin 20mg (Adalat) finns tillgänglig inom läkemedelsförmånen och ska användas i första hand. Vid intolerans av Nifedipin 20mg finns det Nifedipin i lägre doser tillgänglig på licens av generiskt preparat. Licensen ansöks om via KLAS ([KLAS • E-hälsomyndigheten \(ehalsomyndigheten.se\)](http://www.klas.se)) Separat recept skickas elektroniskt. Ca-antagonisterna felodipin och amlodipin har empirisk använts som alternativ till nifedipin och kan provas. Studier saknas dock avseende behandling av systemisk skleros relaterade sår eller Raynauds fenomen med felodipin eller amlodipin. Dessa preparat ges i regel en gång dagligen.

##### *Fosfodiesterashämmare*

Fosfodiesterashämmare har börjat användas oftare för kärldilatation vid systemisk skleros. Sildenafil eller tadalafil används vid behandling av digitala sår. Tre randomiserade placebo-kontrollerade studier som studerade effekten av fosfodiesterashämmare på Raynauds fenomen, visade även tendenser till förbättrad sårhäkning i fosfodiesterasgruppen hos de få patienterna med digitala sår [20-22]. Subgruppsanalysen nådde dock inte signifikanta resultat

## **Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros**

troligen på grund av att studierna hade inkluderat för få patienter. Däremot har en meta-analys av den sammanlagda effekten från dessa tre studier kunnat visa att sår-läkningen främjades av behandling med sildenafil [23]. I en senare intention-to-treat studie avseende sildenafil-effekt på sår-läkning nåddes inte slutmålet delvis på grund av oväntat hög spontanläkning i placebogruppen [14]. Ett signifikant lägre antal sår sågs dock efter 8 och 12 veckor i sildenafilgruppen. Detta stämmer också med erfarenhet från klinisk praxis inom SSSG-gruppen. Man eftersträvar högsta tolerabla dos. Upptrappningen sker med 1 tablett var 3:e dag till en målnivå av 20 – 60 mg 3 gånger dagligen. Man har också visat att fosfodiesterashämmaren tadalafil 20 mg var annan dag, som tilläggsbehandling till kalciumkanalhämmare, främjar sår-läkning [22]. Läkemedelspriset varierar stort mellan olika generiska preparat för fosfodiesterashämmare som delvis har fri prissättning. Förpackningar som ingår i högkostandsskyddet bör väljas i första hand. Vänstersidig hjärtsvikt bör uteslutas med ultraljud av hjärtat före insättning.

### *Prostacyklinanaloger*

Behandling med *prostacyklinanalogen* iloprost (Ilomedin) har använts länge i Sverige för behandling av svåra Raynauds fenomen och sår. Iloprost ges som infusion om 50 mikrogram intravenöst 3 dagar i följd var 6:e vecka. Effekten på sår-läkning stöds av placebo-kontrollerade RCT [24] och en Cochraneanalys [25]. Effektstorleken (effect size) för sår-läkningen var 23.17 [2.20, 243.52] till fördel av iloprost jämfört med placebo [24, 26]. I en senare metaanalys nådde iloprostbehandlingen inte signifikansen för sår-läkning ( $Z = 1.75$ ,  $p = 0.08$ ) [23] däremot för förebyggande av sår, v.g. se nedan. Huvudvärk är vanligt under iloprostbehandling och blodtryckskontroller behöver genomföras frekvent.

Det finns än så länge inga studier som jämfört effekten mellan fosfodiesterashämmare och den intravenösa prostaglandinanalogen iloprost. Fosfodiesterashämmare har dock blivit vanligare i praktiken eftersom samhällskostnader kan minskas genom undvikande av intravenös prostaglandinbehandling på sjukvårdsinrättning och därmed minskad sjukfrånvaro. En del patienter är i behov av både kalciumkanalblockerare, fosfodiesterashämmare och intravenös prostaglandin analog. I dessa fall läggs antingen först fosfodiesterashämmare (exempelvis sildenafil eller tadalafil) eller intravenös prostaglandin analog (iloprost) till Ca-antagonister (exempelvis nifedipin eller felodipin) vid otillräcklig effekt av Ca-antagonisterna och vid fortsatt otillräcklig effekt kan alla tre verkningsmekanismerna kombineras. En färsk genomgång av läkemedelsförskrivning för digitala sår inom EUSTAR visar att många patienter endast står på ett läkemedel [27]. Det finns god empiri i Sverige för kombination av flera läkemedel från de 3 läkemedelsgrupperna vid otillräcklig effekt av ett läkemedel. Ca-antagonist tas ej de dagar som ilomedininfusion ges eftersom samtidigt intag av Ca-antagonist kan leda till ökat frekvens av biverkningar under ilomedininfusionen. Det görs inget uppehåll med fosfodiesterashämmare eller endotelinreceptorhämmare.

### Förebyggande av sår

Hos patienter med upprepade sår behöver man alltid utesluta om det finns andra orsaker till såren, framför allt storkärlssjukdom.

### *Prostacyklinanaloger*

Man har i en metaanalys visat att behandling med den intravenösa prostaglandinanalogen iloprost kan minska frekvensen av digitala sår ( $Z = 2.18$ ,  $p = 0.03$ ) [23].

### *Endotelinreceptor-antagonister*

Endotelinreceptor-antagonisten bosentan har i två RCT visats kunna förebygga sårrecidiv men hade ingen effekt på sår-läkningen [28, 29]. Man kan således överväga att ge bosentan till patienter som fortsätter att få sår trots behandling med kalciumkanalhämmare,



## **Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros**

fosfodiesterashämmare och prostaglandinanalogue. Vänstersidig hjärtsvikt bör uteslutas med ultraljud av hjärtat före insättning. Behandling ges som 62,5 mg x 2 i en månad och ökas sedan till 125 mg x 2. Noggrann kontroll av levertoxicitet är viktig.

