REMEDY
CENTER FOR TREATMENT OF RHEUMATIC AND MUSCULOSKELETAL DISEASES

Smerte ved artrose

Ida K. Haugen (MD, PhD)

Revmatolog og seniorforsker, REMEDY, Klinikk for revmatologi og forskning, Diakonhjemmet sykehus

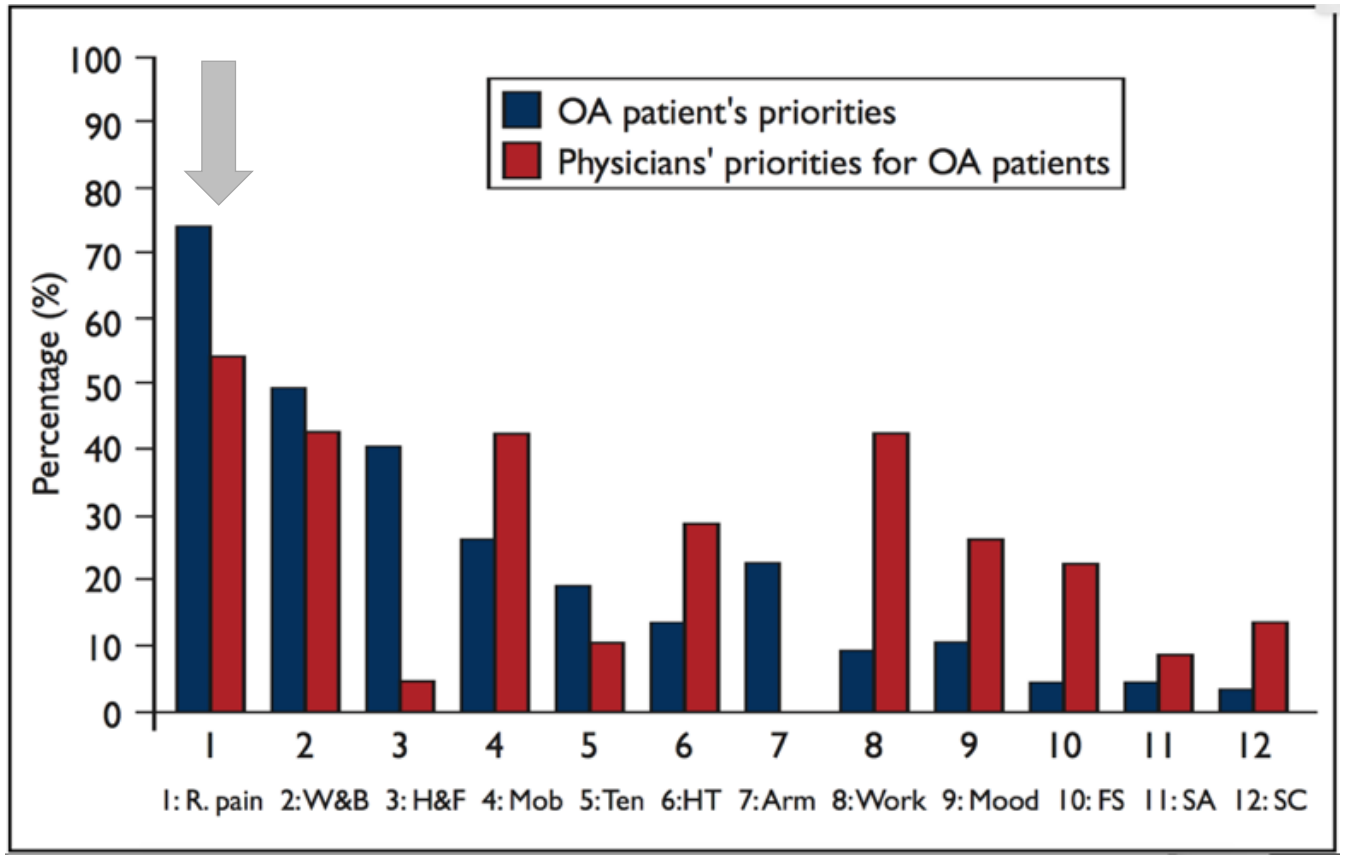
Professor II i revmatologi, Universitetet i Oslo

Diakonhjemmet Sykehus

Innhold i presentasjonen

- Smerte - et multifaktorielt og kompleks symptom
- Fokus på to bidragende faktorer og potensielle behandlingsmuligheter
  - Inflammasjon – methotrexate
  - Overvekt/fedme – GLP1 reseptoragonister

Smerte – et symptom som pasienter bryr seg om



Prioritet for forbedring:

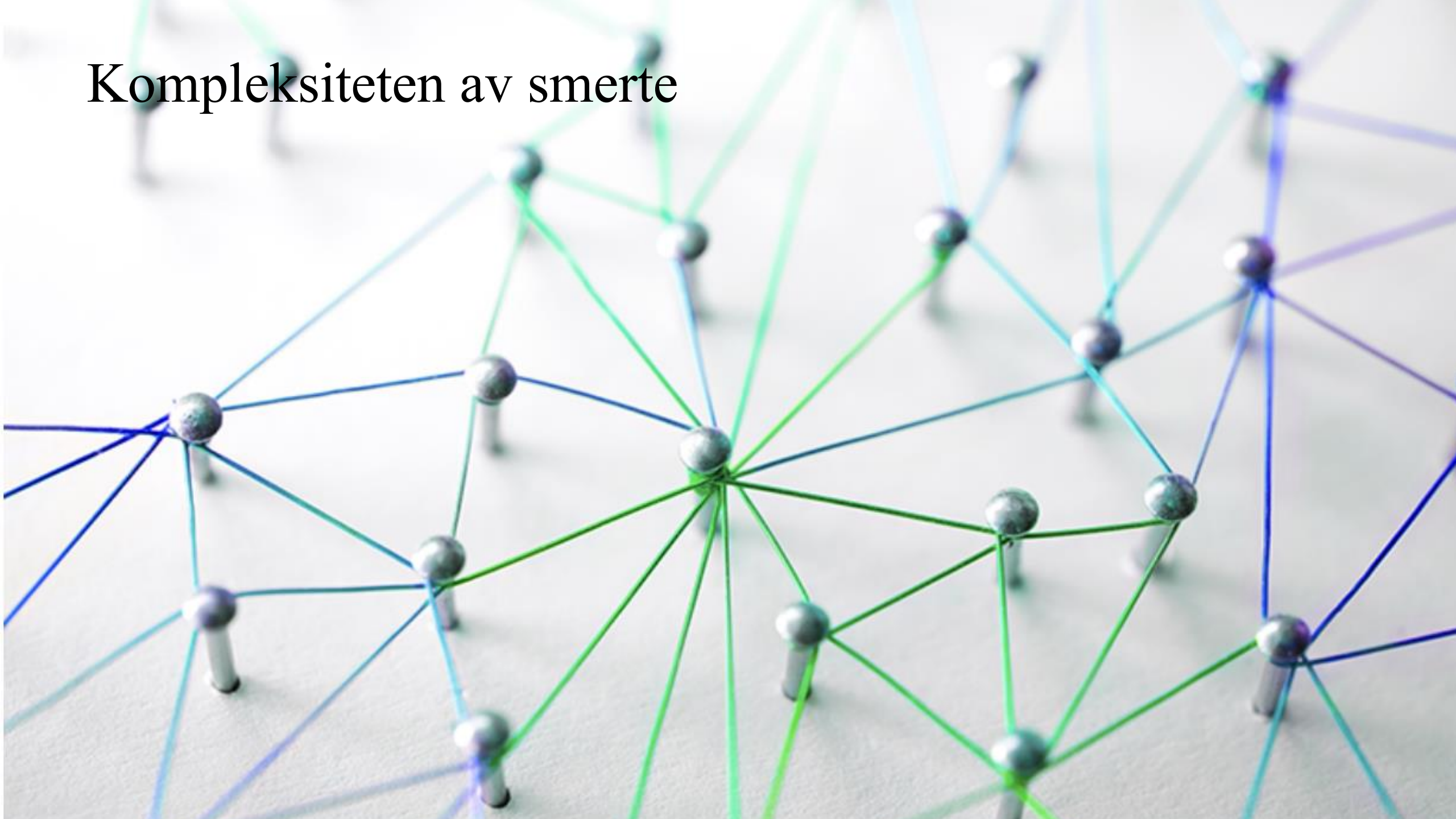
1. **R. pain: Revmatisk smerte**
2. **W&B: Gå og bøye seg**
3. **H&F: Hånd/fingerfunksjon**
4. Mob: Mobilitet
5. Ten: Psykologisk stress og angst
6. HT: Husarbeid
7. Arm: Armfuksjon
8. FS: Støtte fra familien
9. SA: Sosiale aktivitet
10. SC: Egenomsorg

Diakonhjemmet Sykehus

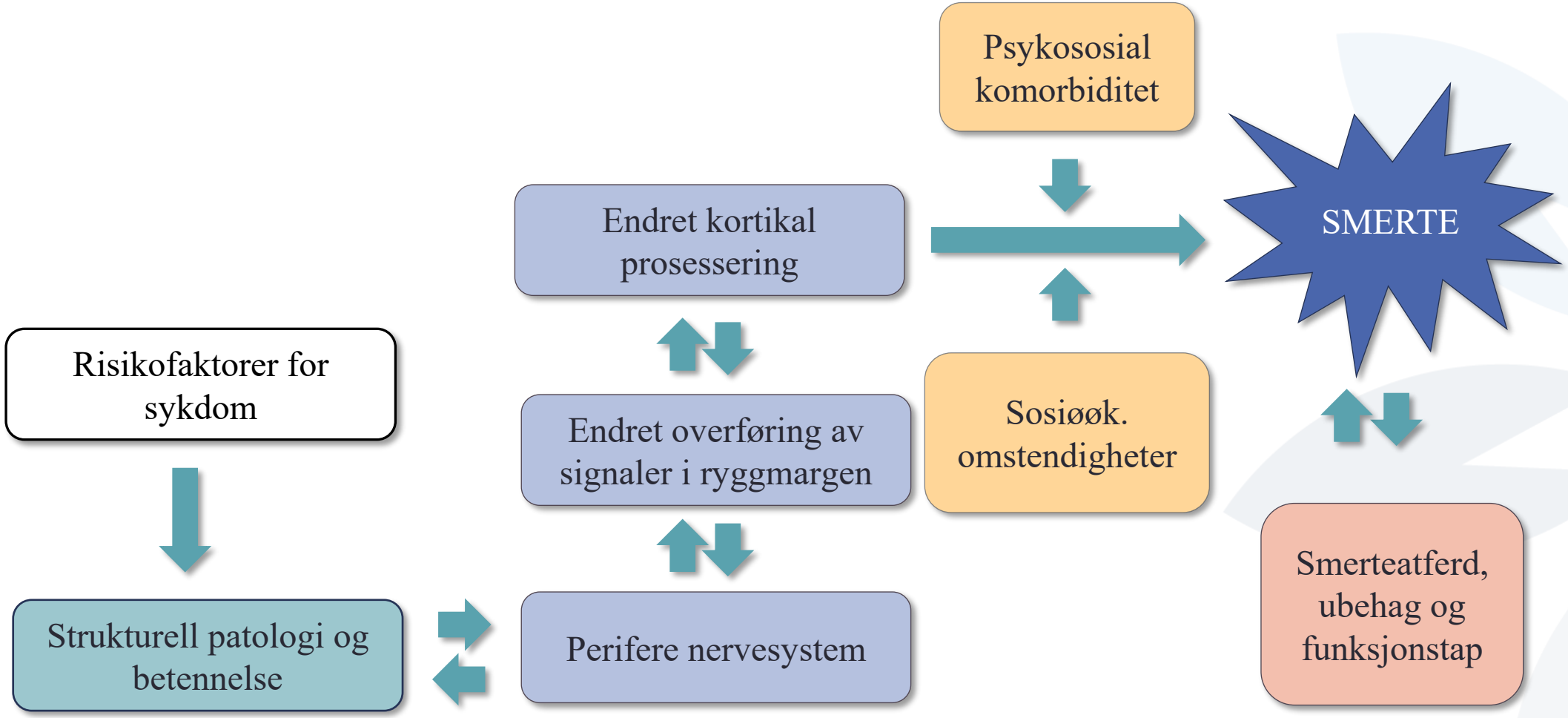
Da Silva. Acta Reum Port. 2010;35:192-9.

