

Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros

Rekommendationer från SRF arbetsgrupp för systemisk skleros 2024-02-27

Karina Gheorghe (Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm)

Johanna Nordström (Universitetssjukhuset Örebro, Örebro)

Cristina Maglio (Sahlgrenska universitetssjukhus, Göteborg)

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

SAMMANFATTNING

Systemisk skleros är en sällsynt reumatologisk sjukdom som medför betydande lidande för patienterna. Dessa behöver multimodalt teamomhändertagande. Det rekommenderas därför ett 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** eller **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 **rituximab** eller **tocilizumab** eller **abatacept**

INTERSTITIELL LUNGSJUKDOM

- **Mykofenolat mofetil** eller **rituximab**; eventuellt **cyklofosamid**
- Tillägg av **rituximab** till **mykofenolat mofetil**
- Tillägg av **nintedanib** till **mykofenolat mofetil/rituximab**
- I utvalda fall tillägg av **tocilizumab** till **mykofenolat mofetil**
- **Lungtransplantation**

RENAL KRIS

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

GASTRO-INTESTINALA MANIFESTATIONER

- Reflux: **omeprazol**, **esomeprazol** eller **lansoprazol**
- Motilitetsfrämjande: **Metoklopramid** eller **erythromycin**
- Obstipation: **movicol**, **linaclotide** eller **prucalopride**
- Diarré: **loperamid**
- Bakteriell överväxt: **rifaximin**, **ciprofloxacin**, **metronidazol**
- Eventuellt **intravenösa immunoglobuliner**
- Andra gastrointestinala manifestationer

Innehåll

SAMMANFATTNING	2
BAKGRUND	5
DIGITALA SÅR.....	7
Digitala sår - bakgrund och rekommendation	7
Sårläggning	7
Kalciumkanalblockerare (Ca-antagonister).....	7
Fosfodiesterashämmare	7
Prostacyklinanaloger.....	8
Förebyggande av sår	9
Prostacyklinanaloger.....	9
Endotelinreceptor-antagonister	9
Refraktära sår	9
Kärlvidgande läkemedel och graviditet	9
HUDFIBROS	11
Hud - bakgrund och rekommendation	11
Konventionella DMARDs.....	11
Biologiska DMARDs.....	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).....	17
Interstitiell lungsjukdom - bakgrund och rekommendation	17
Mykofenolat mofetil	17
Cyklofosfamid	17
Rituximab	18
Nintedanib	18
Tocilizumab.....	19
Stamcellstransplantation och lungtransplantation.....	19
RENAL KRIS	20
Bakgrund och rekommendation	20

Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros

Angiotensin converting enzyme hämmare	20
Plasmaferes.....	20
Eculizumab.....	20
GASTRO-INTESTINALA MANIFESTATIONER	21
Bakgrund och rekommendation	21
Protonpumpshämmare (PPI)	21
Histamin receptor 2 (H2) antagonist	21
Motilitetsfrämjande och motilitetshämmande	22
Antibiotika mot bakteriell överväxt	22
Intravenöst immunglobulin	22
Andra gastrointestinala manifestationer	23
FÖRKORTNINGAR.....	23
REFERENSER.....	24

BAKGRUND

Systemisk skleros är en komplex, heterogen och sällsynt reumatologisk sjukdom (incidens 19 per miljon, prevalens 305 per miljon [1]) som medför ett betydande lidande för dessa patienter och stora kostnader för samhället avseende sjukvård, läkemedelsbehandling, arbetsbortfall och inte minst för tidig död [2, 3]. Det rekommenderas därför att patienter 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 läkemedelsbehandling av sjukdomsmanifestationer vid systemisk skleros. Utöver läkemedel, finns ett flertal viktiga aspekter att beakta i behandlingen av patienter med systemisk skleros, som tas upp inom vårdprogrammet och nationella riktlinjer för systemisk skleros men ej i detta dokument. Fördjupning av behandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) har inte tagits upp. 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), och nationella riktlinjer för systemisk skleros ger vägledning om handläggning, utredning och behandling av sjukdomens samtliga manifestationer.

Genomgång av behandlingsrekommendationerna för systemisk skleros har tagit avstamp från EULAR rekommendationer (uppdaterat 2023, litteraturgenomgång tom 230331) [5], 2024 års Guidelines från British Society for Rheumatology (litteraturgenomgång tom 230731) [6], uppdaterade rekommendationer av UK Scleroderma Study group rekommendation för digitala sår 2019 [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 2024-11-15. Sjukdomens sällsynthet gör också att antalet behandlingsstudier med fokus på manifestationer av systemisk skleros är begränsade. Övervägande avseende läkemedelskostnader och patientnytta har gjorts i möjligaste mån.

Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros

Sårläkning

1.

nifedipin 10-20mg x1-3
felodipin 2.5-10mgx1
amlodipin 5-10mg x1

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

Refraktära sår/Förebyggande av återkommande sår

2.

addera

bosentan 62,5-125mgx2

3.

addera

iloprostinfusion
3dagar/6vecka

Refraktära sår trots behandling ovan

4.

överväg

botoxinjektioner
50-100U/hand

Figur 1. Flödeschema för behandling av digitala sår vid systemisk skleros. Första linjens behandling är kalciumkanalblockerare eller 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 specialistenhet med vana av denna terapi. 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 sårsläkning [14]. Ett flertal nya guidelines [6] och rekommendationer [5, 15-17] samt två systematiska sammanställningar [18, 19] har tagits i beaktande och kompletterats med egna sökningar. Hänsyn har även tagits till synpunkter inom SSSG som påpekat svårigheterna med att förskrivning nifedipinpreparat, som nu endast finns tillgänglig via licens (daterat 241204), och toleransproblem i form av autonom dysfunktion med kalciumkanalblockerare (Ca-antagonister).

För behandling av digitala sår rekommenderas insättning och/eller optimering av Ca-antagonister, såsom **nifedipin**, **felodin** eller **amlodipin** eller 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 prostacyklinanalogen **iloprost**. Valet att rekommendera bosentan före Ilomedin är baserat på förväntat lägre sjukvårdskostnader för behandling med Bosentan jämfört med Ilomedin [20]. Vid behandlingsresistenta sår kan **botulinumtoxin-A** injektion övervägas.