### **Refraktära sår**

#### ***Botulinumtoxininjektioner***

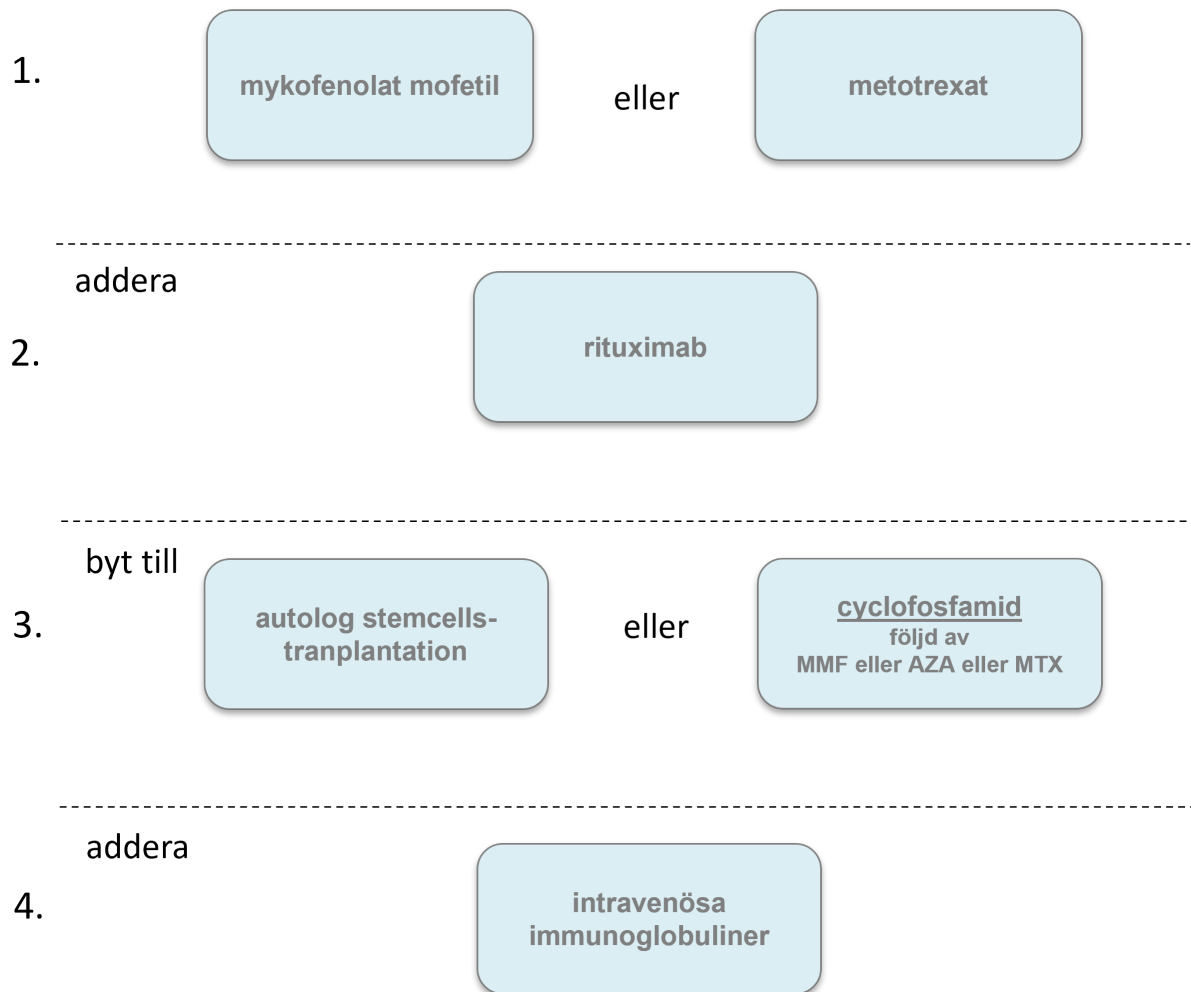
Vid svårläkta sår och/eller svårigheter att tolerera kärlvidgande behandling är injektion av Botulinumtoxin-A vid fingerroten ett alternativ som bör provas. Det vetenskapliga underlaget är begränsat och motsägelsefullt, och det är osäkert om behandlingen givits på optimalt sätt. Tre randomiserade studier har genomförts på Raynauds fenomen där ingen skillnad kunde ses i två av studierna [30, 31] och förbättring i en [32]. Dessa studier skilde sig dock åt avseende sättet hur Botulinumtoxin-A injektionerna har givits. En jämförande studie mellan botulinumtoxin-A injektioner och prostacyclinanalogue har visat att botulinumtoxin-A injektioner hade liknande effekt på sårhäkning som prostacyclinanalogue men med lägre total behandlingskostnad [33]. Flera fallrapporter tyder på gynnsam effekt av botulinumtoxin-A injektioner på sårhäkning [34-36]. Där utöver finns det klinisk erfarenhet inom SSSG som tyder på gynnsam effekt av botulinumtoxin-A injektioner på läkning av digitala sår. Behandlingserfarenheter inom SSSG baserar sig på en injektionsteknik som skiljer sig från ovan beskrivna RCTn.

Risk finns för övergående paralytisk av muskulatur i handen. Injektioner kan vara smärtsamma men smärtan är endast procedurrelaterad. Behandlingen bör utföras av personal som är van vid att ge injektioner med botulinumtoxin till patienter med systemisk skleros.

### **Kärlvidgande läkemedel och graviditet**

Graviditet ska inte påbörjas vid behandling med nifedipin eller bosentan. Det är därför viktigt med information om noggrannhet med preventivmedel. Vid behov av kärlvidgande läkemedel under graviditet bör kontakt tas med specialistmödravården för diskussion.

## Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros



**Figur 2.** Flödeschema för behandling av hudfibros vid systemisk skleros. Första linjens behandling är immundämpande behandling med antingen mykofenolat mofetil (MMF) eller metotrexat (MTX). Vid otillräcklig effekt adderas anti-B cells behandling med rituximab. Vid otillräcklig effekt övervägs behandling med autolog stamcellsterapi eller cyklofosfamid följt av behandling med MMF, azatioprin (Aza) eller MTX. Intravenösa immunoglobuliner kan övervägas som tillägg vid kontraindikation eller svikt av övrig behandling.

### HUDFIBROS

#### Hud - bakgrund och rekommendation

Hudfibros vid systemisk skleros av diffus kutan typ kan progrediera snabbt och vara mycket handikappande. Snabbt progredierande hudengagemang i början av sjukdomen är associerad med ökad mortalitet och engagemang av inre organ, såsom hjärta och lungor [37]. Sjukdomens naturliga förlopp med utveckling av hudatrofi och sedan minskning av hudstramheten gör det svårt att tolka resultat av interventionsstudier.

För behandling av hudfibros rekommenderas **metotrexat** (MTX) eller **mykofenolat mofetil** (MMF). Vid snabbt progredierande hudfibros rekommenderas tillägg av **rituximab**. Vid otillräcklig effekt hos patient utan allvarliga inre organengagemang rekommenderas att överväga **autolog stamcellstransplantation** (ASCT). Behandlingen ska övervägas tidigt i sjukdomsförloppet (högst 4-5 år sedan sjukdomdebut), innan svåra inre organengagemang tillkommer. Även **cyklofosfamid** kan övervägas vid snabbt progredierande sjukdom. **Intravenösa immunoglobuliner** (IvIG) har främst använts som tilläggsbehandling hos patienter med systemisk skleros med refraktär sjukdom. Kortisonparande effekt har observerats. IvIG kan således övervägas som tillägg till patienter som inte svarat på behandling med MMF eller MTX där patienterna ej är aktuella för behandling med rituximab, ASCT eller cyklofosfamid. Det rekommenderas att IvIG ges totalt 2g/kg kroppsvikt per månad med administration á 0,4g/kg kroppsvikt per dag i 5 dagar.

#### *Immunomodulerande terapier*

Immunomodulerande terapier har sedan länge använts i klinisk praxis, och det finns stöd för det av varierande evidensgrad. T.ex. rapporterade en liten (n=29) RCT redan 1996 minskad total skin score hos patienter som behandlades med MTX (15-25 mg/v) jämfört med patienter som fick placebo [38]. Pope et al. genomförde 2001 en RCT där MTX (15 mg/v) minskade hudengagemang jämfört med placebo [39]. Det finns ett antal retrospektiva undersökningar som stödjer användning av andra immunsuppressiva läkemedel som tex MMF för behandling av hudskleros [40-42].

Behandling med peroral cyklofosfamid (2mg/kg/d) under 12 månader resulterade i signifikant minskad modifierad Rodnan skin score (mRss) jämfört med placebo i en RCT (n=158) [43]. Cyclofosfamid rekommenderas inte i första hand pga biverkningsprofilen, och behandling ska i så fall ske i form av intravenös pulsbehandling.

En stor europeisk observationell studie (n=326) ESOS kunde inte påvisa någon signifikant skillnad beträffande hudengagemang hos patienter med tidig systemisk skleros av diffus kutan typ i någon av behandlingsarm (MTX, MMF, cyklofosfamid, "ingen behandling") 24 månader efter behandlingens start [44]. Trots detta rekommenderas immunosuppressiv behandling för patienter med progredierande hudskleros eftersom immunosuppression bidrar till minskad mortalitet [45, 46].

Det kan krävas mångårig behandling med DMARDs avseende hudengagemang. Det har visats att hudprogress kan ske efter avslutad behandling (eller minskad dos) med MMF [47, 48].

