

Vårdprogram för systemisk skleros/sklerodermi

Rekommendationer från Svenska Sklerodermi-studiegruppen, senast reviderade september 2021

SKLERODERMI SKALL MISSTÄNKAS VID

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

BAKGRUND

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

- 1) **Lokaliserad sklerodermi** (=Cirkumscrip sklerodermi) (L94.0), t.ex. **morfea**. En ren hudsjukdom utan inre organengagemang. Uteslut systemisk skleros. Fortsatt omhändertagande sker oftast på hudmottagningen enligt lokala traditioner.
- 2) **Systemisk skleros** (SSc), som ofta innefattar inre organengagemang, utreds och behandlas av reumatologer. SSc indelas i sin tur i två huvudgrupper efter hudutbredningen:
 - **Begränsad systemisk skleros/limited cutaneous systemic sclerosis** (M34.1), där hudengagemang omfattar endast händer/fötter och extremiteter endast distalt om armveck/knäveck, ansikte och hals. Kallades tidigare CREST.
 - **Diffus systemisk skleros/diffuse cutaneous systemic sclerosis** (M34.0) med skleroderm hud även på bålen och extremiteter även proximalt om knä- och armveck.

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

Patogenesen karakteriseras av triaden:

- autoimmunitet
- vaskulopati i mikrocirkulationen
- fibros

Utredning vid misstanke om sklerodermi

ANAMNES	▪ Hud	Böja och sträcka på fingrarna? Behov av ökad ringstorlek? Spontan uppkomna sår på fingrar eller tår?
	▪ Cirkulation	Raynaud's fenomen, bi-/tri-fasiska? (intensitet, frekvens)
	▪ Lungor	Dyspné, torrhosta, rökning?
	▪ Mag-tarmkanal	Reflux, sväljningssvårigheter, förstoppning, diarré, meteorism, anal inkontinens?
	▪ Muskulatur	Muskelsvaghet? Muskelsmärtor/stelhet?
STATUS	▪ Hud	Handsvullnad? Sklerodaktyli? Hudskleros (palpera alla kroppsdelar!) Distala sår? Telangiektasier? Subkutan kalcinos? Fingertoppsatrofi/ärr?
	▪ Mun	Mikrostomi (tidigare kallat karpmun)? Gapförmåga?
	▪ Blodtryck	
	▪ Lunga	Biljud?
	▪ Leder	Artriter? Tenosynoviter? Tendon friction rubs
KEMLAB	▪ SR, CRP	Prognostisk markör.
	▪ ASAT, ALAT, ALP	Primär biliär cirrhos?

IMMUNLAB	▪ CK	Myosit?
	▪ Kreatinin, U-sticka	Utgångsvärde, renal påverkan?
	▪ B-Glukos, TSH	Diffdiagnoserna diabetes respektive hypotyreos.
	▪ ANA	Oftast centromer-, nukleolärt eller kornigt mönster.
	▪ Sklerodermi-specifika antikroppar	Centromerantikroppar, Scl-70-antikroppar (antitopoisomeras), RNA-polymeras-III.
	▪ Andra mindre vanliga sklerodermi-associerade autoantikroppar	Th/To, PM-Scl m fl (om de sjukdomsspecifika antikropparna är negativa men ändå misstanke om sklerodermi).
RÖNTGEN	▪ Rtg pulm	Lungsjukdom? Stas? ILD (interstitiell lungsjukdom)?
	▪ Esofagus-röntgen	(helst i Trendelenburg-läge 30). Nedsatt peristaltik?
	▪ Händer	Akro-osteolys? Subkutan kalkinos?
FYS.LAB	▪ Spirometri	Nedsatt diffusionskapacitet? Restriktivitet?
ÖVRIGT	▪ Karpillärmikroskopi	Megakapillärer? Blödningar? Nedsatt densitet?

Fortsatt utredning vid stärkt misstanke eller klar diagnos

Görs främst på sklerodermi-intresserade reumatologienheter

KEMLAB, IMMUNLAB	▪ Ca, Fosfat, Mg, Albumin, Fe, Ferritin Kobalamin, Homocystein	Nutritionstatus, screening för malabsorption.
	▪ NT-ProBNP	Utgångsvärde.
RÖNTGEN	▪ HRCT lungor	Tecken på ILD: Ground glass? Traktionsbronkiektasier? Honey combing?
FYS.LAB	▪ Ekokardiografi	Pulmonell hypertension? Diastolisk dysfunktion? EF? Perikardvätska?
	▪ EKG	

ÖVRIGT

- KAPILLÄRMIKROSKOPI

VID SPECIFIK FRÅGESTÄLLNING/ MISSTANKE ÄVEN

- MYOSIT EMG/MR samt muskelbiopsi
- NJURPÅVERKAN Njurmedicinsk konsult
- LUNGENGAGEMANG Lungreumarond/alt/remiss lungkliniken

ANAMNES

- Yrkesanamnes Silica? Plastångor?

STATUS

- Hudprotokoll Modifierat Rodnan skin score
- Längd, vikt → BMI Utgångsvärde
- Neuro-status Karpaltunnelsyndrom, polyneuropati, Trigeminusneuralgi?
- Ledstatus Artrit, "tendon friction rubs"

DIFFERENTIAL- DIAGNOSER

Hos en patient med skleroderm hud men där vidare utredning med status, anamnes, lab osv inte talar för systemisk skleros, overlap eller MCTD bör andra tillstånd eftersökas. Dessa tillstånd kallas "sklerodermiliknande sjukdomar" och innefattar sjukdomar som t ex skleromyxödem, sklerödem, eosinofil fasciit osv. Se även nedan i förtydligande kring klassifikationskriterierna.

Nashel J, Steen V. Scleroderma mimics. Curr Rheumatol Rep. 2012;14(1):39-46.

Tyndall A, Fistarol S. The differential diagnosis of systemic sclerosis. Curr Opin Rheumatol. 2013;25(6):692-9.

Uppföljning

Styrs av klinisk bild och organengagemang, dock minst en gång årligen i fem år efter debut, sedan efter behov. Tänk på att PAH kan debutera både tidigt och sent i sjukdomsförloppet.