REMEDY

Kompleksiteten av smerte



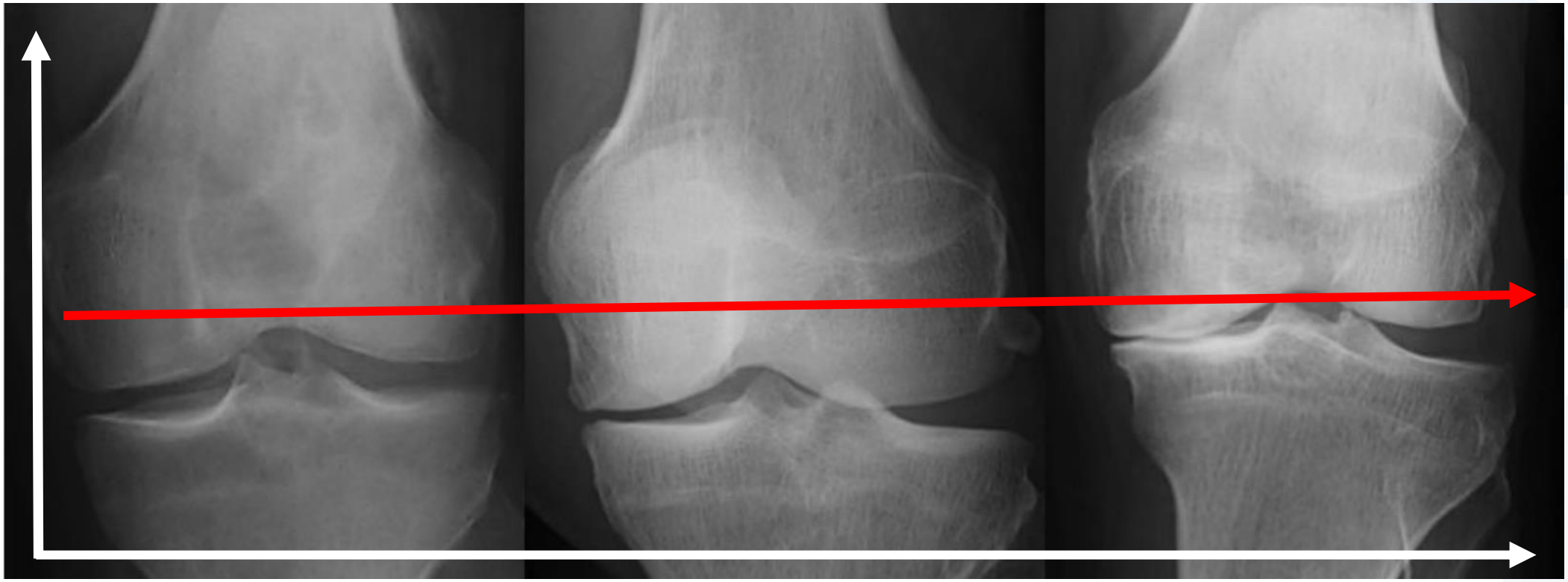
Kompleksiteten av smerte



Figur adaptert fra Hunter. Osteoarthritis Cartilage. 2013;21:1170-8.