#### *B-cellshämning*

Behandling med rituximab skall övervägas vid progredierande hudfibros. I en RCT har det visats att mRss hos patienter som behandlades med rituximab (två 1g doser med 2 veckors mellanrum) minskade 24 veckor efter interventionen till skillnad från patienter som fick placebo, där mRss ökade [49]. Skillnaden var signifikant och kliniskt relevant. Denna studie är dock gjord enbart på japansk population, vilket gör att resultat bör tolkas med viss försiktighet. Till stöd för rituximab behandling finns även observationella studier [50, 51] och ett multicenter open-label okontrollerad studie [52].

## **Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros**

### *Autolog stamcellstransplantation*

ASCT har haft mycket bra effekt på bl.a. mRss i flera RCTs [53, 54] och systemisk skleros av diffus kutan typ med snabbt progredierande hudengagemang är indikation för ASCT i bla USA [55]. Trots att den initiala behandlingsrelaterade mortaliteten i ASCT patientgrupperna var signifikant högre jämfört med patienter som behandlats med cyklofosamid, bör ASCT övervägas för patienter med snabbt progredierande hudengagemang som har hög risk för svårt engagemang av andra organ [56]. Behandling med ASCT skall förbehållas 2 centra i Sverige (Karolinska universitetssjukhuset och Skånes universitetssjukhus) inom ramen av högspecialiserad vård. Patienter som är möjliga kandidater för ASCT skall remitteras dit för bedömning.

### *Intravenösa Immunoglobuliner*

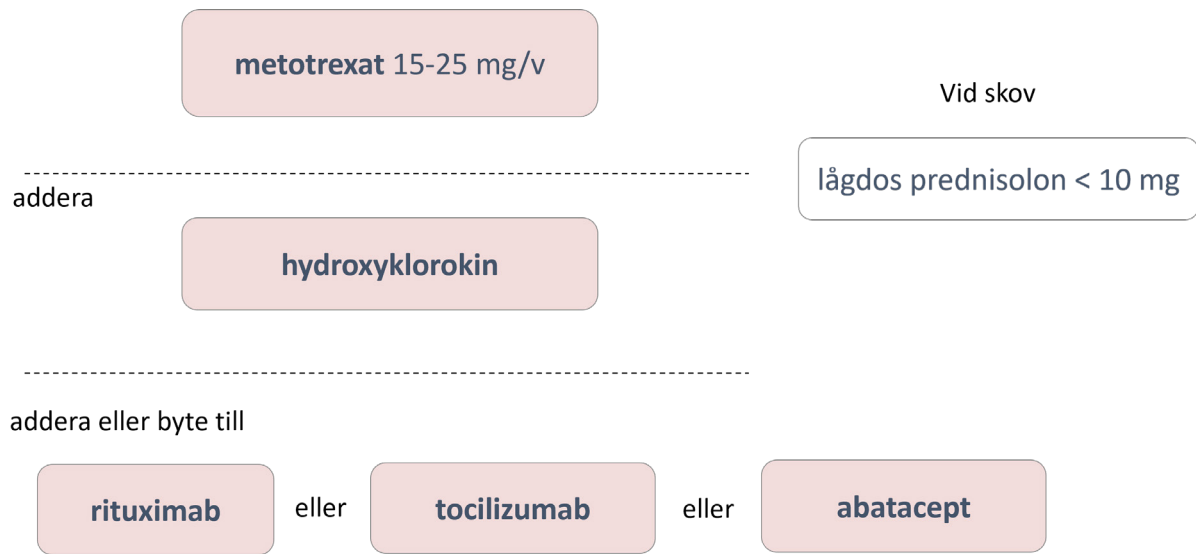
IvIG har främst använts som tilläggsbehandling hos patienter med systemisk skleros med refraktär sjukdom. Upprepade behandlingar har oftast visat effekt på mRss antingen som stabilisering eller förbättring av hudfibrosen. En kortisonsparande effekt har observerats.

En enda dubbel-blind RCT av IvIG finns avseende effekt på behandlingsrefraktär hudfibros hos 63 patienter med systemisk skleros av diffus kutan typ [57]. Studien har visat en förbättring av mRSS efter upprepade behandlingar med IVIG, trots att studien inte nådde primary endpoint (förbättring i mRSS vid 12 veckor uppföljning efter en enda behandlingsomgång). Gynnsam effekt av IvIG på behandlingsrefraktärt hudengagemang beskrivs i litteraturen hos sammanlagt 120 patienter med systemisk skleros av diffus form och 83 patienter med systemisk skleros - myosit overlap som studerats i observationella och retrospektiva studier [58-61]. 2g/kg/månad har givits främst mellan 6 och 12 månader upp till drygt 2 år. Därutöver finns det ett flertal fallbeskrivningar som beskriver gynnsam effekt på mRss vid tillägg av IvIG till sviktande standardbehandling [62-64].

### *JAK-hämmare*

En meta-analys vilken inkluderade 9 studier (59 patienter totalt, där 47 fick **tofacitinib** och 12 **baricitinib**) har visat förbättring i mRSS score (-5 till -25 poäng från baseline, median -10) [65].

## Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros



**Figur 3.** Flödeschema för behandling av artrit vid systemisk skleros. Första linjens behandling är immundämpande behandling med metotrexat. Vid otillräcklig effekt adderas anti-malariabehandling. Vid otillräcklig effekt adderas antingen anti-B cells behandling med rituximab eller hämning av IL-6 signalering med tocilizumab. Skov behandlas med lågdoskortison.

### ARTRIT

#### Artrit - bakgrund och rekommendation

Ledengagemang är vanligt förekommande vid systemisk skleros, ofta i form av artralgi och stelhet. Ultraljudsundersökning kan bekräfta förekomst av synovit eller tenosynovit i upp till 50%, respektive 30% av fallen. I avsaknad av kliniska prövningar med immunomodulerande behandling mot artrit hos systemisk skleros patienter, utgörs behandlingsrekommendationerna av expertkonsensus [8] och studier med lågt antal patienter, oftast okontrollerade studier. Fallrapporter, fallserier eller små retrospektiva fall-kontrollstudier dokumenterar användning av klassiska DMARD eller biologisk behandling.

Rekommendationen för behandling av artrit hos patienter med systemisk skleros är i första hand **metotrexat** (MTX), lågdos **prednisolon** kan övervägas vid skov. Nästa steg i behandlingstrappan utgörs av **hydroxiklorokin**, följt av **rituximab** och **tocilizumab**.

#### DMARD

Den generella expertrekommendationen är att behandlingen initieras i första hand med MTX, i analogi med reumatoid artrit [66]. Lågdos kortison motsvarande prednisolon <10 mg/dag används med försiktighet på grund av risken för renal kris med högre doser hos denna patientgrupp. I en liten retrospektiv studie har man observerat gynnsam effekt av hydroxiklorokin på ledengagemanget efter 11 månaders behandling hos patienter med systemisk skleros, framförallt vid förekomst av synovit [67]. Det saknas underlag för hur länge varje behandlingssteg i trappan bör fortgå före utvärdering. Handläggningen bör individualiseras beroende på svårigheten av patientens ledsymtom och andra organmanifestationer. Det finns även fallrapporter som beskriver effekt på artritsymptomen för **leflunomid** [68].