MINIMIUPPFÖLJNING

ANAMNES

- Se initial utredning

STATUS

- Se initial utredning, dessutom
- Hudbedömning enligt modifierad Rodnan Skin score.
- BMI
- I övrigt utifrån symtom

KEMLAB

- SR, CRP
- Blodstatus
- ASAT, ALAT, ALP
- CK
- Kreatinin, U-status
- Fe, ferritin, Mg, Zn
- B12/Homocystein, Ery-folat
- NT-ProBNP, Urat
- I övrigt utifrån symtom

FYS.LAB

- Spirometri
 - Ekokardiografi
 - HRCT lungor
- Nedsatt diffkap? Restriktivitet?
Årligen.
Vid påvisad eller misstänkt ILD intialt.
Upprepas vid behov t ex vid försämring av spiometriska värden eller för uppföljning av insatt behandling.

ACR/EULAR 2013 klassifikationskriterier för Systemisk skleros

Kategorier (symptom/undersökningsfynd)	Underkategorier	Poäng
Hudförtjockning på fingrarna bilateralt som sträcker sig proximalt om MCP-lederna (räcker för diagnos)	–	9
Hudförtjockning på fingrarna (räkna bara den högsta poängen)	"Puffy fingers" Sklerodactyli (distalt om MCP-lederna men proximalt om PIP-lederna)	2 4
Fingertoppslesioner (räkna bara den högsta poängen)	Digitala sår	2
	"Pitting scar"	3
Telangiektasier	–	2
Patologiska nagelbäddskapillärer	–	2
Pulmonell arteriell hypertension och/eller interstitiell lungsjukdom (<i>maximal poäng är 2</i>)	Pulmonell arteriell hypertension	2 2
	Interstitiell lungsjukdom	
Raynaud's fenomen	–	3
SSc-relaterade autoantikroppar (<i>maximal poäng är 3</i>)	Anti-centromer	3
	Anti-topoisomeras I	3
	Anti-RNA polymeras III	3

Den totala poängen får man genom att addera den maximal poängen inom varje kategori. Patienter med en totalpoäng på ≥ 9 kan klassificeras som definitiv SSc.

ACR: American College of Rheumatology; EULAR: European League Against Rheumatism
Dessa kriterier kan användas för inklusion av patienter i SSc-studier. Kriterierna ska inte användas till patienter med hudförtjockning där ej fingrarna är involverade eller till patienter som har andra skleroderma-liknande sjukdomar som kan förklara symptomen bättre (t ex nefrogen skleroserande fibros, generaliserad morfea, eosinofil fascit, skleredema diabeticorum, skleromyxödem, erytromyalgi, porfyri, lichen sclerosis, graft-versus-host disease, diabetes cheiroartropati).

van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European

HUDSCORE

Modifierat Rodnan skin score (mRSS)

Bedöm hudtjocklek, ej graden av stramhet. Försök **vecka huden vinkelrätt mot hudens tensionsriktning**, se nedan. **Ange sämsta lokalisation inom varje region. Maximalt hudscore: 51**

0 Normal hud

- 1 **Förtjockad hud som går att rynka** och lyfta upp i veck
- 2 **Förtjockad hud som ej går att rynka**, men går att lyfta upp i veck
- 3 **Förtjockad hud, adherent** till underlaget

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

Steen VD, Medsger TA, Jr., Rodnan GP. D-Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis. Ann Intern Med. 1982;97(5):652-9.

KAPILLÄRMIKROSKOPI Skriv remiss till klinik som utför kapillärmikroskopi eller använd hand-dermatoskop. Inspektera alla fingrars nagelband utom tummarnas då dessa ofta har små traumatiska förändringar. Bedöm:

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

Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. Arthritis Rheum. 2003;48(11):3023-30.

Wildt M, Hesselstrand R, Åkesson A, Scheja A. Simple counting of nailfold capillary density in suspected systemic sclerosis - a 9 year experience. Scand J Rheumatol. 2007

Handläggningsförslag

Allmänna riktlinjer

- Standardiserad systematisk uppföljning, inklusive inklusion i Svensk Reumatologis Kvalitetsregister (SRQ). Ange gärna diagnoskod för diffus eller begränsad SSc.
- Pat bör ha kontakt med ett sklerodermi-intresserat reumateam, där framför allt arbetsterapeuten kan bidra med kontrakturprofylax, handortoser, paraffinbehandling, värmeaggregat att ha i handskarna och utprovning av värmehjälpmiddel (tex. vantar med mera) samt i en del fall förskrivning av paraffinbad för hemmabruk.
- Rökstopp skall stimuleras kraftfullt. Se hemsidan www.tobaksfakta.org
- Patienten skall rent allmänt undvika att frysa, då kyla och fukt inte bara försämrar fingercirkulation, utan möjligen även genomblödningen av inre organ.
- Patienten skall delges information och kunskap för att minska stress och oro som negativt påverkar blodcirkulationen.
- Informera gärna patienter med SSc om att Riskföreningen för systemisk skleros finns, detta är en del av reumatikerförbundet. Se deras hemsida <https://rss.reumatiker.se/>.
- Patientinformationsmaterial för nydiagnostiserade patienter kan beställas via Riksföreningen för systemisk skleros och finns även i elektronisk form <https://www.morethanscleroderma.com/se/>.

Specifika rekommendationer utifrån symptom och organengagemang

RAYNAUDS FENOMEN & DIGITALA SÅR

Vid **Raynauds fenomen** är vasodilatation med kalciumblockerare förstahandsval. Nifedipin (Adalat) är mest studerat men i Sverige har det varit en varierande tillgång på preparatet sedan 2020 pga minskad produktion av preparatet globalt. Möjlighet finns att ansöka om personlig licens för Nifedipin AL, som tillverkas i Tyskland, och vanligen kan hittas i journalsystemen under "icke godkända preparat". Licensansökan kan göras via det elektroniska systemet KLAS. Dosen nifedipin ökas i steg om 10 mg till upp emot 60 mg/d. Patienter som ej klarar svängningarna i dos över dygnet kan pröva långverkande Nifedipin, Adalat Oros® (ej läkemedelsförmån), som ej är avregistrerat men som haft ojämn tillgänglighet. Enklast idag är att välja annan kalciumblockerare t.ex amlodipin och i andra hand felodipin.