Svak sammenheng mellom grad av artrose og grad av symptomer

Grad av smerte

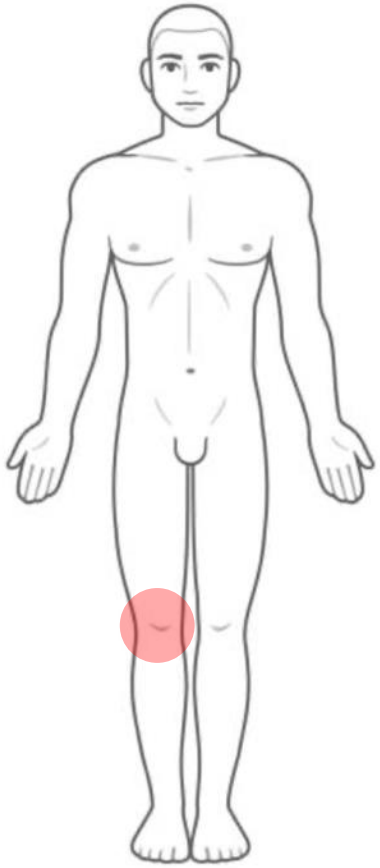


Grad av artrose

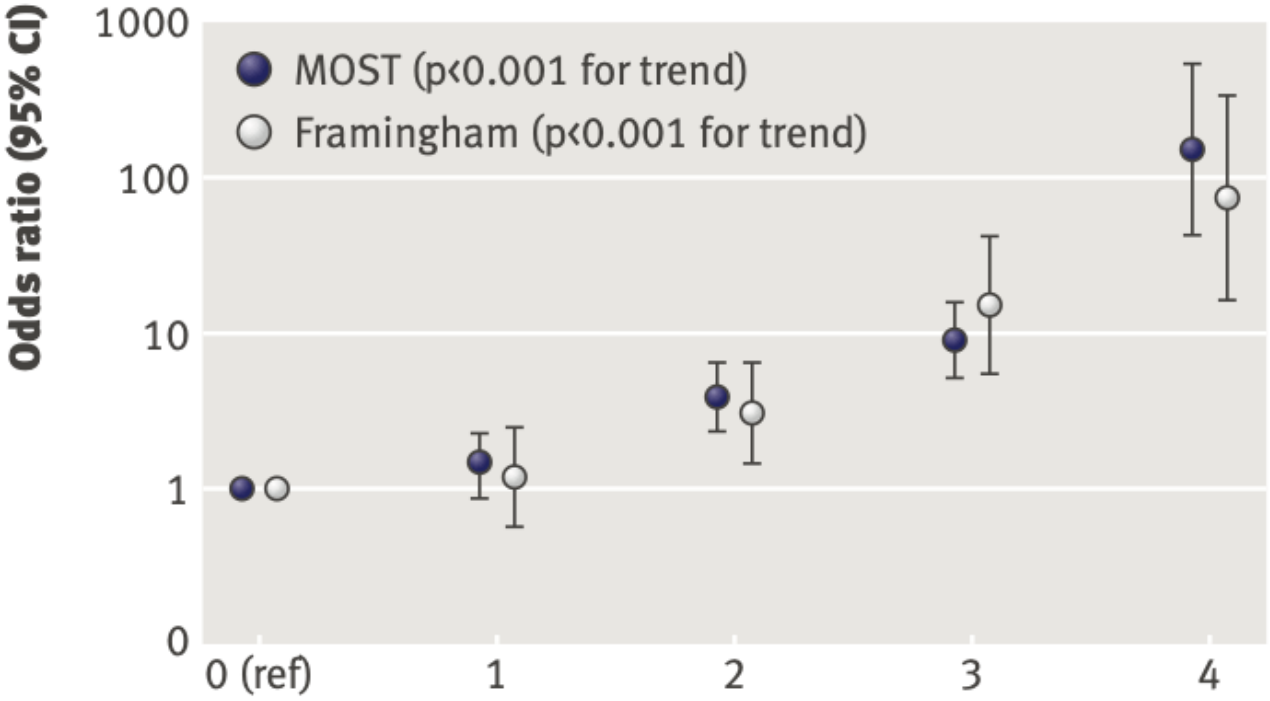
Diakonhjemmet Sykehus

REMEDY

Sterk sammenheng mellom grad av artrose og symptomer



- …. når andre personrelaterte faktorer er tatt høyde for



Sterk sammenheng mellom grad av artrose (KL 0-4) og odds ratio for smerte

Neogi. BMJ 2009;339:b2844

Synovitt er assosiert med smerte

Odds ratio (95% CI) for smerte	DIP/PIP	CMC1
Gråtonesynovitt grad 0	1.0 (ref)	1.0 (ref.)
Gråtonesynovitt grad 1	**1.7** (1.4-2.2)	**2.2** (1.3-3.7)
Gråtonesynovitt grad 2-3	**2.7** (2.0-3.6)	**1.9** (1.1-3.3)

Nor-Hand studien. Justert for alder, kjønn, BMI, smertestillende, psykososiale faktorer og osteofytter

- Endring av synovitt er assosiert med økt / mindre smerte

Diakonhjemmet Sykehus

Fjellstad. Arthritis Care Res. 2020;72:1530-35. Haugen. Ann Rheum Dis. 2016;75:702-8. van Beest. Osteoarthritis Cartilage. 2019;17:1048-56.

REMEDY

Methotrexate

- Hjørnestein-behandling ved revmatoid artritt
  - Peroral eller subcutan (10-25 mg per uke)

- Folsyre-antagonist
  - Folsyre: B-vitamin som er nødvendig for syntesen av puriner og pyrimidiner (byggesteiner for DNA og RNA).
  - Metotreksat hemmer omdanning av folat til sin aktive form ➡️ hemmer celledelingen (cytostatisk virkning) og økt celledød.
  - Direkte anti-inflammatoriske effekter ved å hemme dannelse av cytokiner og hemme funksjon av immunceller

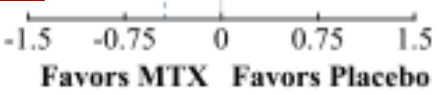
- Ikke anbefalt ved artrose (foreløpig!)

Review

Efficacy and safety of methotrexate in osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Weikiat Wong # † [1], Yucheng Huang # † [1], Nattaya Wichienwantana # †, Hailiang Sun # †, Jian Pang # † *, Ying Shi # † *

Study or subgroup	MTX Mean	MTX SD	MTX Total	Placebo Mean	Placebo SD	Placebo Total	Std. Mean Difference, IV,random (95% CI)	Weight (%)	Std. Mean Difference, IV,random (95% CI)
Available results									
Knee OA									
Enteshari-Moghaddam 2019	4.09	1.24	41	5.3	1.56	50		19.9	-0.84 (-1.27 to -0.41)
Holanda 2007	4.96	2.78	28	5.04	1.99	28		15.1	-0.03 (-0.56 to 0.49)
Kingsbury 2024	5.1	2.32	66	6.2	2.3	68		26.3	-0.47 (-0.82 to -0.13)
Subtotal(95% CI)			**135**			**146**			**-0.47 (-0.88 to -0.06)**
Test for heterogeneity: τ^2=0.08; χ^2=5.50, df=2, P=0.06; I^2=64%									
Test for overall effect: Z=-2.26, P=0.024									
Hand OA									
Ferrero 2021	4.82	2.4	32	5.55	2.2	32		16.5	-0.31 (-0.81 to 0.18)
Wang 2023	4.64	2.76	50	5.75	2.89	50		22.2	-0.39 (-0.79 to 0.01)
Subtotal(95% CI)			**82**			**82**			**-0.36 (-0.67 to -0.05)**
Test for heterogeneity: τ^2=0.00; χ^2=0.06, df=1, P=0.81; I^2=0%									
Test for overall effect: Z=-2.29, P=0.022									
Missing results									**Results known**
Ghosh 2020			78			59			No information
Total (95% CI)			**217**			**228**		**100.0**	**-0.44 (-0.67 to -0.20)**
Test for heterogeneity: τ^2=0.02; χ^2=6.02, df=4, P=0.20; I^2=34%									
Test for overall effect: Z=-3.63, P=0.0003									
Test for Subgroup Differences: Q_M = 0.21, df = 1, p = .65									