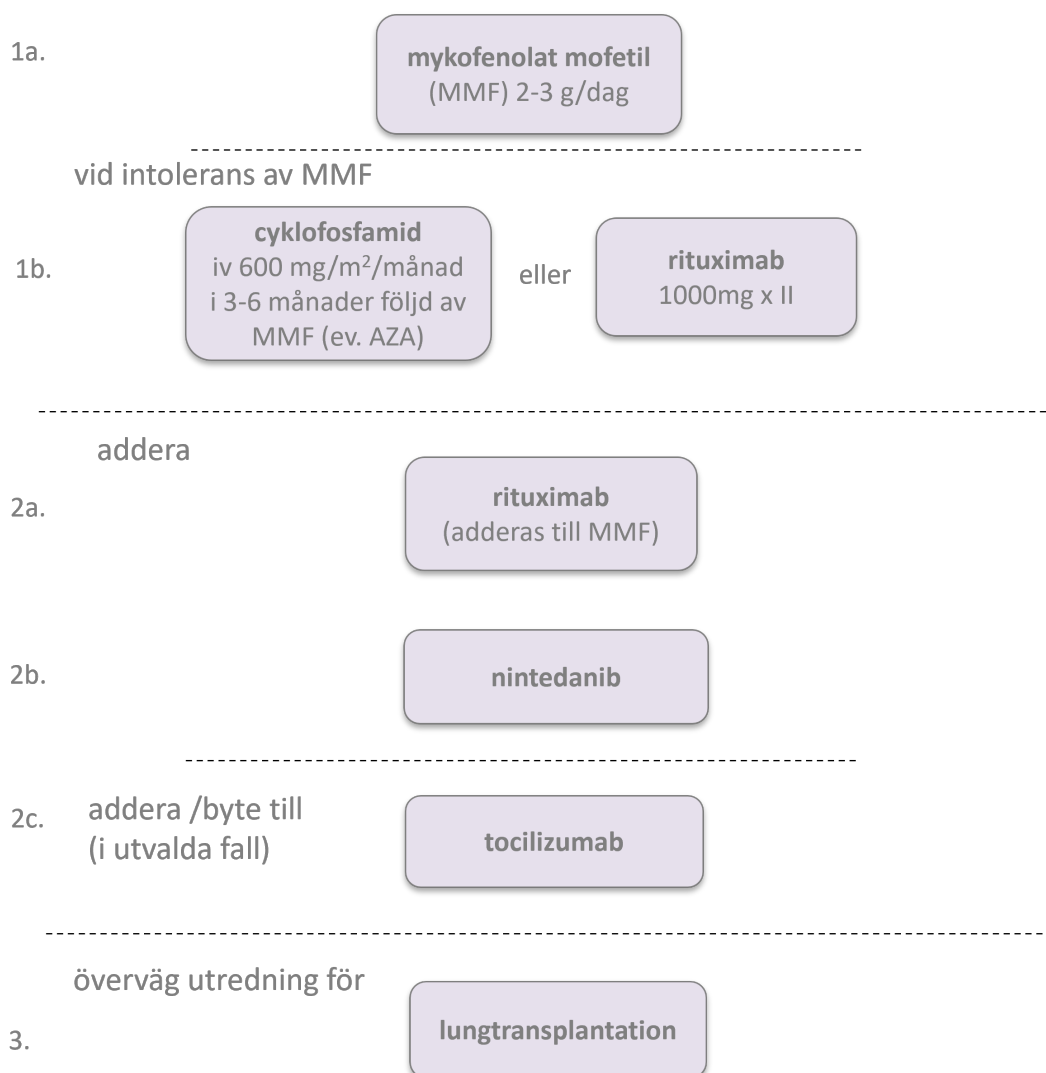
#### Biologiska DMARD

Tocilizumab och **abatacept** har visats minska antalet ömma och svullna leder, stelhet och smärta, i en liten observationell studie av systemisk skleros patienter med artrit (15, respektive 11 patienter behandlade med tocilizumab, respektive abatacept) [69]. Ytterligare ett par fallserier/-rapporter har dokumenterat effekten av tocilizumab [70, 71]. Effekten av abatacept på antal svullna och ömma leder har undersökts som sekundärt utfallsmått i en dubbelblind randomiserad placebo-kontrollerad fas II studie med 88 patienter. Ingen skillnad har kunnat påvisas efter 12 månaders behandling mellan abatacept- och placebogrupperna [72]. Rituximab har visat sig reducera antal svullna och ömma leder efter 6 månader i en liten open label okontrollerad studie med lågt antal patienter [73].

#### JAK-hämmare

I en open label randomiserad kontrollerad prövning med totalt 66 patienter, har **tofacitinib** undersökts avseende effekt på hud samt muskuloskeletalt engagemang vid 52 veckors behandling och jämförts med metotrexat (veckodos 10 mg). Effekt på både modifierad mRss samt muskuloskeletalt ultraljudsscore har visat fördel för tofacitinib jämfört med MTX [74]. Fallrapporter och fallserier för terapi med JAK-hämmare vid systemisk skleros har sammanställts i en systematisk översikt där tofacitinib, och i mindre utsträckning **baricitinib**, har använts för patienter med systemisk skleros där behandlingsindikationen har varit hudskleros och mindre frekvent ledengagemang. De få patienter som fått terapi med tofacitinib eller baricitinib har alla rapporterat effekt på ledmanifestationer, i några fall med reduktion av DAS28 [65, 75].

## Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros



**Figur 4.** Flödeschema för behandling av interstitiell lungsjukdom vid systemisk skleros. Första linjens behandling är immundämpande behandling med mykofenolat mofetil (MMF). Vid intolerans mot MMF ges behandling med cyklofosfamid eller rituximab. Vid otillräcklig effekt adderas behandling med rituximab till MMF i första hand eller anti-fibrotisk behandling med nintedanib i andra hand. Hämning av IL-6 signalering med tocilizumab kan eventuellt övervägas för utvalda patienter med hög inflammatorisk aktivitet. Vid långt gången sjukdom behöver lungtransplantation övervägas.

### **INTERSTITIELL LUNGSJUKDOM (ILD)**

Interstitiell lungsjukdom - bakgrund och rekommendation

Behandling ska övervägas för alla patienter med systemisk skleros och lungengagemang. Bedömningen baseras på en kombination av ökad fibros på high resolution CT (HRCT), minskning av lungfunktion mätt med (forcerad) vitalkapacitet (FVC eller VC) och/eller diffusionskapacitet och/eller försämring av subjektiva symptom och ansträngningskapacitet [76]. Man ska även ta hänsyn till alla riskfaktorer för progressiv sjukdom, såsom exempelvis förekomst av Scl-70 antikroppar. Behandlingsindikationen stärks vid progredierande sjukdom och/eller om det förekommer riskfaktorer.

I nuläget rekommenderas i första hand behandling med **mykofenolat mofetil** (MMF). Eventuellt kan initial behandling med **cyklofosfamid** övervägas i vissa fall tex. när MMF ej tolererats. Detta ska då följas av behandling med, i första hand MMF (3g/dygn, eller högsta tolererade dosen över 1,5g/dygn) och i andra hand **azathioprin** (2 – 2,5mg/kg/dygn) [77]. Vid användning av cyklofosfamid rekommenderas att ge intravenösa pulsar (600mg/m<sup>2</sup> var 4:e vecka) framför peroral cyklofosfamid. Utifrån alltmer övertygande data gällande **rituximab** kan även detta övervägas som förstahandsbehandling, vid intolerans mot MMF. Detta stöds av tidigare klinisk erfarenhet, god kännedom om läkemedlet samt den effekt det kan ha även vid andra manifestationer av systemisk skleros.

Vid progress trots ovanstående alternativ ska kombinationsbehandling övervägas. Två studier har på senare tid visat att en kombination av MMF och rituximab kan vara fördelaktigt, varför detta i många fall bör vara förstahandsalternativ. Antifibrotisk behandling med **nintedanib** kan också vara ett behandlingsalternativ, särskilt hos patienter med progredierande lungfibros utan andra manifestationer i behov av tilläggsbehandling. Nintedanib adderas då till DMARD-behandlingen. I särskilda fall, hos patienter med hög inflammatorisk aktivitet, kan behandling med **tocilizumab** provas. Vid svårare sjukdom, med snabb progress som inte svarar på behandling kan **lungtransplantation** eller **autolog stamcellstransplantation** övervägas.