Sårsläkning

Kalciumkanalblockerare (Ca-antagonister)

Ca-antagonister är förstahandsval för att motverka Raynauds fenomen och främja kärlvidgning vid systemisk skleros [5, 6]. Flest studier har genomförts med Ca-antagonisten nifedipin (Adalat). Den högsta tolerabla dosen ska eftersträvas. Ifall att Adalat inte finns tillgänglig kan licenspreparat Nifedipin 10, 20, 30 eller 60 mg rekvideras från utlandet. Patienten får stegvis ökar dygnsdosen 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 en stor australisk prospektiv studie har nyligen indikerat att tilläggsbehandling utöver kalciumanagonister behövs vid fingersår [21]. Två mindre randomiserade kontrollerade studier (RCT) studerade effekten av nifedipin respektive iloprost (Ilomedin) på sjukdomsmanifestationer hos patienter med systemisk skleros. I dessa studier minskade antalet sår efter behandling med båda preparaten jämfört med innan studiestarten. Både nifedipin och iloprost minskade såren i liknande utsträckning. Biverkningar av nifedipin förekommer i form av bensvullnad och reflux. Lyhörddhet krävs också avseende manlig potens som kan påverkas negativt av nifedipin. Nifedipin finns nu endast tillgänglig på licens av generiskt preparat. Licensen ansöks om via KLAS ([KLAS • E-hälsomyndigheten](#) (ehalsomyndigheten.se)) Separat recept skickas elektroniskt. Ca-antagonisterna felodipin och amlodipin har empiriskt 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, särskilt sildenafil, rekommenderas nu som andrahandspreparat för kärl dilatation av Raynauds fenomen vid systemisk skleros [5, 6]. Sildenafil eller tadalafil

Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros

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 [22-24]. Subgruppsanalysen nådde dock inte signifikanta resultat 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 sårhäkningen främjades av behandling med sildenafil [25]. I en senare intention-to-treat studie avseende sildenafilens effekt på sårhäkning 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. Upptakningen 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 varannan dag, som tilläggsbehandling till kalciumkanalhämmare, främjar sårhäkning [24]. Läkemedelspriset varierar stort mellan olika generiska preparat för fosfodiesterashämmare. 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. Effekten på sårhäkning stöds av placebo-kontrollerade RCT [26] och en Cochraneanalys [27]. Effektstorleken (effect size) för sårhäkningen var 23.17 [2.20, 243.52] till fördel för iloprost jämfört med placebo [26, 28]. I en senare metaanalys nådde iloprostbehandlingen inte signifikans för sårhäkning ($Z = 1.75$, $p = 0.08$) [25] däremot för förebyggande av sår (se nedan). Iloprost har traditionellt ofta givits som infusion om 50 mikrogram intravenöst 3 dagar i följd var 6:e vecka i Sverige. Genomgång av data från Italien och Frankrike indikerar att omgångar av 5 eller fler dagar per månad har givits till patienter med ogynnsamma faktorer såsom anti-Scl-70 antikropp och/eller late skleroderma pattern vid nagelbandsmikroskopi [29, 30] och kan eventuellt förkorta sårhäkningstiden [30]. Huvudvärk är vanligt under iloprostbehandling och blodtryckskontroller behöver genomföras frekvent.

Det finns hittills 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 prostaglandinanalog. I dessa fall läggs antingen först fosfodiesterashämmare (exempelvis sildenafil eller tadalafil) eller intravenös prostaglandinanalog (iloprost) till Ca-antagonist (exempelvis nifedipin eller felodipin). 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 [31]. 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 ökad frekvens av biverkningar under ilomedininfusionen. Det görs inget uppehåll med fosfodiesterashämmare eller endotelinreceptorhämmare.

JAK hämmare

Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros

Två publikationer beskriver sårhäkning vid användning av Tofacitinib (n = 12) [32] och Baracitinib (n = 4) [33]. Ingen erfarenhet avseende behandling av fingersår med JAK hämmare finns inom SSSG för närvarande.

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 ($Z = 2.18$, $p = 0.03$) [25].

Endotelinreceptor-antagonister

Endotelinreceptor-antagonisten bosentan har i två RCT visats kunna förebygga sårrecidiv men hade ingen effekt på sårhäkningen [34, 35]. Man kan således överväga att ge bosentan till patienter som fortsätter att få sår trots behandling med kalciumkanalhämmare, fosfodiesterashämmare och prostaglandinanalog. Vänstersidig hjärtsvikt bör uteslutas med ultraljud av hjärtat före insättning. Behandling ges med 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