- 6 RCTer (inkl ett abstract) med lav risiko for bias

Wong et al. Osteoarthritis Cartilage 2025

Effekten av methotrexate ved håndartrose

- Ingen anbefaling i 2018 EULAR guidelines pga mangel på RCTer
- To nylige placebo-kontrollerte kliniske studier viste lovende resultater

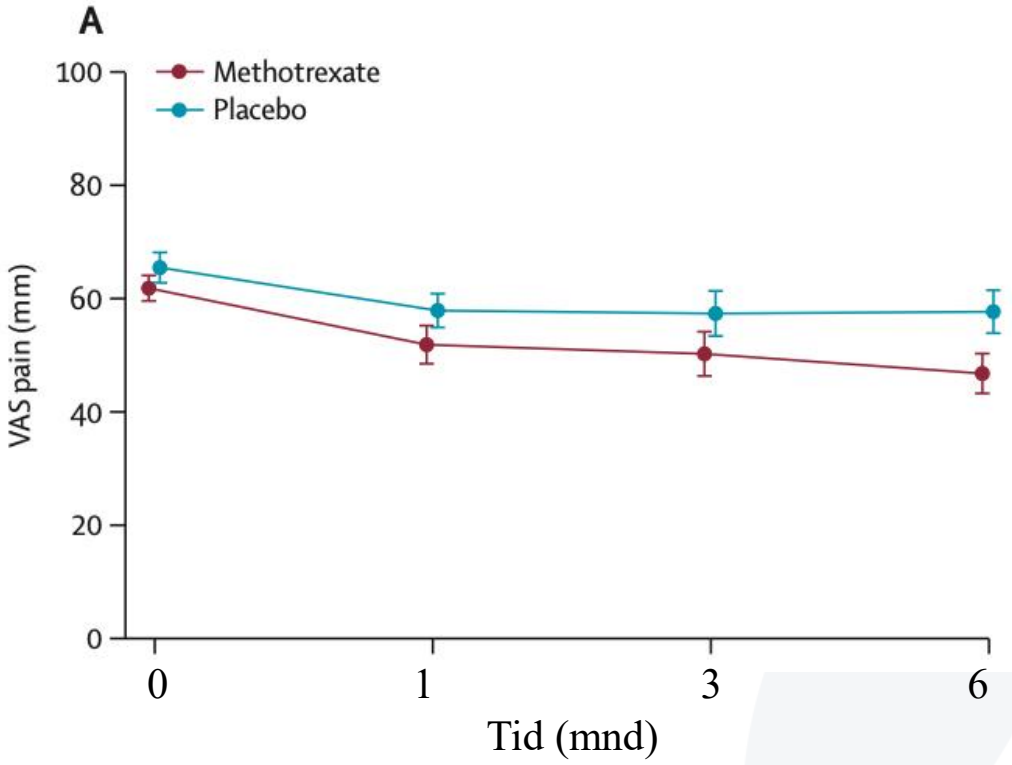
	N	Ukentlig dose	Populasjon	Varighet	Effekt på smerte	Effekt på progresjon
Ferrero	64	10 mg	Erosiv OA	12 M	Mulig *	Ja **
Wang	97	20 mg	Inflammatorisk OA	6 M	Ja	

* Større reduksjon i smerte etter 3 mnd i MTX-armen (gruppeforskjell: 9, 0-100 skala), men ikke statistisk signifikant.
** Mer remodellering av erosive ledd (p=0.03) og mindre erosjoner (p=0.2) i MTX-armen

Ferrero et al. Seminar Arthritis Rheum 2021. Wang et al. Lancet 2023

METHODS – en RCT som tester effekten av methotrexate ved håndartrose

- N=97 med håndartrose på røntgen og synovitt på MR
- Randomisert 1:1 til methotrexate 20 mg per uke eller placebo
- Primært utfallsmål: Smerter etter 6 mnd
- Sekundære utfallsmål: Funksjon, gripe-styrke, helse-relatert livskvalitet og sikkerhet



Wang. Lancet 2023;402:1764-72.

Diakonhjemmet Sykehus

REMEDY

METHODS-studien

Utfallsmål	Endring MTX Gj snitt (SD)	Endring placebo Gj snitt (SD)	Gruppeforskjell Gj snitt (95% CI)	P verdi
VAS smerte (0-100)	-15 (24)	-8 (25)	**-10 (-19, -1)**	**0.04**
AUSCAN smerte (0-500)	-55 (103)	-14 (121)	**-47 (-92, -3)**	**0.04**
AUSCAN stivhet (0-100)	-15 (24)	-3 (29)	**-11 (-21, -2)**	**0.02**
AUSCAN funksjon (0-900)	-79 (171)	-32 (203)	-53 (-127, 22)	0.17
FIHOA funksjon (0-30)	0 (5)	1 (6)	-1 (-3, 2)	0.50
Gripestyrke	2 (7)	0 (8)	3 (-1, 6)	0.13

Diakonhjemmet Sykehus

Wang. Lancet 2023;402:1764-72.

REMEDY

MERINO

Methotrexate in erosive inflammatory osteoarthritis

- Randomisert kontrollert studie ved Diakonhjemmet sykehus
- N=163 med erosiv håndartrose og synovitt
- Randomisert 1:1 til 20 mg/uke eller placebo
- 12 mnd oppfølging, inkludert biobank og bildediagnostikk

163 (100%) er rekruttert!