#### *Mykofenolat mofetil*

MMF används i första hand vid behandling av interstitiell lungsjukdom (ILD) vid systemisk skleros. Till stöd för detta finns fallrapporter, klinisk erfarenhet samt flera studier, varav bland annat en randomiserad kontrollerad studie (RCT) och två retrospektiva studier [78-80] samt expertkonsensus [81]. I en RCT, Scleroderma lung study 2, jämfördes behandling med MMF 3g/dygn under 24 månader med peroralt cyklofosfamid 2mg/kg/dygn under 12 månader följt av placebo under 12 månader [82]. Vid uppföljning efter 24 månader sågs ingen signifikant skillnad i FVC mellan grupperna. Det sågs däremot en signifikant förbättring i FVC i båda grupperna. Som sekundära utfall, utan skillnad mellan behandlingsgrupperna, påvisades även förbättring i självrapporterad dyspné, hudtjocklek och utbredning av ILD på HRCT. Biverkningsmässigt tolererades MMF bättre än cyklofosfamid. Detta gällde främst leukopeni och trombocytopeni.

#### *Cyklofosfamid*

Det finns en lång beprövad erfarenhet där cyklofosfamid, både peroralt och intravenöst, använts vid behandling av ILD. Till stöd för behandling finns även expertkonsensus [81]. I en RCT, Scleroderma lung study 1, har man kunnat visa att enbart terapi med peroralt cyklofosfamid gav marginellt förbättrad lungfunktion jämfört med placebo [83, 84]. Efter 12 månader utsattes behandlingen. Vid uppföljning 12 månader efter avslutad cyklofosfamidbehandling hade patienterna åter försämrats och lungfunktionen hade jämförbara värden med före behandlingsstart. Det kvarstod emellertid förbättring i patientrapporterad dyspné.



## **Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros**

I Scleroderma lung study 2 [82], se ovan, sågs ingen skillnad i FVC mellan behandling med MMF och cyklofosamid. Däremot sågs inom respektive behandlingsgrupp en signifikant förbättring i FVC.

### *Rituximab*

Ett möjligt alternativ är rituximab. Det finns flera öppna jämförande studier och observationsstudier som talar för viss effekt avseende FVC [50-52, 85]. I en öppen randomiserad studie jämfördes rituximab med cyklofosamid. Efter 6 månader sågs signifikant förbättring i FVC hos de patienter som erhöll rituximab men inte hos dem som fick cyklofosamid [86]. I en RCT jämfördes rituximab med placebo, med skillnad i mRSS efter 24 veckor som primärt utfallsmått [49]. Studien kunde efter 24 veckor visa signifikant skillnad mellan grupperna avseende såväl mRSS som FVC till fördel för rituximab. Studiedeltagarna var enbart av japanskt ursprung in. Ingen liknande studie finns för andra populationer. I en dubbelblind, randomiserad, fas II studie, RECITAL har effekten av rituximab jämförts med cyklofosamid intravenöst hos 101 patienter med bindvävssjukdom-associerad ILD, varav cirka 37% hade diagnosen systemisk skleros. Efter 24 veckor, har förbättringar i lungfunktion (FVC) och patientrapporterade mått visat effekt för både rituximab- och cyklofosamidterapi. Ingen fördel i effektmåten har kunnat visats för rituximab, dock har färre biverkningar visats jämfört med cyklofosamid [87]. Det finns flera systematiska översikter [88-90] där resultaten sammantaget talar för en stabilisering och möjligen även en förbättring av lungfunktionen. Flera av studierna är dock retrospektiva och i prospektiva studier saknas ofta jämförelse mot placebo. I en randomiserad, dubbelblind studie hos 122 patienter med ILD associerat till bindvävssjukdom eller idiopatisk interstitiell pneumoni och NSIP (non specific interstitial pneumonia) mönster har behandling med enbart MMF och placebo jämförts med kombinationsbehandling med MMF och rituximab [91]. 19% av patienterna hade systemisk skleros. Efter 6 månader sågs signifikant skillnad mellan grupperna avseende förändring i FVC från baseline, till fördel för kombinationsbehandling. Fler infektioner sågs i gruppen som fick kombinationsbehandling. En annan studie har retrospektivt jämfört utfallsmått för kombinationen MMF och rituximab med autolog stamcellstransplantation [92]. I studien ingick 21 patienter med systemisk skleros i gruppen med kombinationsbehandling och 16 i gruppen som erhöll autolog stamcellstransplantation. I båda grupperna sågs efter 12 månader en signifikant och jämförbar förbättring i FVC-värden men inte i DLCO. En bättre säkerhetsprofil förelåg i gruppen med kombinationsbehandling.

### *Nintedanib*

Antifibrotisk behandling med tyrosinkinashämmaren nintedanib kan också övervägas som behandling. ILD associerad till systemisk skleros finns som indikation för detta läkemedel. Detta baseras främst på en RCT, SENCIS-studien, där 576 patienter erhöll antingen nintedanib eller placebo [93]. Efter 52 veckor sågs mindre försämring av FVC i gruppen som erhöll nintedanib jämfört med placebo. 48,4% av patienterna stod även på MMF vid baslinjen. Subanalyser tyder på mest fördelaktigt resultat av kombinationen nintedanib och MMF. Det sågs ingen skillnad, avseende försämring i FVC, mellan de patienter som behandlades med enbart nintedanib och de som endast stod på MMF. Vid en annan RCT jämfördes nintedanib med placebo hos patienter med progressiv fibrotiserande ILD [94]. Försämring i FVC var signifikant lägre i nintedanibgruppen jämfört med placebo efter 52 veckor.

Även om behandling med nintedanib är godkänd för ILD vid systemisk skleros, finns begränsade kunskaper, särskilt utifrån andra organmanifestationer vid systemisk skleros. Insättning bör därför ske i samråd med reumatolog på universitetssjukhus samt i diskussion med lungläkare. Det har framkommit farhågor kring GI-problematik då detta är en vanlig biverkan av nintedanib [95]. I SENCIS-studien var det närmare 50% i nintedanibgruppen som

## **Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros**

fick dosreducera eller göra behandlingsuppehåll pga biverkningar, främst diarré [96]. Dosreduktion ledde dock inte till sämre behandlingseffekt. Biverkningar ledde till permanent avslut av behandling hos 16% i nintedanibgruppen resp 8,7% i placebogruppen. SENCIS-ON-studien visar liknande biverkningsprofil efter ytterligare ett års behandling [97]. Det finns även en osäkerhet kring läkning av sår, där patienter med mer extensiv sårproblematik inte inkluderats i SENCIS-studien. Inte heller patienter med PAH inkluderades i denna.

### ***Tocilizumab***

Behandling med tocilizumab kan övervägas till patienter med inflammatorisk aktivitet. I en randomiserad studie [98], analyserades lungfunktion som sekundärt utfallsmått. I denna studie nåddes inte det primära utfallet som var signifikant skillnad i mRss mellan tocilizumab och placebo efter 48 veckors behandling. I gruppen som behandlades med tocilizumab var det en signifikant lägre andel som försämrades i FVC jämfört med gruppen som erhöll placebo. I inklusionskriterierna för denna studie ingick inflammatorisk aktivitet i form av förhöjd SR, CRP eller TPK. Även i en fas 2 studie med mRss som primärt utfallsmått, som inte uppnått, kunde man visa på viss effekt avseende lungfunktion [99, 100]. I en observationell europeisk multicenterregisterstudie, har man inte kunnat notera någon statistisk signifikant skillnad efter 12 månaders behandling hos patienter med tocilizumab jämfört med standardterapi vad gäller förbättring av hudfibros eller lungfunktion [101].