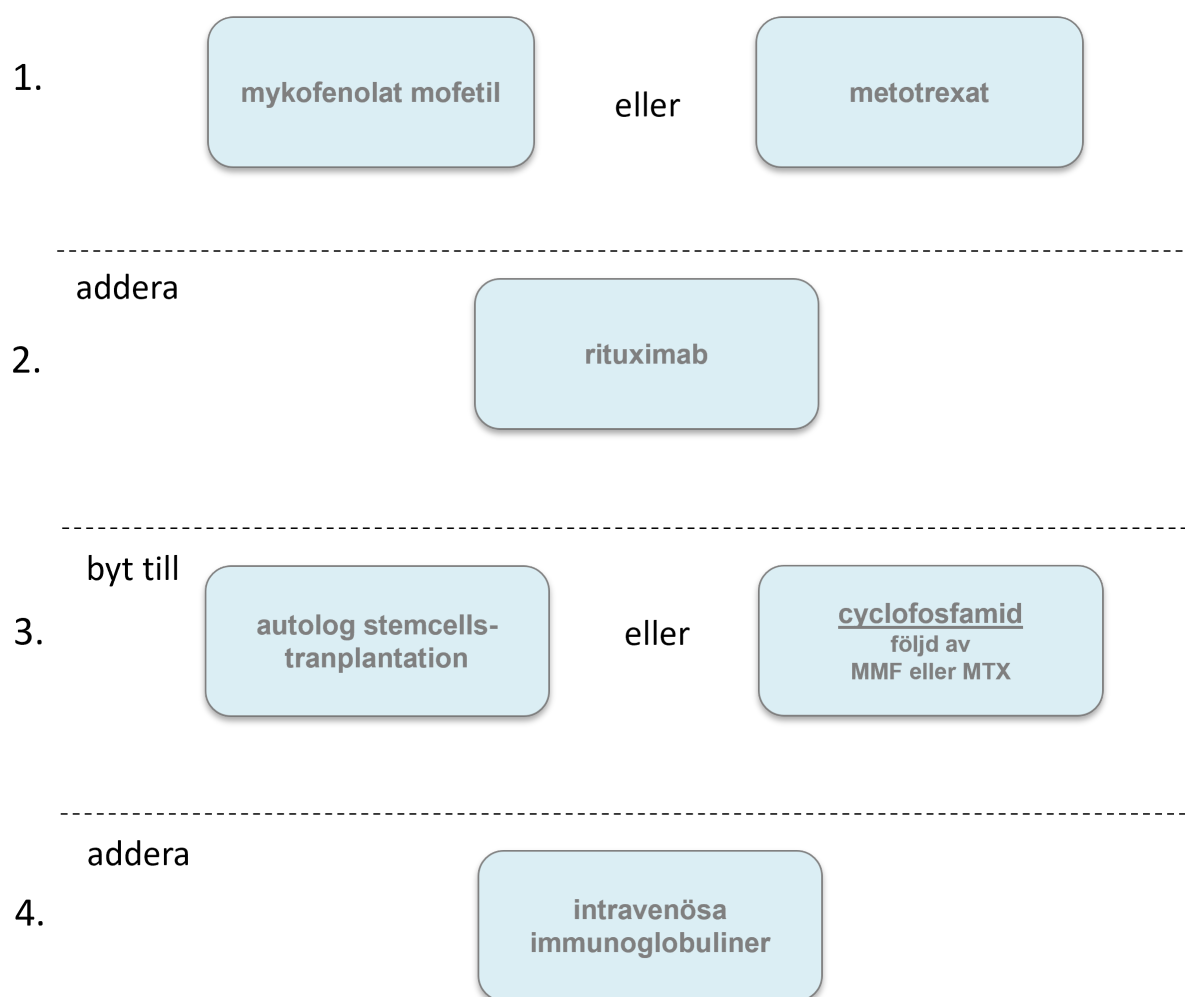
Vid svårläkta sår och/eller svårigheter att tolerera kärlvidgande behandling är injektion av Botulinumtoxin-A vid fingerroten ett alternativ som kan provas. Det vetenskapliga underlaget är dock begränsat och motsägelsefullt, och är sammanfattat i referenser [15], [19]. Flera fallrapporter tyder på gynnsam effekt av botulinumtoxin-A injektioner på sårhäkning. Det finns 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. Osäkerhet råder avseende vilket som är det mest optimala behandlingssättet avseende injektionsteknik, dos och timing [19].

Risk finns för övergående paralis av muskulatur i handen. Injektioner kan vara smärtsamma men smärtan är endast procedurrelaterad. Behandlingen ska endast utföras av personal vid specialistenhet 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 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 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 [36]. Sjukdomens naturliga förlopp med utveckling av hudatrofi och sedan minskning av hudstramheten gör det svårt att tolka resultat av interventionsstudier. Trots det naturliga förloppet av hudsklerosen, är det viktigt att behandlingen initieras tidigt i de fall det finns indikation för att minska sena skador och funktionsnedsättning såsom kontrakturer.

För behandling av hudfibros rekommenderas mykofenolat mofetil (MMF) eller metotrexat (MTX). Vid snabbt progredierande hudfibros rekommenderas tillägg av **rituximab**. Vid otillräcklig effekt hos patienter med snabbt progredierande hudengagemang utan allvarligt inre organengagemang kan **autolog stamcellstransplantation** (ASCT) övervägs. Behandlingen ska övervägas tidigt i sjukdomsförloppet (högst 4-5 år sedan sjukdomdebut), innan svåra inre organengagemang tillkommer. Även **cyklofosfamid** intravenöst 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.

Konventionella DMARDs

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 [37]. Det finns ett antal retrospektiva undersökningar som stödjer användning av andra immunsuppressiva läkemedel som tex MMF för behandling av hudskleros [38, 39]. Dessutom visar post-hoc-analyser från de randomiserade kliniska studierna Scleroderma Lung Study I och II förbättrade modifierade Rodnan-skin scores (mRSS) för både MMF och cyklofosfamid efter 24 månader [40]. Cyklofosfamid ger en liknande förbättring i mRSS som MMF, men är förknippad med en betydande risk för biverkningar, särskilt leukopeni [41]. På grund av biverkningsprofilen rekommenderas därför cyklofosfamid inte som förstahandsbehandling.

Ett observandum är att en stor europeisk observationell studie (n=326) inte kunde 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 [42]. Trots detta rekommenderas immunsuppressiv behandling för patienter med progredierande hudskleros eftersom immunsuppression visats bidra till minskad mortalitet [43, 44].

Det kan krävas mångårig behandling med DMARDs avseende hudengagemang. Det har visats att hudprogress kan ske efter avslutad behandling (eller minskad dos) med MMF [45, 46].

Biologiska DMARDs

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 [47]. Effekt ses även i förlängningsstudien efter 48 veckor [48]. 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 [49, 50] och en multicenter open-label okontrollerad studie [51]

Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros

Autolog stamcellstransplantation

ASCT kan övervägas vid snabbt progredierande hudfibros trots aktiv behandling. ASCT har haft mycket bra effekt på bl.a. mRss i flera RCTs [52, 53] och systemisk skleros av diffus kutan typ med snabbt progredierande hudengagemang är indikation för ASCT i bl.a. USA [54]. Trots att den initiala behandlingsrelaterade mortaliteten i ASCT patientgrupperna var signifikant högre jämfört med patienter som behandlats med cyklofosfamid, bör ASCT övervägas för patienter med snabbt progredierande hudengagemang som har hög risk för svårt engagemang av andra organ [55]. Behandling med ASCT utförs enbart vid två 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. Erfarenhet av stamcellstransplantation för patienter med systemisk skleros är begränsad i Sverige.