Fosfodiesteras-hämmare (t.ex. sildenafil 20-60mg x 3) kan provas vid intolerans mot Ca-antagonist. Kan även ges i kombination med Ca-antagonist vid svår raynaud. Ska undvikas om patienten nyligen haft hjärtinfarkt eller har instabil angina. Ska ej kombineras med andra läkemedel som innehåller nitrater.

Lokal behandling med ex tempore-beredd glycerylnitratkräm (glycerylnitrat 1% i Essex kräm), som smörjes främst mellan fingrarna, kan övervägas 20-30 minuter före köldexposition.

I svårare fall med **distala ischemiska sår** eller hotande sår används infusion av prostaglandinanalogen iloprost (Ilomedin®). Se även mer utförlig beskrivning av bakomliggande studier i dokumentet "Läkemedelsbehandling vid manifestationer av systemisk skleros" <https://svenskeumatologi.se/srfs-riktlinjer/#>.

ILOPROST-TERAPI

Iloprost-infusioner kan vara indicerade vid svåra Raynaud-fenomen med distala ischemiska ulcerationer, samt för att förebygga sår under den kalla årstiden hos patienter med tidigare sår. För detaljer i dosering och övervakning hänvisas till FASS.se. Svenska sklerodermistudiegruppen kan dock med stöd i litteraturen rekommendera infusion 3 konsekutiva dagar var sjätte vecka den kalla årstiden, men olika lokala varianter på denna regim finns. Lägre doser är ej utvärderade.

ENDOTELINRECEPTORANTAGONIST

Patienter med ständigt återkommande multipla perifera sår kan, när all annan behandling inklusive rökstopp prövats, bli föremål för behandling med endotelinreceptor-antagonist. Det är ej visat att sådan terapi läker sår, men tycks förebygga sårrecidiv. Behandling skall endast inledas och monitoreras av läkare med erfarenhet av att behandla sklerodermi. Vänsterkammarsvikt bör uteslutas med ultraljud före insättning. Leverprover och blodstatus bör följas.

ANDRA BEHANDLINGAR

Injektioner av botulinumtoxin i handflatan har utvärderats i några studier och fallpresentationer med varierande och inte helt konklusiva resultat. Det finns mindre randomiserade pilotstudier som visar positiva resultat. Det finns en brist på validerade objektiva utfallsmått vilket försvårar studier av detta slag.

Jenkins SN, Neyman KM, Veledar E, Chen SC. A pilot study evaluating the efficacy of botulinum toxin A in the treatment of Raynaud phenomenon. J Am Acad Dermatol. 2013;69(5):834-5.

Sycha T, Graninger M, Auff E, Schnider P. Botulinum toxin in the treatment of Raynaud's phenomenon: a pilot study. Eur J Clin Invest. 2004;34(4):312-3.

Neumeister MW, Chambers CB, Herron MS, Webb K, Wietfeldt J, Gillespie JN, et al. Botox therapy for ischemic digits. Plast Reconstr Surg. 2009;124(1):191-201.

HUD, ALLMÄNT

- Mjukgörande salva, t.ex. Miniderm®, eller salicyl 5% i Locobase®, Locobase Repair® (utan förmån)

HUD-SÅR

- Viktigast för hudsårsvården är att förebygga sår och sårinfektion genom de allmänna råden enligt ovan, farmakologisk behandling, värmehjälpmiddel, värme i omgivning (hus, bil och arbete), rätt anpassade skor samt undvikandet av sprickbildning med mjukgörande salvor. Små ytligt infekterade sprickor kan behandlas tidigt lokalt med Microcid 1% kräm. Konstant observans är dock viktig eftersom även små sprickor i sämsta fall kan leda till svårläkta sår.
- Det rekommenderas frikostighet med konsultation av sårvårdskunnig hudläkare/omvårdnadspersonal lokalt eller sårvård-/SSc-specialister vid universitetssjukhusen eftersom det finns betydande risk för att såren kan ge upphov till förlust av endorgan.
- Hörnstenen i behandlingen av ffa digitala sår är
 - *maximerad kärlvidgande behandling* (enligt ovan). Utökade iloprostinfusionsperioder är indicerade vid kritisk ischemi.
 - *antibiotikabehandling* vid misstanke om infektion efter tagen sårodling. Osteit måste uteslutas frikostigt, via skelettröntgen. Förlängda antibiotikakurer upp till flera månader kan krävas. I första hand används Heracillin i doser 1-1,5 g x 3 (ex. 2 stycken 750mg tabletter eller mixtur vid sväljningsproblem).
 - *adekvat smärtlindring*; det krävs ofta långtidsverkande opioider generellt, samt kortidsverkande opioider och lokala bedövningsmedel inför sårbehandling

- **TIME** care-konceptet tillämpas och innebär: 1) borttagande av vävnadsnekros (**T**issue necrosis), 2) behandling av **I**nfektion och inflammation, 3) rätt fuktighet (**M**oisture balance) och 4) främjande av **E**pitel tillväxt
 - Således aktsamt borttagandet av nekrotisk och fibrinvävnad (försiktigt mekanisk och/eller via autolytiska förband med tanke på ischemisk natur av sår). Det finns risk att extensiv debridering ökar på sårets storlek. Med rätt behandling och exempelvis autoamputation av torkade gangren kan oftast mer vävnad räddas än vid kirurgisk amputation. Ständig observans måste finnas för att upptäcka eventuellt djupare infektion. Dock kan även fuktiga gangren inte sällan behandlas konservativt.
 - att behålla rätt sår-fuktighet med olika sår-förband ofta med lokalt antibakteriell verkan.
 - att ha *lagom* **vävnadskompression** särskild vid sår i nedre extremitet.
- tidig kartläggning av makrocirkulationen till hand eller fot vid svårläkta sår
- Kontakta handkirurg/ortoped/SSc specialister vid respektive universitetskliniken vid svår kalcinos
- Vid stora svårläkta sår kan det vara aktuellt med Vacuum-pumpbehandling, eller autolog hudtransplantation med exempelvis pinchgraft

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.