### ***Stamcellstransplantation och lungtransplantation***

Patienter med snabbt progredierande lungsjukdom eller patienter som inte svarar på sedvanlig behandling enligt ovan kan bli aktuella för behandling med autolog stamcellstransplantation [53, 54] eller lungtransplantation [102-104] efter noggrant övervägande avseende riskfaktorer för behandlingsrelaterade komplikationer. Beslut om dessa åtgärder bör fattas av reumatolog vid universitetssjukhus.

### RENAL KRIS

#### Bakgrund och rekommendation

Njurpåverkan vid systemisk skleros kan utgöras av olika manifestationer, varav den mest studerade och allvarliga komplikationen är renal kris. I denna skrift kommer vi fokusera på behandlingsrekommendation avseende scleroderma renal kris. Renal kris är en sällsynt komplikation vid systemisk skleros som oftast uppstår tidigt i sjukdomsförloppet och är vanligare vid förekomst av vissa sjukdomsmarkörer (RNA-polymeras III och Scl-70 autoantikroppspositivitet och/ eller diffus systemisk skleros) [105, 106]. Den är associerad till ökad mortalitet och morbiditet i form av (potentiellt terminal) njursvikt om behandlingen fördröjs.

#### *Angiotensin converting enzyme hämmare*

Angiotensin converting enzyme (ACE)-hämmare är första linjens behandling med ett målblodtryck är <140/90 inom 72 timmar [107]. Kortverkande ACE-hämmare (**captopril** 12,5 mg) rekommenderas initialt för snabb upptitrering av dos och kontroll av BT [105] eller om hemodynamisk instabilitet [9]. Ökat kreatinin, vilket förväntas med ACE hämmare, ska ej föranleda reducerad dos. När blodtrycksmålet har uppnåtts och blodtrycket stabiliserats, kan man byta till långverkande ACE-hämmare [105, 107] som sedermera ska behållas.

Om blodtrycket ej är tillräckligt reglerat med ACE-hämmare, föreslås i andra hand tillägg av calciumflödeshämmare. Ytterligare diuretikum eller alfablockerare kan användas om blodtrycksmålet ej uppnåtts [107].

Vid normotensiv renal kris, ges ACE hämmare av kort- eller intermediär halveringstid (**ramipril**) och blodtrycket föreslås hållas e100-110 mm Hg systoliskt för att undvika ischemi och akut tubulär nekros [9].

Patienter som startar dialys på grund av njursvikt i samband med renal kris kan förbättras i njurfunktion upp till 2 år efter den initiala händelsen, varför njurtransplantation bör avvaktas. Upp till 50% av patienter med dialys kan avsluta detta [107].

Behandling med ACE-hämmare före utveckling av scleroderma renal kris är förknippad med högre förekomst av denna komplikation varför förebyggande behandling inte rekommenderas [108].

Endotelinreceptorhämmare har undersökts som tilläggsbehandling under sex månader vid scleroderma renal kris i en open label liten prospektiv studie på 16 patienter [109]. Vid 12 månader har man dock inte kunnat identifiera någon signifikant skillnad mellan grupperna vad gäller njuröverlevnad.

#### *Plasmaferes*

Det finns endast fallrapporter eller retrospektiva studier för användning av **plasmaferes** vid renal kris. I en retrospektiv studie från 2012, har man noterat att patienter med renal kris som genomgått plasmaferes hade en lägre förekomst av end-stage renal disease (20% jämfört med 55%, total antal patienter 20 varav hälften fick plasmaferes) och lägre dödlighet vid 1 och 5 år [110]. Rekommendationen för användning av plasmaferes enligt The American Society of Apheresis är för patienter med tecken till mikroangiopatisk hemolytisk anemi eller som är intoleranta mot ACE-hämmare [107, 111].

#### *Ecilizumab*

Det finns begränsade data för behandling med **ecilizumab** vid renal kris, i form av några få fallrapporter samt en fallserie med 6 fall. I alla fallbeskrivningar, förekommer hemolytisk anemi, komplementkonsumtion och refraktär sjukdom som ej svarar på sedvanlig behandling [112].

### REFERENSER

1. Andreasson K, Saxne T, Bergknut C, Hesselstrand R, Englund M. Prevalence and incidence of systemic sclerosis in southern Sweden: population-based data with case ascertainment using the 1980 ARA criteria and the proposed ACR-EULAR classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2014;73 10: 1788-92.
2. Morrisroe K, Sudararajan V, Stevens W, Sahhar J, Zochling J, Roddy J et al. Work productivity in systemic sclerosis, its economic burden and association with health-related quality of life. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57 1: 73-83.
3. Chevreur K, Brigham KB, Gandre C, Mouthon L, Network B-RR. The economic burden and health-related quality of life associated with systemic sclerosis in France. *Scand J Rheumatol* 2015;44 3: 238-46.
4. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European heart journal* 2022;43 38: 3618-731.
5. Kowal-Bielecka O, Fransén J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017;76 8: 1327-39.
6. Hughes M, Ong VH, Anderson ME, Hall F, Moinzadeh P, Griffiths B et al. Consensus best practice pathway of the UK Scleroderma Study Group: digital vasculopathy in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54 11: 2015-24.
7. Herrick AL. Raynaud's phenomenon. *Journal of Scleroderma and Related Disorders* 2019;4 2: 89-101.
8. Fernandez-Codina A, Walker KM, Pope JE, Scleroderma Algorithm G. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis & rheumatology* 2018;70 11: 1820-8.
9. Hachulla E, Agard C, Allanore Y, Avouac J, Bader-Meunier B, Belot A et al. French recommendations for the management of systemic sclerosis. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16 Suppl 2: 322.
10. Lebedoff N, Frech TM, Shanmugam VK, Fischer A, Erhardt D, Kolfenbach J et al. Review of local wound management for scleroderma-associated digital ulcers. *Journal of Scleroderma and Related Disorders* 2018;3 1: 66-70.
11. Fujimoto M, Asai J, Asano Y, Ishii T, Iwata Y, Kawakami T et al. Wound, pressure ulcer and burn guidelines - 4: Guidelines for the management of connective tissue disease/vasculitis-associated skin ulcers. *J Dermatol* 2020;47 10: 1071-109.
12. Ughi N, Crotti C, Ingegnoli F. Effectiveness and safety of oxycodone/naloxone in the management of chronic pain in patients with systemic sclerosis with recurrent digital ulcers: two case reports. *Clin Interv Aging* 2016;11: 307-11.
13. Braschi F, Bartoli F, Bruni C, Fiori G, Fantauzzo C, Paganelli L et al. Lidocaine controls pain and allows safe wound bed preparation and debridement of digital ulcers in systemic sclerosis: a retrospective study. *Clinical rheumatology* 2017;36 1: 209-12.
14. Hachulla E, Hatron PY, Carpentier P, Agard C, Chatelus E, Jégo P et al. Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis* 2016;75 6: 1009-15.
15. policy: Cc. sildenafil and bosentan for the treatment of digital ulceration in systemic sclerosis in adults: nHS England 210302P [1911] first published:may 2021 version number:1.0. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2022/01/clinical-commissioning-policy-sildenafil-bosentan-treatment-of-digitalulceration-in-systemic-sclerosis.pdf>.
16. Meyrick Thomas RH, Rademaker M, Grimes SM, MacKay A, Kovacs IB, Cook ED et al. Nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1987;117 2: 237-41.