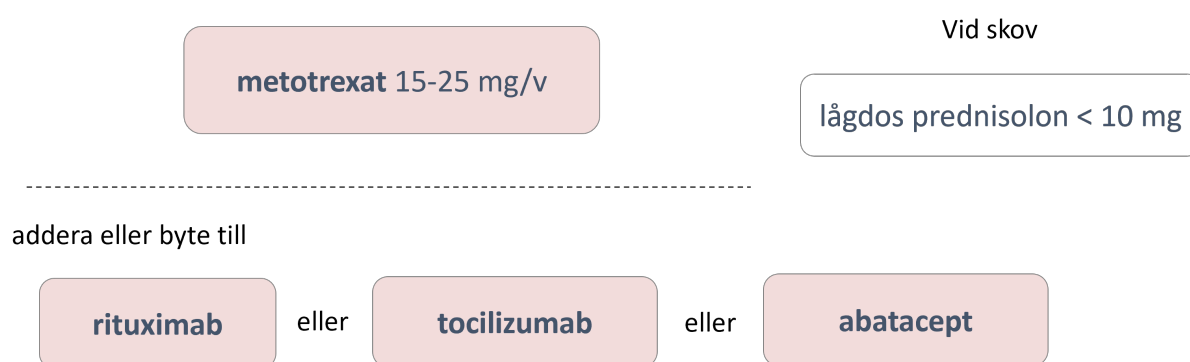
Intravenösa Immunoglobuliner

IvIG kan övervägas som tilläggsbehandling hos patienter med systemisk skleros med refraktär sjukdom. Dock är evidensen för behandling med IvIG på hudindikation begränsad. Litteraturen avseende IvIG behandling vid systemisk skleros har sammanställts i två systematiska litteraturgenomgångar [56-58]. Avseende hudmanifestationer inkluderades 11 studier med sammanlagt 344 patienter. Sammanställningen visar genomgående en förbättring av mRSS efter upprepade behandlingar med IVIG. 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. Genomgången påpekar risken av bias särskilt avseende patienturval och "confounding" eftersom de flesta studierna är av retrospektiv karaktär och endast en RCT är genomförd. Det rekommenderas att IvIG ges totalt 2g/kg kroppsvikt per månad med administration á 0,4g/kg kroppsvikt per dag i 5 dagar. Upprepade behandlingar har oftast visat effekt på mRss antingen som stabilisering eller förbättring av hudfibrosen. En kortisonsparande effekt har observerats.

JAK-hämmare

Evidensen för användning av JAK-hämmare vid behandling av hudsymtom vid systemisk skleros är begränsad. 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) [59].

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 antingen anti-B cells behandling med rituximab eller hämning av IL-6 signalering med tocilizumab eller hämning av CTLA-4 signalering med abatacept. Skov behandlas med lågdoskortison.

ARTRIT

Artrit - bakgrund och rekommendation

Ledengagemang är vanligt förekommande vid systemisk skleros, ofta i form av artralgie 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 artriter hos systemisk skleros patienter, utgörs behandlingsrekommendationerna av expertkonsensus [8] och studier med lågt antal patienter, oftast okontrollerade studier [60]. 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 **rituximab**, **tocilizumab** och **abatacept**.

DMARD

Den generella expertrekommendationen är att behandlingen initieras i första hand med MTX, i analogi med reumatoid artrit [5]. Lågdos kortison motsvarande prednisolon <10 mg/dag används med försiktighet på grund av risken för renal kris vid högre doser hos denna patientgrupp. 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** [9, 61] och **plaquenil**. Det finns empirisk erfarenhet inom SSSG att behandla artriter med **azathioprin**.

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) [62]. Ytterligare ett par fallserier/-rapporter har dokumenterat effekten av tocilizumab [63, 64]. 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 [65]. Rituximab har visat sig reducera antal svullna och ömma leder efter 6 månader i en liten open label okontrollerad studie med lågt antal patienter [66].

JAK-hämmare

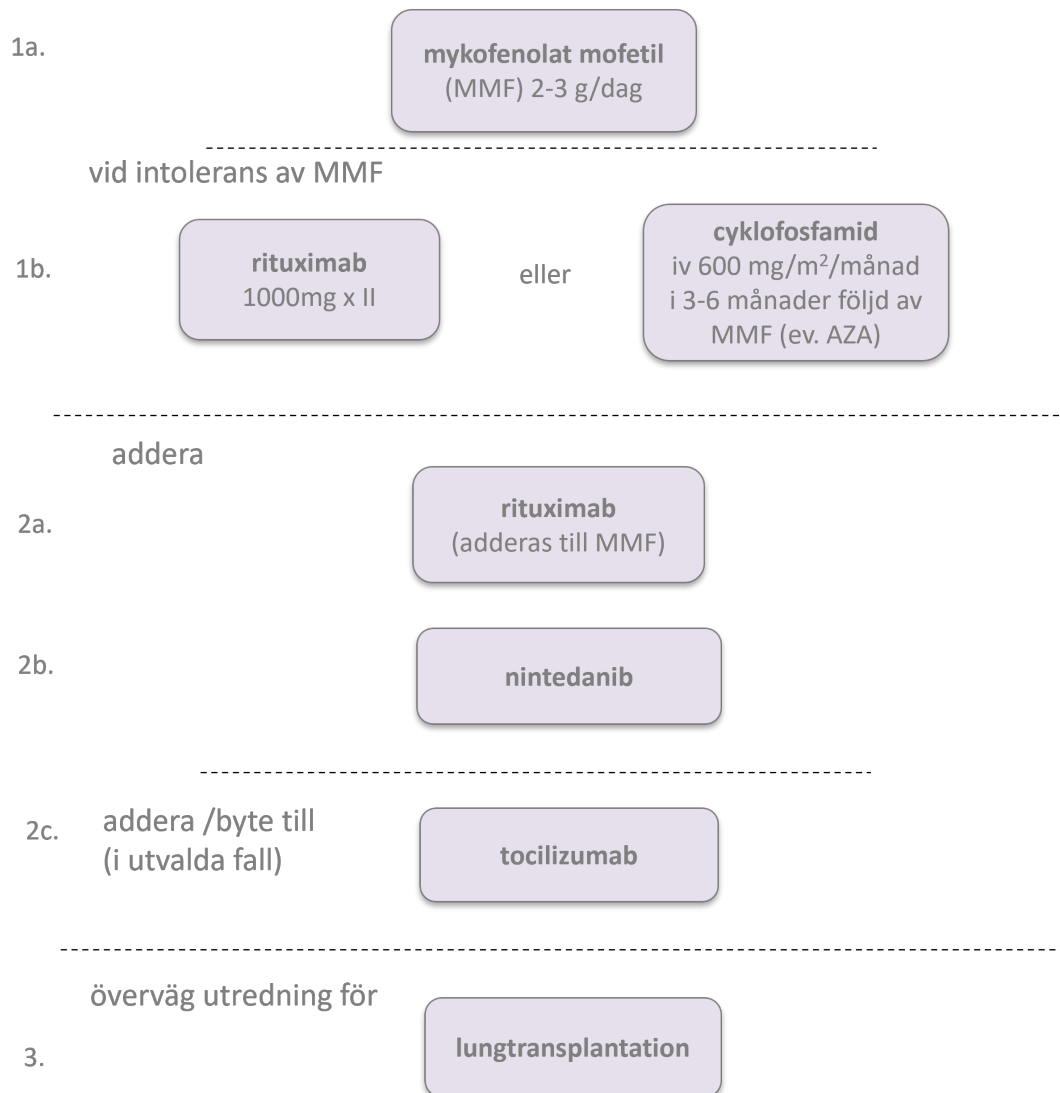
I en open label randomiserad kontrollerad prövning med totalt 66 patienter, har **tofacitinib** undersökts avseende effekt på hud samt muskuloskeletalt engagemang vid 52 veckors behandling och jämförts med metotrexat (veckodos 10 mg). Effekt på både modifierad mRss samt muskuloskeletalt ultraljudsscore har visat fördel för tofacitinib jämfört med MTX [32]. 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 [59, 67].