Fujimoto M, Asano Y, Ishii T, Ogawa F, Kawakami T, Koder M, et al. The wound/burn guidelines - 4: Guidelines for the management of skin ulcers associated with connective tissue disease/vasculitis. J Dermatol. 2016;43(7):729-57.

Giuggioli D, Manfredi A, Lumetti F, Colaci M, Ferri C. Scleroderma skin ulcers definition, classification and treatment strategies our experience and review of the literature. Autoimmun Rev. 2018;17(2):155-64.

Powers JG, Higham C, Broussard K, Phillips TJ. Wound healing and treating wounds: Chronic wound care and management. J Am Acad Dermatol. 2016;74(4):607-25; quiz 25-6.

Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. Wound Repair Regen. 2003;11 Suppl 1:S1-28.

HUDFIBROS

Hudfibros vid SSc av diffus kutan typ kan progrediera snabbt och vara mycket handikappande. Snabbt progredierande hudengagemang i början av sjukdomen är associerad med ökad mortalitet. Sjukdomens naturliga förlopp med utveckling av hudatrofi och minskning av hudstramheten gör det svårt att tolka resultat av interventionsstudier.

Immunomodulerande terapier har sedan länge använts i klinisk praxis, och det finns stöd för det av varierande evidensgrad. Tex, redan 1996 en liten (n=29) RCT påvisade minskad total skin score (TSS) hos patienter som behandlades med metotrexat (MTX) (15-25mg/v) jämfört med placebo. 2001 Pope J et al genomförde en RCT där MTX (10 mg/v) visades ha effekt på hudengagemang jämfört med placebo. Det finns ett antal retrospektiva undersökningar som stödjer användning av andra immunosuppressiva läkemedel som tex mykofenolatmofetil (MMF) för behandling av hudskleros.

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). Cyklofosfamid rekommenderas dock inte i första hand pga biverkningsprofil.

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 behandlingsarmar (MTX, MMF, cyklofosfamid, "ingen behandling") 24 månader efter behandlingens start. Trots detta rekommenderas immunosuppressiv behandling för patienter med progredierande hudskleros för att immunosuppression bidrar till minskad mortalitet

ASCT (autolog stamcells transplantation) har visats ha mycket bra effekt på bla mRss i flera RCTs och i USA har ASCT blivit föreslagen som indikation för SSc. Även om mortalitet i ASCT behandlade patientgrupper var signifikant högre jämfört patienter som behandlats med cyklofosfamid, kan ASCT övervägas för patienter med snabbt progredierande hudengagemang som har hög risk för svårt engagemang av andra organ. Omhändertagande av denna patientgrupp bör förbehållas centra med erfarenhet av ASCT.

Även om RCT saknas, kan behandling med rituximab övervägas vid progredierande hudfibros: det stöds av observationella studier och en multicenter open-label okontrollerad studie.

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.

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

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.

Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis--a retrospective analysis. Rheumatology (Oxford, England) 2007;46 3: 442-5.

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

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). Annals of the rheumatic diseases 2017;76 7: 1207-18.

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.

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.

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.

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. Annals of the rheumatic diseases 2015;74 6: 1188-94.

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. Annals of the rheumatic diseases 2019;78 7: 979-87

PULMONELL HYPERTENSION

Pulmonell arteriell hypertension (PAH) bör framförallt misstänkas vid ökande dyspné. Utredning bör omfatta ekokardiografi, spirometri med mätning av diffusionskapacitet (DLco) samt vid behov HRCT av lungor på frågeställning fibros/ground glass. På så vis fås en god bild av både vaskulär och interstitiell lungsjukdom. Även patienter med interstitiell lungsjukdom kan drabbas av PAH. Vid misstanke om shuntar eller myokardengagemang som differentialdiagnos rekommenderas magnetkameraundersökning av hjärtat.

Vid löpande årlig screening bör man efterhöra symtom, mäta NT-ProBNP och utföra ekokardiografi. Ett stigande NT-ProBNP kan vara ett indirekt tecken på tidig PAH under förutsättning att jämförelse görs med ett utgångsvärde. Om pat undersökts med spirometri kan låg diffusionskapacitet (DLco) vara tecken på PAH.

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

- En estimerad gradient mellan höger förmak och kammare på 25-36 mmHg och samtidig dyspné som inte förklaras av andra orsaker (t ex anemi, nedsatt funktion i andningsmuskulaturen, lungembolisering, diastolisk dysfunktion, hjärtsvikt, KOL eller interstitiell lungsjukdom).
- En estimerad gradient mellan höger förmak och kammare > 36 mmHg.

- Tecken på högerkammerbelastning (ekg, ekokardiografi), isolerad sänkning av DLco, stigande NT-ProBNP eller dyspné där PAH framstår som tänkbar förklaring. Helhetsbilden avgör.

Ett annat hjälpmedel är Detectalgoritmen som studerat SSc patienter med sjukdomsduration > 3 år och DLco < 60%:

<http://detect-pah.com/>

Sjukdomsmekanismer och utfall i läkemedelsstudier är likartade vid idiopatisk PAH och PAH vid sklerodermi utan signifikant interstitiell lungsjukdom varför samma behandlingsalgoritm kan användas.

Om patienten ej är vaso-responder men befinner sig i WHO klass II-IV rekommenderas sk "riktad behandling" med endothelinreceptorblockad, fosfodiesterashämmare, löslig guanylatcyklasstimulerare, IP-receptoragonist eller prostacyklinanaloger. Kombinationsbehandling med två läkemedel redan från början rekommenderas starkt.

Rekommendationer från internationella kardiologföreningar, t ex European Society of Cardiology (www.escardio.org) bör följas.

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

Vid behandling av PAH utvärderas patienten icke-invasivt med t ex 6-minuters gångsträcka, ekokardiografi, NT-ProBNP, CAMPHOR (Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review) och WHO klass efter 3 månader och därefter var 3:e-6:e månad. Förnyad högersidig hjärkateterisering bör göras senast 6 månader efter behandlingsstart.