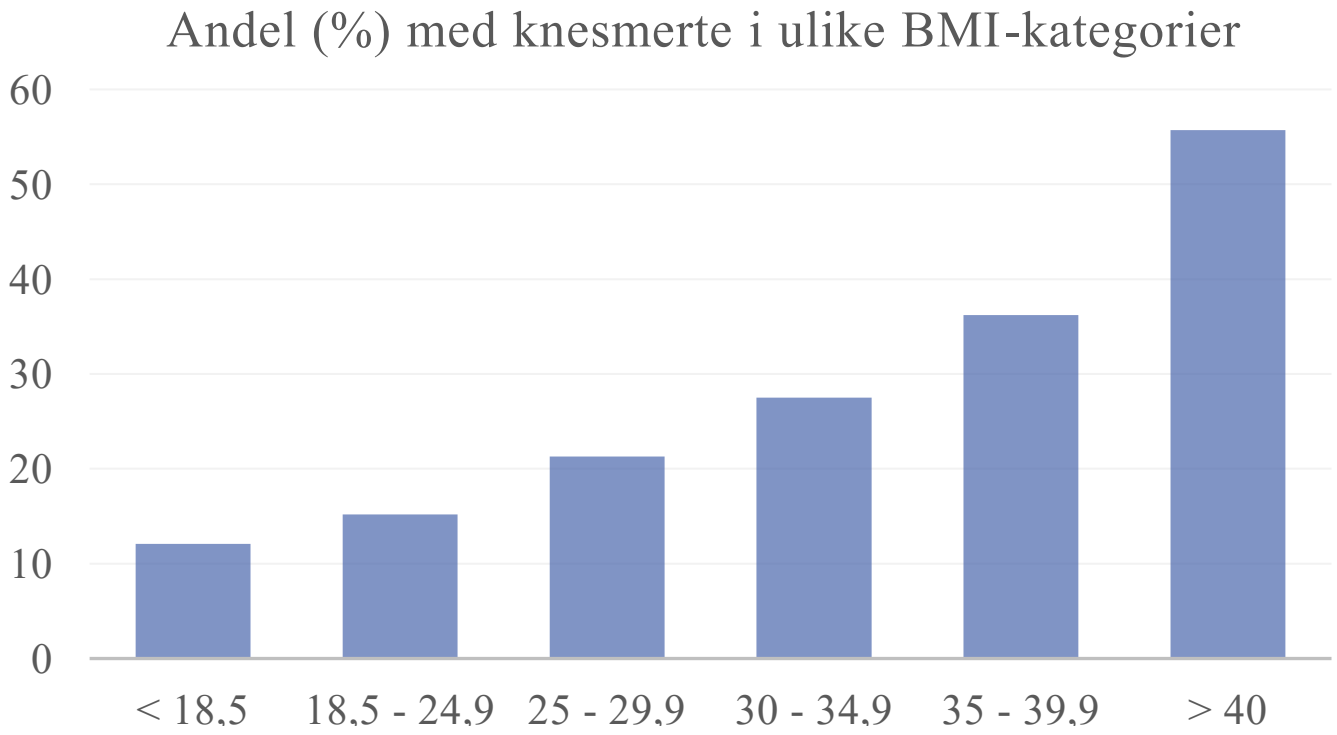
Resultater publiseres i 2027

Diakonhjemmet Sykehus

REMEDY

Overvekt/fedme og smerte i knær

- Studie blant eldre > 60 år (n=5724)