Intravenöst immunglobulin (IVIg)

Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros

I en open-label pilotstudie på begränsat antal patienter, har IvIG efter 6 månaders behandling rapporterat signifikant förbättring av svullna och ömma leder, tillsammans med minskning av mRss [68].

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 rituximab eller cyklofosfamid. Vid otillräcklig effekt adderas behandling med rituximab till MMF (oftast första hand med tanke på priset) eller anti-fibrotisk behandling med nintedanib. Hämmning 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 [69]. 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). 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. 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 förutsatt att patienten tolererar detta (3g/dygn, eller högsta tolererade dosen över 1,5g/dygn) och i andra hand **azathioprin** (2 – 2,5mg/kg/dygn) [70]. Vid användning av cyklofosfamid rekommenderas att ge intravenösa pulsar (600mg/m² var 4:e vecka).

Vid progress trots ovanstående alternativ ska kombinationsbehandling med **MMF** och **rituximab** respektive **MMF** och **nintedanib** övervägas. Vid behandlingsbeslut ska hänsyn tas till övriga sjukdomsmanifestationer. Om patienten exempelvis har andra manifestationer i behov av immunsuppressiv behandling bör rituximab väljas i första hand. 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. Hos patienter som inte svarat på eller inte tolererat ovanstående läkemedelsbehandling kan eventuellt JAK-hämmare vara ett behandlingsalternativ. Bland JAK-hämmarna finns mest evidens för tofacitinib.

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 [71-73] samt expertkonsensus [74]. 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 [41]. 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 [74]. I en RCT, Scleroderma lung study 1, har man kunnat visa att enbart terapi med peroralt cyklofosfamid gav marginellt förbättrad lungfunktion jämfört med placebo [75, 76]. Efter 12 månader utsattes behandlingen. Vid uppföljning 12 månader efter avslutad cyklofosfamidbehandling hade patienterna åter försämrats och lungfunktionen hade

Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros

jämförbara värden med före behandlingsstart. Det kvarstod emellertid förbättring i patientrapporterad dyspné.

I Scleroderma lung study 2 [41], 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 [49-51, 77]. 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 [78]. I en RCT jämfördes rituximab med placebo, med skillnad i mRSS efter 24 veckor som primärt utfallsmått [47]. 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. 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 effektmått har kunnat visats för rituximab, dock har färre biverkningar visats jämfört med cyklofosamid [79]. Det finns flera systematiska översikter [80-82] 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 [83]. 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 [84]. I studien ingick 21 patienter med systemisk skleros i gruppen med kombinationsbehandling och 16 i gruppen som erhöll autolog stamcellstransplantation. I båda grupperna sågs vid varje mätillfälle upp till efter 24 månader en signifikant och jämförbar förbättring i FVC-värden. En bättre säkerhetsprofil förelåg i gruppen med kombinationsbehandling.

Nintedanib

Antifibrotisk behandling med tyrosinkinashämmaren nintedanib kan också övervägas som behandling. Detta kan bli aktuell som tillägg till annan immunsuppressiv behandling för att minska progress av ILD och lungfunktionsförlust. ILD associerad till systemisk skleros finns som indikation för nintedanib. Detta baseras främst på en RCT, SENSICIS-studien, där 576 patienter erhöll antingen nintedanib eller placebo [85]. 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 [86]. Försämring i FVC var signifikant lägre i nintedanibgruppen jämfört med placebo efter 52 veckor.

Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros

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 [87]. I SENCIS-studien var det närmare 50% i nintedanibgruppen som fick dosreducera eller göra behandlingsuppehåll pga biverkningar, främst diarré [88]. Dosreduktion ledde dock inte till sämre behandlingseffekt. Biverkningar ledde till permanent avslut av behandling hos 16% i nintedanibgruppen resp 8,7% i placebogrupper. SENCIS-ON-studien visar liknande biverkningsprofil efter ytterligare ett års behandling [89]. 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 [90], 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 [91, 92]. 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 [93].

JAK-hämmare

För närvarande finns inga randomiserade kontrollerade studier gällande behandling med JAK-hämmare vid ILD vid systemisk skleros. Det finns flera mindre kliniska studier och fallrapporter som indikerar stabilisering eller förbättring av lungfunktion. Mest studerat är tofacitinib. [59, 94, 95]

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 [52, 53] eller lungtransplantation [96-98] efter noggrant övervägande avseende riskfaktorer för behandlingsrelaterade komplikationer. Beslut om dessa åtgärder ska 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 detta dokument kommer vi att 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) [99, 100]. 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 <140/90 inom 72 timmar [101]. Kortverkande ACE-hämmare (**captopril** 12,5 mg) rekommenderas initialt för snabb upptitrering av dos och kontroll av BT [99]. 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 [99, 101] som bibehålls.

Om blodtrycket ej är tillräckligt reglerat med ACE-hämmare, föreslås tillägg av calciumflödeshämmare. Diuretikum eller alfablockerare kan adderas till behandlingen om blodtrycksmålet ej uppnås [101].