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

INTERSTITIELL LUNGSSJUKDOM

Behandling bör 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 FVC och/eller diffusionskapacitet och/eller försämring av subjektiva symptom och ansträngningskapacitet. Man bör även ta hänsyn till riskfaktorer för progressiv sjukdom, såsom förekomst av Scl-70 antikroppar. Behandlingsindikationen stärks vid progredierande sjukdom och/eller om det förekommer riskfaktorer. I detta Vårdprogram finns översiktliga rekommendationer avseende behandling av ILD vid systemisk skleros. För mer detaljerad genomgång av aktuella läkemedel se *"Rekommendationer för läkemedelsbehandling av manifestationer vid systemisk skleros"* på svensk reumatologisk förenings hemsida <https://svenskreumatologi.se/srfs-riktlinjer/#>. Vid ställningstagande till behandling är avstämning med reumatolog vid universitetssjukhus ofta motiverat.

I nuläget rekommenderas i första hand behandling med **mykofenolatmofetil**. Till stöd för detta finns fallrapporter, klinisk erfarenhet samt flera studier, varav bland annat en randomiserad kontrollerad studie (RCT) och två retrospektiva studier samt expertkonsensus. Initial behandling med **cyklofosfamid** kan i vissa fall övervägas. Det finns en lång beprövad erfarenhet där cyclofosfamid, både peroralt och intravenöst, använts vid behandling av ILD. Till stöd för behandling finns även expertkonsensus samt två RCT. Behandlingen bör då följas av behandling med, i första hand mykofenolat mofetil (3g/dygn, eller högsta tolererade dosen över 1,5g/dygn) och i andra hand **azatioprin** (2 - 2,5mg/kg/dygn) [63]. Vid användning av cyclofosfamid rekommenderas att ge intravenösa pulsar (600mg/m² var 4:e vecka) framför peroral cyklofosfamid.

Vid progress trots ovanstående alternativ kan behandling med främst **rituximab** eller i vissa fall, **tocilizumab** övervägas. Avseende rituximab finns det flera öppna jämförande studier och observationsstudier som talar för en stabilisering och i vissa fall förbättring avseende lungfunktion. Tocilizumab har i en RCT visat effekt på lungfunktion hos patienter med inflammatorisk aktivitet. Primärt utfallsmått i den studien var signifikant skillnad i mRSS, vilket inte nåddes. Det finns ett behov av att få resultaten för dessa läkemedel bekräftade i randomiserade kontrollerade studier.

God klinisk erfarenhet finns av parallell behandling med rituximab och mykofenolatmofetil i denna patientgrupp.

Antifibrotisk behandling med tyrosinkinashämmaren **nintedanib** kan därefter vara ett behandlingsalternativ. Nintedanib adderas då till DMARD-behandlingen. ILD associerat till systemisk skleros finns som indikation för detta läkemedel. Detta baseras främst på en RCT där det sågs mindre försämring av FVC i gruppen som erhöll nintedanib jämfört med placebo.

Vid svårare sjukdom, med snabb progress som inte svarar på behandling kan lungtransplantation eller stamcellstransplantation övervägas.

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.

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. Clinical and experimental rheumatology 2016;34 Suppl 100 5: 170-6.

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. The Journal of rheumatology 2013;40 5: 640-6.

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. The Lancet Rheumatology 2020;2 2: e71-e83. 56.

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. Annals of the rheumatic diseases 2007;66 12: 1641-7.

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.

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. Annals of the rheumatic diseases 2015;74 6: 1188-94.

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.

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.

Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med 2019;380 26: 2518-28.

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.

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.

MAG/TARM- KANALEN

- Symptom från gastrointestinalkanalen är mycket vanliga men är svårundersökta. *Gastroskopi* och *koloskopi* är två undersökningar som kan vara viktiga i differentialdiagnostiken och bör föregå andra undersökningar av gastrointestinal funktion. Övriga specialundersökningar bör ske i samråd med gastroenterolog utifrån symptom och klinisk bild. Möjlig biverkning av läkemedel som orsak till nytillkomna symtom bör tas i beaktande, till exempel vid behandling med mykofenolat mofetil. Sekundär laktosintolerans är inte ovanligt vid systemisk skleros.
- **Malnutrition** är vanligt och ofta svårbehandlat vid SSc och bör hanteras tillsammans med gastroenterolog och dietist. I vissa fall krävs total parenteral nutrition.
- **Sura uppstötningar** behandlas med protonpumpshämmare och icke farmakologiska råd om exempelvis höjd huvudända. **Refluxesofagit** diagnosticeras med gastroskopi och behandlas med protonpumpshämmare i långtidsbehandling för att motverka esofagala sår och strikturer. Ordinarie doser räcker ofta ej, flerdosregim kan behövas.
- **Candida-esofagit** ger odynofagi (smärtsam sväljning). Om nystatin (Mycostatin®) ej hjälper på symtomen kan flukonazol (Diflucan®) prövas. Vid långtidsterapi med immunosuppressiva, vid nedsatt esofagusperistaltik och protonpumpshämmare och återkommande Candida-esofagit kan återkommande 2-veckors Diflucan-behandlingar övervägas. Ett flertal läkemedel kan fastna i esofagus och bör om möjligt ges i annan form (järns substitution, bisfosfanat).
- **Gastric Antral Vascular Ectasia (GAVE)** är en ovanlig men allvarlig komplikation till SSc som kan orsaka svårbehandlad anemi. Upprepade endoskopiska laser-behandlingar är ibland framgångsrik.
- **Illamående och uppblåsthet** kan vara orsakad av förlångsammad ventrikeltömning och tarmmotorik och kan ibland svara på erythromycin 250mg x3. Alternativt kan metoklopramid (Primperan®) 10-20 mg t.n provas. Detta läkemedel bör inte ges kontinuerligt under lång tid på grund av risk för biverkningar.
- **Bakteriell överväxt** till tunntarmen kan ge symptom i form flatulens, diarré, steatorré samt tecken till malnutrition. Symptombgivande bakteriell överväxt kan behandlas med intermittent bredspektrum-antibiotika för att täcka in både aeroba och anaeroba enterobakterier. Behandlingen kan upprepas v.b. med en månads intervall men kan i vissa fall behöva bli kontinuerlig för kortare eller längre period. Det är viktigt att rotera mellan olika antibiotika för att undvika resistensutveckling, ex metronidazol i 2-4 v, tetracyklin i normaldos i 2-4 v och kinoloner, exempelvis ciprofloxacin 500 mg x2 i 2-4 veckor. Diskutera med din lokala gastroenterolog angående utredning och lämplig behandlingsstrategi.
- **Intestinal dysmotilitet** kan orsaka både förstoppning och/eller diarré. Utifrån dominerande symtombild kan man behandla med makrogol-baserat eller laktulos-baserat laxantium. Vid otillräcklig effekt kan metoklopramid (Primperan®) 10mg x1-3 eller domperidone (Motilium®, Glaxo) 10 mg x1-3 före måltid prövas. Intestinal pseudoobstruktion är ett allvarligt tillstånd där erfarenheten talar för vaksam konservativ handläggning med