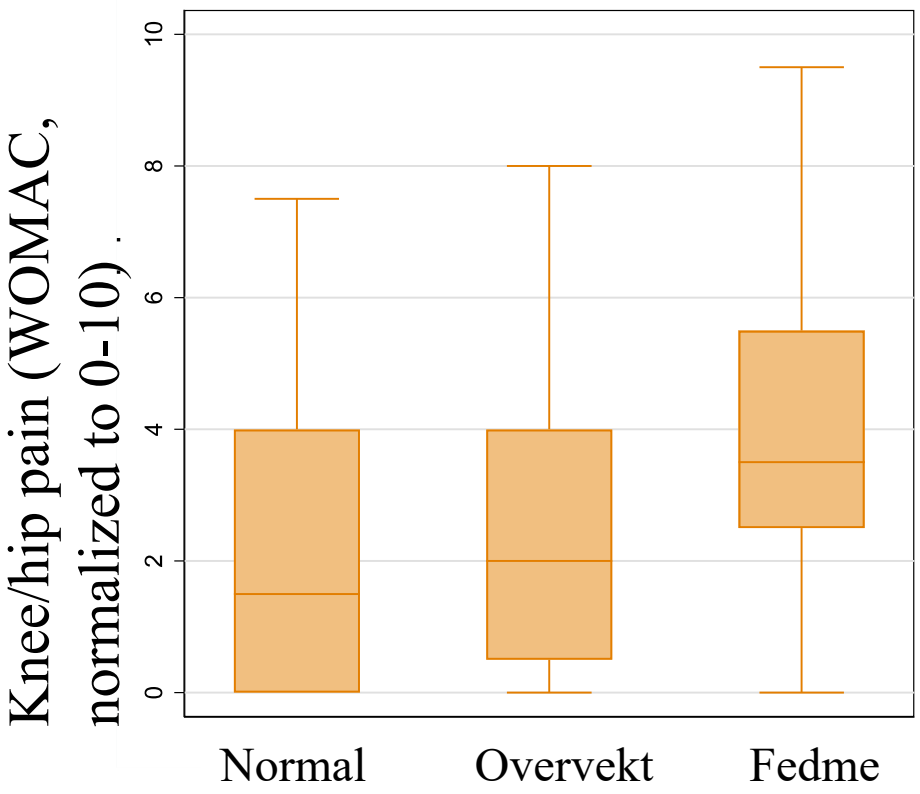
Vekttap er anbefalt ved kneartrose

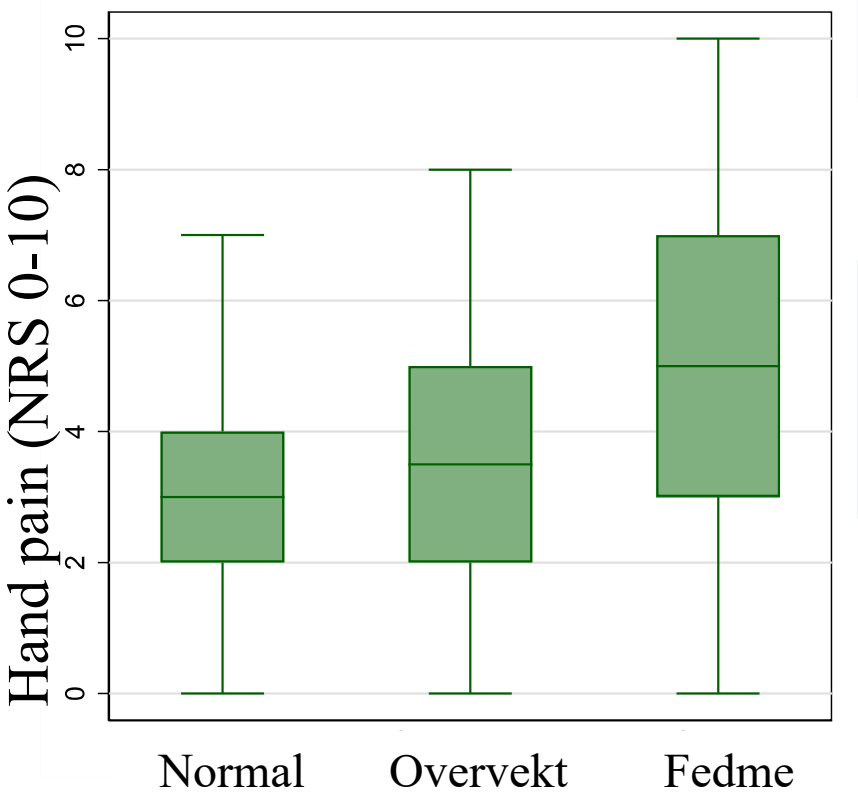
Diakonhjemmet Sykehus

Andersen. Obes Res 2003;11:1159-62.

REMEDY

Overvekt/fedme og smerte i knær/hofter og hender – data fra Nor-Hand studien





Diakonhjemmet Sykehus

Gløersen. Arthritis Rheumatol 2022;74:810-17 (upublisert figur)

REMEDY

GLP1 reseptor-agonister

- Glukagon-liknende peptid-1: Produseres i tarmen
- ⬆️ insulinsekresjon og ⬇️ glukagonsekresjon
- Forsinket postprandial ventrikkeltømming
- Anti-inflammatoriske effekter
  - Direkte effecter via GLP-1 reseptor på immunceller, redusert produksjon av cytokiner, og hemmet aktivering av NF-KB signalvei
  - Indirekte effekter via redusert vekt
- Indikasjoner
  - Diabetes mellitus type 2
  - BMI $\geq$30 kg/m^2, eller BMI 27-29 kg/m^2 + minst én vektrelatert komorbiditet

Statens legemiddelverk

NYTT OM LEGEMIDLER

Wegovy tilbys ikke på blå resept

I januar vedtok Legemiddelverket at Wegovy (semaglutid) ikke skal tilbys på blå resept for pasienter med sykelig fedme. Legemiddelverket har vurdert at Wegovy ikke er kostnadseffektivt. Det vil si at kostnadene er for høye i forhold til nytten ved behandlingen, sett i lys av hvor alvorlig sykdommen er.

Semaglutide Treatment Effect in people with Obesity (STEP-9)

407 deltakere:

- 56 år
- 82% ♀
- BMI 40,3 kg/m^2
- WOMAC smerte 70,9

Diakonhjemmet Sykehus

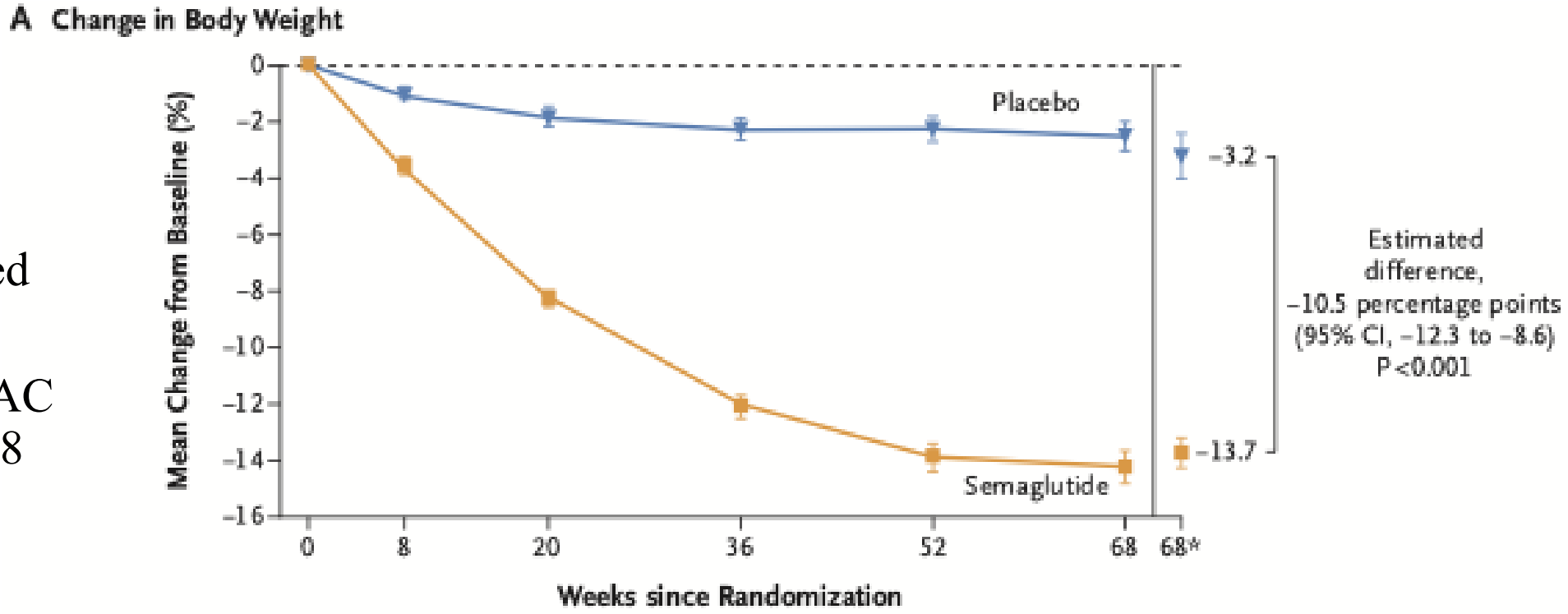
Bliddal. New Engl J Med 2024;391;1573-83.