Vid normotensiv renal kris, ges ACE hämmare av kort- eller intermediär halveringstid (**ramipril**) och blodtrycket föreslås hållas ≥ 100 -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 njurfunktionen upp till 2 år efter dialysstart varför njurtransplantation bör avvaktas. Upp till 50% av patienter med dialys kan avsluta denna behandling [101].

Behandling med ACE-hämmare före utveckling av skleroderma renal kris är förknippad med högre förekomst av denna komplikation varför förebyggande behandling inte rekommenderas [5, 102].

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 [103]. 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 [101, 104].

Eculizumab

Det finns begränsade data för behandling med **eculizumab** (C5 komplementhämmare) vid renal kris, i form av några få fallrapporter samt en fallserie med 6 patientfall. I alla fallbeskrivningar förekommer hemolytisk anemi, komplementkonsumtion och refraktär sjukdom som ej svarat på sedvanlig behandling [105]. Hematologisk förbättring och i vissa fall även förbättring av njurfunktionen har rapporterats efter insatt eculizumab behandling [106]. Behandlingen kan vara aktuell efter noggrann övervägning hos patienter som inte svarar på sedvanlig behandling, inte minst med anledning av infektionsrisken och kostnaden.

GASTRO-INTESTINALA MANIFESTATIONER

Bakgrund och rekommendation

Engagemang av mag-tarmkanalen förekommer i stor utsträckning vid systemisk skleros och är det organ som är mest frekvent påverkat under sjukdomsförloppet. Alla delar av mag-tarmkanalen kan involveras i sjukdomsprocessen och ge symptom som har stor påverkan på patientens livskvalitet, psykosocial funktion samt morbiditet och mortalitet.

Behandlingsrekommendationerna består i de flesta fall av symptomatisk terapi pga avsaknad av prövningsstudier med specifika utfallsmått för gastro-intestinala manifestationer av sjukdomen. Sådana studier är svåra att genomföra till följd av sjukdomens varierande naturalförlopp och heterogenitet.

För behandling av reflux och dysfagi rekommenderas i första hand protonpumpshämmare **omeprazol**, **esomeprazol** eller **lansoprazol**. För refraktära fall, kan tillägg av magslemhinneskyddande **alginsyra** eller/och av histaminreceptorantagonist **famotidin** (preparaten i klassen som finns tillgänglig i Sverige) behövas.

Motilitetsfrämjande **metoclopramid** rekommenderas i första hand, och **erytromycin** i andra hand, för dysmotilitet i magsäcken. För främjandet av motiliteten i tjocktarmen rekommenderas i första hand **laxantia**, och i andra hand **linaclotide** eller **prucaloprid**, i samråd med gastroenterolog. För bakteriell överväxt i tunntarmen finns stöd för behandling med alternerande antibiotikakurer, i första hand **rifaximin**, i andra hand **metronidazol**, **ciprofloxacin** eller kombination av antibiotika.

Protonpumpshämmare (PPI)

Protonpumpshämmare (PPI) är första linjens behandling för reflux och dysfagi vid systemisk skleros [5, 6]. Lämplig dos och längd av terapi har inte studerats vid systemisk skleros, men det finns data som indikerar att högre doser (upp till 80 mg omeprazol) kan ge signifikant förbättring av symptom och läkning av esofagit. Både lansoprazol (30 mg dagligen) och rabeprazol (10 mg dagligen) har undersökts i randomiserade kontrollerade studier vid systemisk skleros med symptomatisk mildring av refluxsymptom vid 6 månader, respektive 4 veckor [107, 108]. I analogi med svår refluxsjukdom i den allmänna befolkningen, rekommenderar det amerikanska gastroenterologiska sällskapet (American Gastroenterological Association) två-dos förfarande vid kvarstående refluxsymptom [107].

Histamin receptor 2 (H2) antagonist

Histamin receptor 2 (H2) antagonister är mindre effektiva för refluxbehandling än PPI [107] och det råder oenighet avseende deras plats i behandlingsarsenalen för reflux och dysfagi vid systemisk skleros. Tillägg av **ranitidin** till omeprazol har inte visat bättre effekt än monoterapi omeprazol i en cross-over randomiserad prövning [107], varför rekommendation för användning av H2 hämmare reserveras till refraktära fall [6, 109].

I en randomiserad kontrollerad studie över 4 veckor har barriärmedlet **alginsyra** som tilläggsbehandling till omeprazol 20 mg två gånger dagligen visat liknande förbättring av refluxrelaterade symptom som prokinetiska läkemedlet domperidon. Det finns inga rekommendationer om magslemhinneskyddande läkemedel i de nya EULAR riktlinjerna. Hos patienter med kvarstående refluxsymptom trots PPI behandling kan emellertid barriärmedel som **alginsyra** (Gaviscon, Gallieve) läggas till för symptomkontroll.

Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros

Motilitetsfrämjande och motilitetshämmande

Dysmotilitet i esofagus kan också upplevas som dysfagi, heshet, nattlig hosta, medan det i magsäcken och tarmen kan ta sig uttryck i form av illamående, tidig mättnadskänsla, uppblåsthet, buksmärta, obstipation eller diarré. Det finns prokinetiska agens som påverkar olika delar av den gastro-intestinala kanalen och har varierande effektivitet. Deras användning begränsas därför till patienter med kvarstående symptom trots livsstilsförändringar och maximal refluxbehandling.

Metoklopramid förbättrar magsäckens motilitet och minskar illamående; den rekommenderas för kortvarig behandling vid gastropares i samband med måltiderna. Rekommendationen är baserat på studier av metoklopramid i den allmänna befolkningen, och mindre på studier av patienter med systemisk skleros [9, 107]. Även **erythromycin** påverkar magsäckens motilitet positivt och kan provas i flytande beredning ([110], nationella SSc-riktlinjer).

Opstipation är det mest frekventa symptomet vid tjocktarmsdysmotilitet, men även buksmärta och tömningssvårigheter förekommer vid tjocktarmsdysmotilitet. Det rekommenderas laxantia (fiber, osmotiskt aktiva eller peristaltikstimulerande) för behandling av obstipation. Inga studier finns dock som har undersökt laxantia vid just systemisk skleros, varför rekommendationerna liknar dem som finns för den allmänna befolkningen. Osmotiska laxantia, såsom **Movicol**, är förstahandsvalet [6, 107]. Vid systemisk skleros har sekretionsstimulerande **linaclotide** [111] och motorikstimulerande **prucaloprid** [112] undersökts i en retrospektiv studie på 31 patienter, respektive en placebokontrollerad cross-over studie på 29 patienter. Båda läkemedel visade effekt vid refraktära nedre GI symptom.