tarmvila vilket inte sällan kräver upprepade ineliggande vårdtillfällen.

- **Anal inkontinens** drabbar många, påverkar livskvaliteten och behöver aktivt efterfrågas. Dessa patienter är inte sällan hjälpta av bedömning och åtgärd hos subspecialiserad gastroenterolog och gastrokirurg. Goda resultat av biofeedback och sakral nervstimulering har rapporterats och vissa patienter kan ha nytta av operation. Luktreducerande och absorberande hjälpmedel finns att tillgå.

MYOSIT

Patienter med systemisk skleros kan drabbas av muskelengagemang som kliniskt kännetecknas av muskelsvaghet, myalgi och ibland förhöjda muskelenzymer. Detta kan uttryckas i muskelvävnaden antingen med förändringar liknande myosit (inflammation, nekros, regeneration mm) eller med fibrotisk karaktär. Inga studier finns avseende behandlingsstrategier för "fibrotiserande" myopati men mer aggressiv immunsuppression föreslås för att bromsa förloppet. Hos patienter med inflammatoriska förändringar i muskelbiopsin, föreslås immunmodulerande behandling som vid myosit, till exempel steroider och methotrexat (MMF, azathioprin eller rituximab finns också som alternativ). I tidigare observationella och retrospektiva studier hos patienter med systemisk skleros och muskelpåverkan har man funnit effekt på muskelsvaghet och muskelenzymnivåer efter behandling med IvIg. Var återhållsam med steroiddosen hos patienter med hög skinscore och ledkontrakturer på grund av risken för renal kris. Ofta krävs inte lika höga doser som vid renodlad polymyosit.

Corallo C, Cutolo M, Volpi N, Franci D, Agliano M, Montella A, et al. Histopathological findings in systemic sclerosis-related myopathy: fibrosis and microangiopathy with lack of cellular inflammation. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2017;9(1):3-10.

Paik JJ. Muscle disease in scleroderma. Curr Opin Rheumatol. 2018;30(6):576-80.

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.

ARTRIT

Den generella expertrekommendationen är att behandlingen initieras i första hand med methotrexat, i analogi med reumatoid artrit. Lågdos kortison motsvarande prednisolon <10 mg/dag kan användas vid skov, 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 hydroxyklorokin på ledengagemanget hos patienter med systemisk skleros, framförallt vid förekomst av synovit.

Tocilizumab och abatacept har visats minska antalet ömma och svullna leder, stelhet och smärta, i små studier eller fallrapporter. Behandling med abatacept har dock inte kunnat påvisa en signifikant effekt på antal svullna och ömma leder som sekundärt utfallsmått i en dubbelblind randomiserad placebo-kontrollerad fas II studie med 88 patienter. Rituximab har visat sig reducera antal svullna och ömma leder efter 6 månader i en liten open label okontrollerad studie med lågt antal patienter.

Rekommendationen för behandling av artrit hos patienter med systemisk skleros är i första hand methotrexat, Lågdos Prednisolon kan övervägas vid skov. Nästa steg i behandlingstrappan utgörs av hydroxyklorokin, följt av rituximab och tocilizumab.

Avouac J, Clements PJ, Khanna D, Furst DE, Allanore Y. Articular involvement in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford, England) 2012;51 8: 1347-56.

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.

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. Annals of the rheumatic diseases 2013;72 7: 1217-20.

Fernandes das Neves M, Oliveira S, Amaral MC, Delgado Alves J. Treatment of systemic sclerosis with tocilizumab. Rheumatology (Oxford, England) 2015;54 2: 371-2.

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.

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 Rheumatol 2020;72 1: 125-36.

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.

STAMCELLS- TRANS- PLANTATION

Autolog stamcellstransplantation (ASCT) är ett behandlingsalternativ som visat sig ha god effekt för att stoppa sjukdomsprogressionen och minska mortaliteten hos väl utvalda patienter. ASCT är främst aktuellt för patienter med tidig, allvarlig diffus systemisk skleros med negativa prognostiska faktorer men som ännu inte utvecklat något allvarligt organengagemang. Sjukdomen bör ha progredierat trots konventionell immunhämmande behandling. Ett problem är risken för behandlingsrelaterad mortalitet, som observerats främst bland rökande patienter, varför man måste pröva indikationen noggrant och göra en grundlig utredning innan transplantationen. Noggrann kardiell utredning är av högsta vikt. Virala infektioner och säkning av kreatininclearance är kända biverkningar efter transplantationen.

De senaste åren har flera randomiserade kontrollerade studier publicerats vilket har lett till ett förbättrat evidensläge. Primärt har globala kompositmått av sjukdomaktivitet och even-free survival studerats. 2- och 4-årsöverlevnaden förbättrades hos patienter som genomgått ASCT jämfört med behandling med cyklofosamid. God effekt har setts avseende hud- och lungfibros samt på livskvaliteten.

Om man funderar över om en patient kan vara en lämplig kandidat för ASCT var god kontakta närmaste reumatologiska universitetsklinik snarast.

Host L, Nikpour M, Calderone A, Cannell P, Roddy J. Autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: a systematic review. Clin Exp Rheumatol. 2017;35 Suppl 106(4):198-207.

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.

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.