## **Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros**

17. Rodeheffer RJ, Rommer JA, Wigley F, Smith CR. Controlled double-blind trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 1983;308 15: 880-3.
18. Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, Beacham JA, Smith RE, Mant TG et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study. *BMJ* 1989;298 6673: 561-4.
19. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, Berruti V, Bazzi S, Micallef E et al. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19 5: 503-8.
20. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Bohm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005;112 19: 2980-5.
21. Herrick AL, van den Hoogen F, Gabrielli A, Tamimi N, Reid C, O'Connell D et al. Modified-release sildenafil reduces Raynaud's phenomenon attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2011;63 3: 775-82.
22. Shenoy PD, Kumar S, Jha LK, Choudhary SK, Singh U, Misra R et al. Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49 12: 2420-8.
23. Tingey T, Shu J, Smuczek J, Pope J. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis care & research* 2013;65 9: 1460-71.
24. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA, Jr. et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994;120 3: 199-206.
25. Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 Suppl 3: iii19-24.
26. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;1998 2: CD000953.
27. Blagojevic J, Abignano G, Avouac J, Cometi L, Frerix M, Bellando-Randone S et al. Use of vasoactive/vasodilating drugs for systemic sclerosis (SSc)-related digital ulcers (DUs) in expert tertiary centres: results from the analysis of the observational real-life DeSScipher study. *Clinical rheumatology* 2020;39 1: 27-36.
28. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50 12: 3985-93.
29. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, Hsu VM, Carpentier P et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70 1: 32-8.
30. Bello RJ, Cooney CM, Melamed E, Follmar K, Yenokyan G, Leatherman G et al. The Therapeutic Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Scleroderma-Associated Raynaud's Phenomenon: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthritis & rheumatology* 2017;69 8: 1661-9.
31. Senet P, Maillard H, Diot E, Lazareth I, Blaise S, Arnault JP et al. Efficacy and Safety of Botulinum Toxin in Adults with Raynaud's Phenomenon Secondary to Systemic Sclerosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study. *Arthritis & rheumatology* 2022.
32. Motegi SI, Uehara A, Yamada K, Sekiguchi A, Fujiwara C, Toki S et al. Efficacy of Botulinum Toxin B Injection for Raynaud's Phenomenon and Digital Ulcers in Patients with Systemic Sclerosis. *Acta Derm Venereol* 2017;97 7: 843-50.
33. Shenavandeh S, Sepaskhah M, Dehghani S, Nazarinia M. A 4-week comparison of capillaroscopy changes, healing effect, and cost-effectiveness of botulinum toxin-A vs prostaglandin analog infusion in refractory digital ulcers in systemic sclerosis. *Clinical rheumatology* 2022;41 1: 95-104.

## **Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros**

34. Motegi S, Yamada K, Toki S, Uchiyama A, Kubota Y, Nakamura T et al. Beneficial effect of botulinum toxin A on Raynaud's phenomenon in Japanese patients with systemic sclerosis: A prospective, case series study. *J Dermatol* 2016;43 1: 56-62.
35. Blaise S, Roustit M, Forli A, Imbert B, Cracowski JL. Non-healing ischaemic digital ulcer in a systemic sclerosis patient: a challenging clinical case. *Int Wound J* 2017;14 6: 978-81.
36. Souk JW, Kim HS. Effects of botulinum toxin injection on systemic sclerosis-related digital ulcers. *Korean J Intern Med* 2019;34 5: 1169-70.
37. Shand L, Lunt M, Nihtyanova S, Hoseini M, Silman A, Black CM et al. Relationship between change in skin score and disease outcome in diffuse cutaneous systemic sclerosis: application of a latent linear trajectory model. *Arthritis Rheum* 2007;56 7: 2422-31.
38. van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol* 1996;35 4: 364-72.
39. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001;44 6: 1351-8.
40. Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis--a retrospective analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46 3: 442-5.
41. Le EN, Wigley FM, Shah AA, Boin F, Hummers LK. Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2011;70 6: 1104-7.
42. Namas R, Tashkin DP, Furst DE, Wilhalme H, Tseng CH, Roth MD et al. Efficacy of Mycophenolate Mofetil and Oral Cyclophosphamide on Skin Thickness: Post Hoc Analyses From Two Randomized Placebo-Controlled Trials. *Arthritis care & research* 2018;70 3: 439-44.
43. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354 25: 2655-66.
44. Herrick AL, Pan X, Peytrignet S, Lunt M, Hesselstrand R, Mouthon L et al. Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS). *Ann Rheum Dis* 2017;76 7: 1207-18.
45. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66 7: 940-4.
46. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeon CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44 2: 208-19.
47. Mendoza FA, Lee-Ching C, Jimenez SA. Recurrence of progressive skin involvement following discontinuation or dose reduction of Mycophenolate Mofetil treatment in patients with diffuse Systemic Sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50 1: 135-9.
48. Scheja A, Hesselstrand R, Wildt M, Akesson A. Relapse of skin thickening after discontinuation or decrease of azathioprine therapy in a patient with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46 12: 1862-3.
49. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol* 2021;3 7: E489-E97.
50. Jordan S, Distler JH, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis* 2015;74 6: 1188-94.
51. Elhai M, Boubaya M, Distler O, Smith V, Matucci-Cerinic M, Alegre Sancho JJ et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2019;78 7: 979-87.

## **Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros**

52. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, Antonopoulos I, Markatseli TE, Simopoulou T et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum* 2017;46 5: 625-31.
53. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, McSweeney PA, Pinckney A, Welch B et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *N Engl J Med* 2018;378 1: 35-47.
54. van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *Jama* 2014;311 24: 2490-8.
55. Sullivan KM, Majhail NS, Bredeson C, Carpenter PA, Chatterjee S, Crofford LJ et al. Systemic Sclerosis as an Indication for Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Position Statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24 10: 1961-4.
56. Eyraud A, Scoupe L, Barnetche T, Forcade E, Lazaro E, Duffau P et al. Efficacy and safety of autologous haematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis: a systematic review of the literature. *Br J Dermatol* 2018;178 3: 650-8.
57. Takehara K, Ihn H, Sato S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial: intravenous immunoglobulin treatment in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31 2 Suppl 76: 151-6.
58. Raja J, Nihtyanova SI, Murray CD, Denton CP, Ong VH. Sustained benefit from intravenous immunoglobulin therapy for gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55 1: 115-9.
59. Poelman CL, Hummers LK, Wigley FM, Anderson C, Boin F, Shah AA. Intravenous immunoglobulin may be an effective therapy for refractory, active diffuse cutaneous systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2015;42 2: 236-42.
60. Levy Y, Amital H, Langevitz P, Nacci F, Righi A, Conforti L et al. Intravenous immunoglobulin modulates cutaneous involvement and reduces skin fibrosis in systemic sclerosis: an open-label study. *Arthritis Rheum* 2004;50 3: 1005-7.
61. Sanges S, Riviere S, Mekinian A, Martin T, Le Quellec A, Chatelus E et al. Intravenous immunoglobulins in systemic sclerosis: Data from a French nationwide cohort of 46 patients and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2017;16 4: 377-84.
62. Ihn H, Mimura Y, Yazawa N, Jinnin M, Asano Y, Yamane K et al. High-dose intravenous immunoglobulin infusion as treatment for diffuse scleroderma. *Br J Dermatol* 2007;156 5: 1058-60.
63. Nacci F, Righi A, Conforti ML, Miniati I, Fiori G, Martinovic D et al. Intravenous immunoglobulins improve the function and ameliorate joint involvement in systemic sclerosis: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2007;66 7: 977-9.
64. Cacciapaglia F, Stano S, Fornaro M, Iannone F. Subcutaneous immunoglobulin therapy for refractory skin thickening in rapidly progressive systemic sclerosis: A case report and literature review. *J Scleroderma Relat Disord* 2023;8 2: 101-6.
65. Moriana C, Moulinet T, Jaussaud R, Decker P. JAK inhibitors and systemic sclerosis: A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev* 2022;21 10: 103168.
66. Avouac J, Clements PJ, Khanna D, Furst DE, Allanore Y. Articular involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51 8: 1347-56.
67. Bruni C, Praino E, Guiducci S, Bellando-Randone S, Furst DE, Matucci-Cerinic M. Hydroxychloroquine and joint involvement in systemic sclerosis: Preliminary beneficial results from a retrospective case-control series of an EUSTAR center. *Joint Bone Spine* 2017;84 6: 747-8.
68. Sebastiani M, Giuggioli D, Vesprini E, Caruso A, Ferri C. Successful treatment with leflunomide of arthritis in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45 9: 1175-6.