Några få studier med lågt antal patienter har undersökt effekten av **oktreotid**, en somatostatin analog, vid SSc och visat förbättring av intestinal peristaltik och buksymptom [113, 114]. Behandlingen kan erbjudas utvalda patienter med kronisk intestinal pseudo-obstruktion efter samråd med gastroenterolog [9].

Loperamid rekommenderas för symptomatisk behandling av diarré enligt expertopinion [6], men några studier vid SSc finns det inte.

Antibiotika mot bakteriell överväxt

Enteral dysmotilitet kan ge upphov till bakteriell överväxt i tunntarmen med kronisk diarré som följd. Alternierande antibiotika, som ges 1-2 veckor per månad, rekommenderas enligt expertkonsensus ([6, 9] + nationella SSc-riktlinjer), baserat på små open-label eller retrospektiva studier [107]. I en open-label studie av 30 patienter har **rifaximin** förbättrat GI symptom relaterade till bakteriell överväxt [115]. Detta stöds också av en meta-analys [116] som visat överlägsenhet av rifaximin jämfört med annan antibiotikaregim. Rifaximin, som agerar lokalt i tarmens lumen, rekommenderas i första hand i dos 550 mg x3, följd av ciprofloxacin 250 mg x2, metronidazol eller kombinationer av antibiotika.

Intravenöst immunglobulin

Intravenöst immunglobulin (Ivlg) har undersökts i några små fallserier hos patienter med SSc och myositöverlap eller SSc med positiva autoantikroppar mot muscarin 3 receptor. Man har noterat att Ivlg förbättrade refluxsymptom, UCLA GIT 2.0 score (som utvärderar flera domäner av GI engagemang vid SSc) eller esofagus dysmotilitet. En observationell retrospektiv multicenterstudie har utvärderat effekten av Ivlg hos 27 patienter med systemisk skleros. Man har noterat att det är framför allt analinkontinensdomänen vid förbättrad total UCLA GIT score som skiljer sig signifikant efter behandlingen vid gastro-intestinalt engagemang med Ivlg [117].

Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros

Andra gastrointestinala manifestationer

Gastric antral vascular ectasia (GAVE) förekommer hos patienter med systemisk skleros och uttrycker sig som blödning från dilaterade små venuler eller kapillärer i magsäcken (mer sällan i tarmen). Det finns några fallrapporter där intravenös cyklofosfamid har minskat behov av blodtransfusion och i något fall även minskat antal ektasier vid kontrollendoskopin [118]. Behandlingen innefattar för övrigt behov av argonplasmakoagulation, oftast upprepade gånger, tills lesionerna är läkta.

Analinkontinens är en mycket handikappande komplikation med stor påverkan av patientens livskvalitet. Läkemedelsstudier finns det inte genomförda. För behandling av analinkontinens får vi därför hänvisa till SSSGs vårdprogram, nationella riktlinjer för systemisk skleros samt översiktsartiklar [119].

FÖRKORTNINGAR

ACE – angiotensin converting enzyme

ASCT – autolog stamcellstransplantation

Ca-antagonister – kalciumkanalblockerare

DMARD – disease modifying anti-rheumatic drug

FVC – forcerat vitalkapacitet

GAVE – gastric antral vascular ectasia

HRCT – high resolution computer tomography

H2 – histamin receptor 2

IL – interleukin

ILD – Interstitiell lungsjukdom

IvIG – Intravenösa immunoglobuliner

JAK – Janus kinas

MXT – metotrexat

mRSS – modifierade Rodnan-skin score

MMF – mykofenolat mofetil

NSIP – non-specific interstitial pneumonia

PAH – pulmonell arteriell hypertension

PPI – protonpumphämmare

RCT – randomiserade kontrollerade studier

SSc – systemisk skleros

Scl-70 – scleroderma-70

SSSG - swedish scleroderma study group

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. Chevreul 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. Del Galdo F, Lescoat A, Conaghan PG, Bertoldo E, Colic J, Santiago T et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2024.
6. Denton CP, De Lorenzis E, Roblin E, Goldman N, Alcacer-Pitarch B, Blamont E et al. The 2024 British Society for Rheumatology guideline for management of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2024.
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, Jegou 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. Temiz Karadag D, Yalcinkaya Y, Akdogan A, Avanoğlu A, Bes C, Birlik AM et al. Treatment of systemic sclerosis-associated digital ulcers: recommendations of the Turkish Society for Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol* 2023;41 8: 1679-87.
16. Santiago T, Duarte AC, Sepriano A, Castro A, Rosa B, Resende C et al. Portuguese Recommendations for the management of Raynaud's phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis and other connective tissue diseases. *ARP Rheumatol* 2024;3 2: 84-94.

Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros

17. Kayser C, de Oliveira Delgado SM, Zimmermann AF, Horimoto AMC, Del Rio APT, de Souza Muller C et al. 2023 Brazilian Society of Rheumatology guidelines for the treatment of systemic sclerosis. *Adv Rheumatol* 2024;64 1: 52.
18. Ross L, Maltez N, Hughes M, Schoones JW, Baron M, Chung L et al. Systemic pharmacological treatment of digital ulcers in systemic sclerosis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2023;62 12: 3785-800.
19. Campochiaro C, Suliman YA, Hughes M, Schoones JW, Giuggioli D, Moinzadeh P et al. Non-surgical local treatments of digital ulcers in systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2023;63: 152267.
20. 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>.
21. Ross L, Hansen D, Maltez N, Morrisroe K, Kumar K, Walker J et al. The effect of calcium channel blockers on digital ulcers in systemic sclerosis: data from a prospective cohort study. *Clinical rheumatology* 2024;43 1: 269-76.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Riccieri V, Pellegrino G, Cipolletta E, Giuggioli D, Bajocchi G, Bellando-Randone S et al. Practice pattern for the use of intravenous iloprost for the treatment of peripheral vasculopathy in systemic sclerosis: A case-control study from the Italian national multicenter "SPRING" (Systemic Sclerosis Progression InvestiGation) Registry. *J Scleroderma Relat Disord* 2024;9 1: 38-49.
30. Jamart C, Levesque H, Thietart S, Fain O, Riviere S, Benhamou Y et al. Iloprost Duration for Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: French Retrospective Study at Two Centers and Literature Review. *Front Med (Lausanne)* 2022;9: 878970.
31. 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 DeSSciper study. *Clinical rheumatology* 2020;39 1: 27-36.
32. 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.
33. Hou Z, Su X, Han G, Xue R, Chen Y, Chen Y et al. JAK1/2 Inhibitor Baricitinib Improves Skin Fibrosis and Digital Ulcers in Systemic Sclerosis. *Front Med (Lausanne)* 2022;9: 859330.

Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros

34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66 7: 940-4.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): open-label extension of a double-blind, investigators-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol* 2022;4 8: e546-e55.
49. 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.

Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros

50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Agostini E, De Luca G, Bruni C, Bartoli F, Tofani L, Campochiaro C et al. Intravenous immunoglobulins reduce skin thickness in systemic sclerosis: evidence from Systematic Literature Review and from real life experience. *Autoimmun Rev* 2021;20 12: 102981.
57. Koczanowski S, Morrisroe K, Fairley J, Nikpour M, Oon S, Brown Z. Role of intravenous immunoglobulins in systemic sclerosis (SSc): A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2024;68: 152471.
58. Garrote-Corral S, Botello Corzo D, Loarce-Martos J, de la Puente Bujidos C, Carmona L. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin therapy in systemic sclerosis: a systematic review. *Rheumatol Int* 2024;44 11: 2357-70.
59. 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.
60. Kayser C, Victoria de Oliveira Martins L. Treatment of Inflammatory Arthritis in Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2023;49 2: 337-43.
61. 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.
62. Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M, Maurer B, Riemekasten G, Leturcq T et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritits and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis* 2013;72 7: 1217-20.
63. Fernandes das Neves M, Oliveira S, Amaral MC, Delgado Alves J. Treatment of systemic sclerosis with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54 2: 371-2.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.

Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros

68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. Borriukwisitsak 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.
82. 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.
83. 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.

Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros

84. 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.
85. Distler O, Gahlemann M, Maher TM. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. Reply. *N Engl J Med* 2019;381 16: 1596-7.
86. 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.
87. Andreasson K, Wuttge DM, Wollheim FA. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019;381 16: 1595-6.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. Fiorentini E, Bonomi F, Peretti S, Orlandi M, Lepri G, Matucci Cerinic M et al. Potential Role of JAK Inhibitors in the Treatment of Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: A Narrative Review from Pathogenesis to Real-Life Data. *Life (Basel)* 2022;12 12.
95. Junfei Z, Meihua G, Shuai Z, Xiangting L, Zhidan L, Tianming C et al. Retrospective comparative study of the efficacy of JAK inhibitor (tofacitinib) in the treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clinical rheumatology* 2023;42 10: 2823-32.
96. 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.
97. Jablonski R, Dematte J, Bhorade S. Lung transplantation in scleroderma: recent advances and lessons. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30 6: 562-9.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. Zannatta 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.

Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros

102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. Farrukh L, Steen VD, Shapiro L, Mehta S. Studying the Role of C5-Inhibition Therapy in Scleroderma Renal Crisis-Induced Thrombotic Microangiopathy - A Review of Literature. *Semin Arthritis Rheum* 2023;63: 152256.
107. Kaniecki T, Abdi T, McMahan ZH. A practical approach to the evaluation and management of gastrointestinal symptoms in patients with systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2021: 101666.
108. Muro Y, Sugiura K, Nitta Y, Mitsuma T, Hoshino K, Usuda T et al. Scoring of reflux symptoms associated with scleroderma and the usefulness of rabeprazole. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27 3 Suppl 54: 15-21.
109. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE, Participants CGCC. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20 5: 984-94 e1.
110. Fiorucci S, Distrutti E, Bassotti G, Gerli R, Chiuchiu S, Betti C et al. Effect of erythromycin administration on upper gastrointestinal motility in scleroderma patients. *Scand J Gastroenterol* 1994;29 9: 807-13.
111. Dein EJ, Wigley FM, McMahan ZH. Linaclotide for the treatment of refractory lower bowel manifestations of systemic sclerosis. *BMC Gastroenterol* 2021;21 1: 174.
112. Vigone B, Caronni M, Severino A, Bellocchi C, Baldassarri AR, Fraquelli M et al. Preliminary safety and efficacy profile of prucalopride in the treatment of systemic sclerosis (SSc)-related intestinal involvement: results from the open label cross-over PROGASS study. *Arthritis Res Ther* 2017;19 1: 145.
113. Nikou GC, Toumpanakis C, Katsiari C, Charalambopoulos D, Sfrikakis PP. Treatment of small intestinal disease in systemic sclerosis with octreotide: a prospective study in seven patients. *J Clin Rheumatol* 2007;13 3: 119-23.
114. Soudah HC, Hasler WL, Owyang C. Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. *N Engl J Med* 1991;325 21: 1461-7.
115. Parodi A, Sessarego M, Greco A, Bazzica M, Filaci G, Setti M et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients suffering from scleroderma: clinical effectiveness of its eradication. *Am J Gastroenterol* 2008;103 5: 1257-62.
116. Shah A, Pakeerathan V, Jones MP, Kashyap PC, Virgo K, Fairlie T et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Complicating Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil* 2023;29 2: 132-44.
117. Tandaipan J, Guillen-Del-Castillo A, Simeon-Aznar CP, Carreira PE, De la Puente C, Narvaez J et al. Immunoglobulins in systemic sclerosis management. A large multicenter experience. *Autoimmun Rev* 2023;22 11: 103441.
118. Matsumoto Y, Hayashi H, Tahara K, Yasuda T, Tsubouchi S, Yamamoto Y et al. Intravenous Cyclophosphamide for Gastric Antral Vascular Ectasia Associated with Systemic Sclerosis Refractory to Endoscopic Treatment: A Case Report and Review of the Pertinent Literature. *Internal medicine* 2019;58 1: 135-9.

Läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros

119. Lescoat A, Zimmermann F, Murray CD, Khanna D, Hughes M, McMahan ZH. Systemic sclerosis-related fecal incontinence: a scoping review focusing on a neglected manifestation. *Rheumatology (Oxford)* 2024.