RENAL KRIS

Renal kris är ett allvarligt tillstånd som drabbar 5-10% av patienter med SSc. **Definitionen** av renal kris varierar i olika studier men utmärks av: en Akut och snabbt progredierande njursvikt utan tidigare tecken till signifikant njursjukdom och/eller en nyttillkommen kraftig blodtrycksstegring, ofta följt av tecken till malignt hypertoni såsom hypertensiv retinopati (blödning och exudat) och hypertensivt encefalopati.

SRC utan hypertoni kan förekomma i cirka 10% av patienterna. En del av dem kan dock ha högre blodtryck än sina ursprungliga värden. (exempelvis, 130/80 mmHg hos en patient som tidigare haft 100/70). Patienter med **normotensiv renal** kris tycks ha en sämre effekt av konventionell behandling och därmed sämre prognos med ökad mortalitet och kroniskt dialysbehov. Sämre utfall/resultat hos dessa patienter har tillskrivits flera faktorer, inklusive fördröjd

identifiering/diagnos av SRC, därmed försenad intervention/behandling, normotensiv SRC kan även vara tecken till hjärtsvikt.

Riskfaktorer för utvecklande av renal kris är ett snabbt progredierande hudengagemang med högt skin score (>20), kontrakturer i leder, tendon friction rubs, förekomst av RNA-polymeras III-antikroppar, nyttillkommet hjärtengagemang och kortisonbehandling är kända riskfaktorer.

Stor försiktighet med **kortisonmedicinering** bör iakttas för patienter med kända riskfaktorer, då det inte finns något säkert evidens avseende riskfri lägsta dygnsdos. Hos patienter med både högt skin score (>20) och kontrakturer i stora leder har kortisonbehandling i så låga doser som ≤ 10 mg/d visats öka risken för renal kris. Kortisonterapi i sig tycks inte vara en riskfaktor för att utveckla renal kris vid lägre doser. Patienter som står på kortison bör noggrant följas avseende blodtryck och njurfunktion.

Proteinuri vid intervallet mellan 500 mg och 1 gram/ dag kan förekomma hos patienter som har samtidigt hypertoni. Glomerulonefrit är dock inte drag av SRC och därmed urinsediment är vanligen normal.

Både **proteinuri** och **hematuri** kan ses vid renal kris och ungefär hälften av patienterna får mikroangiopatisk hemolytisk anemi och trombocytopeni.

Njurbiopsi skall göras om diagnosen inte är helt klar. PAD visar ofta en bild som vid malign hypertension med trombotisk mikroangiopati och kärlförändringar..

Behandling/handläggning:

Vid renal kris finns främst dokumentation för ACE-hämmaren, i första hand captopril på grund av extensiv klinisk erfarenhet, snabb effekt och kort halverings tid vilket möjliggör snabb upptrappning.

Captopril ges initialt $12\frac{1}{2}$ mg x2 – 25 mg x3 med successiv ökning till 50 mg x3. Captoprilbehandling har visat kraftigt sänka mortaliteten och minska dialysbehovet. Det finns även studier som ger stöd för att enalapril kan användas om captopril inte tolereras. För patienter med normotensiv SRC rekommendera att börja med en mindre dos, förslagsvis start med 6.25 mg, om tolererad kan man öka andra dosen till 12.5 mg. Ytterligare upptrappning måste göras med försiktighet för att undvika hypotoni.

Vid insättning av ACE-hämmare bör man försiktigt titrera upp dosen och undvika allt för kraftig hypotensiv reaktion, eftersom detta kan orsaka akut tubulär nekros. Målet med behandlingen är att gå tillbaka till ursprungliga blodtrycket inom 72 timmar (max 20mmHg /d).

Behandlingen med ACE-hämmare bör fortsätta även om serum kreatinin fortsätter stiga initialt.

Om blodtrycket inte är välreglerat inom ett par dygn, bör man överväga terapi med andra antihypertensiva, i första hand kalciumkanalhämmare. Iloprost intravenöst kan också övervägas. Intermittent hemodialys bör ges vid oligurisk renal insufficiens.

Av de patienter som behöver dialys initialt kan ca en tredjedel tas ur dialys. Därför bör man avvakta med beslut om **njurtransplantation** tills man sett att njurfunktionen ej återhämtar sig (ca 2 år). Baserat på

överlevnads fördel bland patienter med SCR-relaterad ESRD (end stage renal disease), rekommenderas transplantation istället för HD eller PD.

Behandling med ACE-hämmare får fortsätta tillsvidare. Det är oklar om ARBs har en roll i behandlingen av SCR. ACE-hämmare betraktas som överlägsen jämfört med ARBs och andra blodtrycksänkande läkemedel (39, 49).

Det finns inget stöd för att ge **ACE-hämmare "profylaktiskt"** till alla patienter med sklerodermidiagnos. Det har diskuterats om sådan behandling snarare kan försämra prognosen vid en senare renal kris. Det finns inga prospektiva studier som visar att undvikande eller administrering av något läkemedel minskar incidensen eller allvarlighetsgrad av SRC.

Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP, et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases. Medicine (Baltimore) 1983; 62:335.

Steen VD, Medsger TA Jr, Osial TA Jr, et al. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. Am J Med 1984; 76:779.

O'Callaghan CA. Renal manifestations of systemic autoimmune disease: diagnosis and therapy. Best Pract Res Clin Rheumatol 2004; 18:411.

Guillevin L, Bézézné A, Seror R, et al. Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. Rheumatology (Oxford) 2012; 51:460.

Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger TA Jr. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1989; 32:1128.

Cheung WY, Gibson IW, Rush D, et al. Late recurrence of scleroderma renal crisis in a renal transplant recipient despite angiotensin II blockade. Am J Kidney Dis 2005; 45:930.