## **Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros**

69. Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M, Maurer B, Riemekasten G, Leturcq T et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis* 2013;72 7: 1217-20.
70. Fernandes das Neves M, Oliveira S, Amaral MC, Delgado Alves J. Treatment of systemic sclerosis with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54 2: 371-2.
71. Zacay G, Levy Y. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with tocilizumab: Case series and review of the literature. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32 4: 563-71.
72. Khanna D, Spino C, Johnson S, Chung L, Whitfield ML, Denton CP et al. Abatacept in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: Results of a Phase II Investigator-Initiated, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis & rheumatology* 2020;72 1: 125-36.
73. Giuggioli D, Lumetti F, Colaci M, Fallahi P, Antonelli A, Ferri C. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2015;14 11: 1072-8.
74. Karalilova RV, Batalov ZA, Sapundzhieva TL, Matucci-Cerinic M, Batalov AZ. Tofacitinib in the treatment of skin and musculoskeletal involvement in patients with systemic sclerosis, evaluated by ultrasound. *Rheumatol Int* 2021;41 10: 1743-53.
75. Komai T, Shoda H, Hanata N, Fujio K. Tofacitinib rapidly ameliorated polyarthropathy in a patient with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 2018;47 6: 505-6.
76. Hoffmann-Vold AM, Molberg O. Detection, screening, and classification of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2020;32 6: 497-504.
77. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54 12: 3962-70.
78. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Resp Med* 2016;4 9: 708-19.
79. Owen C, Ngian GS, Elford K, Moore O, Stevens W, Nikpour M et al. Mycophenolate mofetil is an effective and safe option for the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: results from the Australian Scleroderma Cohort Study. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34 Suppl 100 5: 170-6.
80. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2013;40 5: 640-6.
81. Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Philpot EE, Ashrafzadeh A, Barake R, Barsotti S et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *Lancet Rheumatol* 2020;2 2: E71-E83.
82. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016;4 9: 708-19.
83. Clements PJ, Roth MD, Elashoff R, Tashkin DP, Goldin J, Silver RM et al. Scleroderma lung study (SLS): differences in the presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007;66 12: 1641-7.
84. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176 10: 1026-34.
85. Keir GJ, Maher TM, Hansell DM, Denton CP, Ong VH, Singh S et al. Severe interstitial lung disease in connective tissue disease: rituximab as rescue therapy. *Eur Respir J* 2012;40 3: 641-8.



## **Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros**

86. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, Ghosh A, Ghosh P. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57 12: 2106-13.
87. Maher TM, Tudor VA, Saunders P, Gibbons MA, Fletcher SV, Denton CP et al. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2022.
88. Bellan M, Patrucco F, Barone-Adesi F, Gavelli F, Castello LM, Nerviani A et al. Targeting CD20 in the treatment of interstitial lung diseases related to connective tissue diseases: A systematic review. *Autoimmun Rev* 2020;19 2: 102453.
89. Borrirukwisitsak S, Tantayakom P, Katchamart W. Efficacy and safety of rituximab on lung and skin involvement in systemic sclerosis: a systematic review and metaanalysis. *Clinical rheumatology* 2021;40 7: 2779-89.
90. Goswami RP, Ray A, Chatterjee M, Mukherjee A, Sircar G, Ghosh P. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60 2: 557-67.
91. Mankikian J, Caille A, Reynaud-Gaubert M, Agier MS, Bermudez J, Bonniaud P et al. Rituximab and mycophenolate mofetil combination in patients with interstitial lung disease (EVER-ILD): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J* 2023;61 6.
92. Keret S, Henig I, Zuckerman T, Kaly L, Shouval A, Awisat A et al. Outcomes in progressive systemic sclerosis treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation compared with combination therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2023.
93. Distler O, Gahlemann M, Maher TM. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. Reply. *N Engl J Med* 2019;381 16: 1596-7.
94. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Resp Med* 2020;8 5: 453-60.
95. Andreasson K, Wuttge DM, Wollheim FA. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019;381 16: 1595-6.
96. Seibold JR, Maher TM, Highland KB, Assassi S, Azuma A, Hummers LK et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from the SENSICIS trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79 11: 1478-84.
97. Allanore Y, Vonk MC, Distler O, Azuma A, Mayes MD, Gahlemann M et al. Continued treatment with nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from SENSICIS-ON. *Ann Rheum Dis* 2022;81 12: 1722-9.
98. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Resp Med* 2020;8 10: 963-74.
99. Khanna D, Denton CP, Jahreis A, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet* 2016;387 10038: 2630-40.
100. Khanna D, Denton CP, Lin CJF, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77 2: 212-20.
101. Kuster S, Jordan S, Elhai M, Held U, Steigmiller K, Bruni C et al. Effectiveness and safety of tocilizumab in patients with systemic sclerosis: a propensity score matched controlled observational study of the EUSTAR cohort. *RMD Open* 2022;8 2.
102. Chan EY, Goodarzi A, Sinha N, Nguyen DT, Youssef JG, Suarez EE et al. Long-Term Survival in Bilateral Lung Transplantation for Scleroderma-Related Lung Disease. *Ann Thorac Surg* 2018;105 3: 893-900.

## **Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros**

103. Jablonski R, Dematte J, Bhorade S. Lung transplantation in scleroderma: recent advances and lessons. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30 6: 562-9.
104. Pradere P, Tudorache I, Magnusson J, Savale L, Brugiére O, Douvry B et al. Lung transplantation for scleroderma lung disease: An international, multicenter, observational cohort study. *J Heart Lung Transplant* 2018;37 7: 903-11.
105. Woodworth TG, Suliman YA, Li W, Furst DE, Clements P. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. *Nat Rev Nephrol* 2016;12 11: 678-91.
106. Steen VD, Medsger TA, Jr., Osial TA, Jr., Ziegler GL, Shapiro AP, Rodnan GP. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1984;76 5: 779-86.
107. Zanatta E, Polito P, Favaro M, Larosa M, Marson P, Cozzi F et al. Therapy of scleroderma renal crisis: State of the art. *Autoimmun Rev* 2018;17 9: 882-9.
108. Butikofer L, Varisco PA, Distler O, Kowal-Bielecka O, Allanore Y, Riemekasten G et al. ACE inhibitors in SSc patients display a risk factor for scleroderma renal crisis-a EUSTAR analysis. *Arthritis Res Ther* 2020;22 1: 59.
109. Bérezné A, Abdoul H, Karras A, Marie I, Huart A, Ficheux M et al. Bosentan in Scleroderma Renal Crisis: A National Open Label Prospective Study. *Arthritis & rheumatology* 2017;69.
110. Cozzi F, Marson P, Cardarelli S, Favaro M, Tison T, Tonello M et al. Prognosis of scleroderma renal crisis: a long-term observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27 12: 4398-403.
111. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apher* 2016;31 3: 149-62.
112. Gouin A, Ribes D, Colombat M, Chauveau D, Prevot G, Lairez O et al. Role of C5 inhibition in Idiopathic Inflammatory Myopathies and Scleroderma Renal Crisis-Induced Thrombotic Microangiopathies. *Kidney Int Rep* 2021;6 4: 1015-21.