Steen VD, Medsger TA Jr. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. Arthritis Rheum 2001; 44:2828

Definitions of items in the ACR/EULAR criteria for the classification of SSc

Item	Definition
Skin thickening	Skin thickening or hardening not due to scarring after injury, trauma, etc.
Puffy fingers	Swollen digits—a diffuse, usually nonpitting increase in soft tissue mass of the digits extending beyond the normal confines of the joint capsule. Normal digits are tapered distally with the tissues following the contours of the digital bone and joint structures. Swelling of the digits obliterates these contours. Not due to other causes such as inflammatory dactylitis.
Fingertip ulcers or pitting scars	Ulcers or scars distal to or at the proximal interphalangeal joint not thought to be due to trauma. Digital pitting scars are depressed areas at digital tips as a result of ischemia, rather than trauma or exogenous causes.
Telangiectasia	Telangiectasiae are visible macular dilated superficial blood vessels, which collapse upon pressure and fill slowly when pressure is released. Telangiectasiae in a scleroderma-like pattern are round and well demarcated and found on hands, lips, and inside of the mouth, and/or are large mat-like telangiectasiae. Distinguishable from rapidly filling spider angiomas with central arteriole and from dilated superficial vessels.
Abnormal nailfold capillary pattern consistent with systemic sclerosis	Enlarged capillaries and/or capillary loss with or without pericapillary hemorrhages at the nailfold. May also be seen on the cuticle.
Pulmonary arterial hypertension	Pulmonary arterial hypertension diagnosed by right-sided heart catheterization according to standard definitions.
Interstitial lung disease	Pulmonary fibrosis seen on high-resolution computed tomography or chest radiography, most pronounced in the basilar portions of the lungs, or occurrence of "Velcro" crackles on auscultation, not due to another cause such as congestive heart failure.
Raynaud's phenomenon	Self-reported or reported by a physician, with at least a two-phase color change in finger(s) and often toe(s) consisting of pallor, cyanosis, and/or reactive hyperemia in response to cold exposure or emotion; usually one phase is pallor.
SSc-related autoantibodies	Anticentromere antibody or centromere pattern seen on antinuclear antibody testing, anti-topoisomerase I antibody (also known as anti-Scl-70 antibody), or anti-RNA polymerase III antibody. Positive according to local laboratory standards.

Hudprotokoll vid sklerodermi

Datum			
Undersökare			
Rökning?	Nej ☐ Ja ☐ Slutat när __	Nej ☐ Ja ☐ Slutat när __	Nej ☐ Ja ☐ Slutat när __
Telangiectasier?	Nej ☐ Ja ☐	Nej ☐ Ja ☐	Nej ☐ Ja ☐
Atrofiska ärr fingrar / tår	Nej ☐ Ja ☐	Nej ☐ Ja ☐	Nej ☐ Ja ☐
Antal sår på fingrar / tår			
Kapillärmikroskopi			
Kapillärdensitet/3 mm	Hö ____ Vä ____	Hö ____ Vä ____	Hö ____ Vä ____
Dilaterade slingor?	Nej ☐ Ja ☐	Nej ☐ Ja ☐	Nej ☐ Ja ☐
Blödningar?	Nej ☐ Ja ☐	Nej ☐ Ja ☐	Nej ☐ Ja ☐
	<u>Höger</u> <u>Vänster</u>	<u>Höger</u> <u>Vänster</u>	<u>Höger</u> <u>Vänster</u>
Fingar	0 1 2 3 0 1 2 3	0 1 2 3 0 1 2 3	0 1 2 3 0 1 2 3
Handryggar	0 1 2 3 0 1 2 3	0 1 2 3 0 1 2 3	0 1 2 3 0 1 2 3
Underarmar	0 1 2 3 0 1 2 3	0 1 2 3 0 1 2 3	0 1 2 3 0 1 2 3
Överarmar	0 1 2 3 0 1 2 3	0 1 2 3 0 1 2 3	0 1 2 3 0 1 2 3
Ansikte	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
Bröstkorg	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
Buk	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
Lår	0 1 2 3 0 1 2 3	0 1 2 3 0 1 2 3	0 1 2 3 0 1 2 3
Underben	0 1 2 3 0 1 2 3	0 1 2 3 0 1 2 3	0 1 2 3 0 1 2 3
Fötter	0 1 2 3 0 1 2 3	0 1 2 3 0 1 2 3	0 1 2 3 0 1 2 3
Hudscore¹	Summa:		
	Maxpoäng 51		
Foto	Nej ☐ Ja ☐	Nej ☐ Ja ☐	Nej ☐ Ja ☐

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

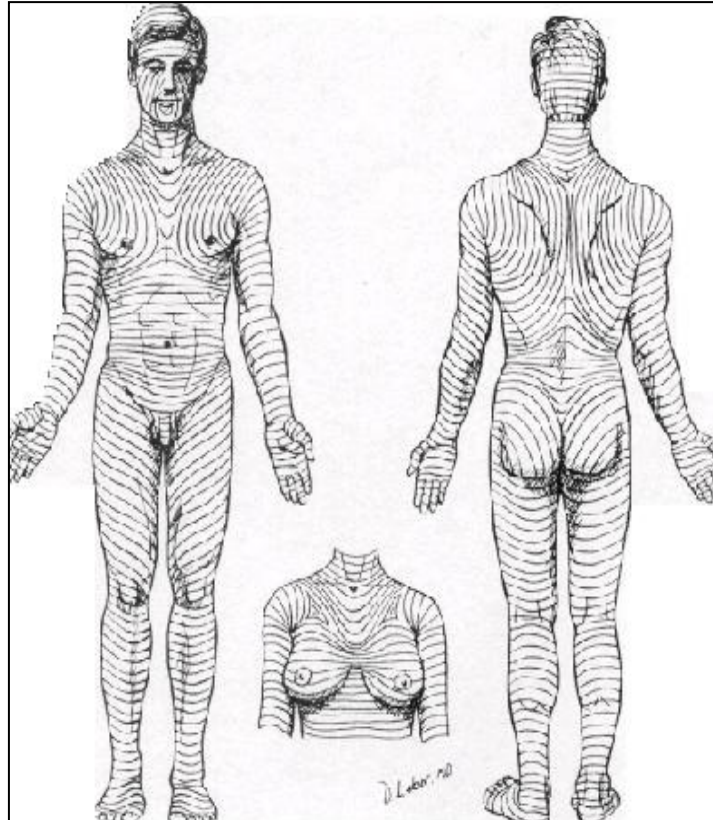
0 Normal hud

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

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

3 Förtjockad hud, adherent till underlaget

Hudens tensionsriktningar



Datum: _____

Undersökare: _____