REMEDY

STEP9-studien: Semaglutide ved kneartrose

Primære endepunkt

1. Endring i vekt ved uke 68
2. Endring i WOMAC smerte ved uke 68

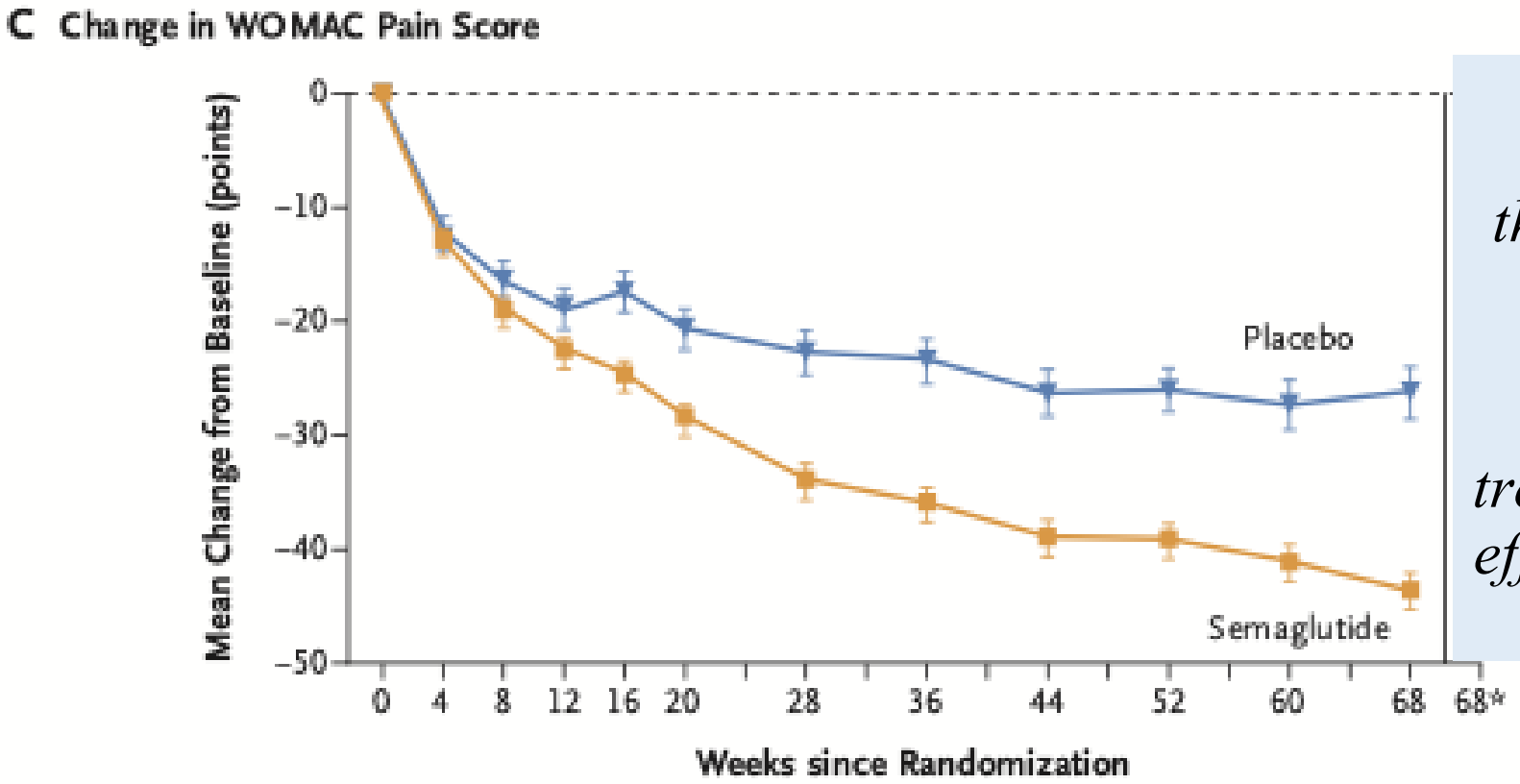


No. of Participants							
Placebo	136	132	127	123	120	120	136
Semaglutide	271	263	259	254	245	253	271

Diakonhjemmet Sykehus

Bliddal. New Engl J Med 2024;391;1573-83.

STEP9-studien: Semaglutide ved kneartrose



No. of Participants													
Placebo	136	132	129	126	126	128	126	117	116	118	111	117	136
Semaglutide	271	262	260	256	257	256	251	250	245	245	239	245	271

*"A remarkable finding of the trial was the **very large effect size** of treatment (estimated Cohen's d of 0.8). Most nonsurgical treatments for knee OA have effect sizes of less than 0.5."*

Diakonhjemmet Sykehus

Bliddal. New Engl J Med 2024;391;1573-83.

STOP-KNEEOA

- Intervensjon: Tirzepatid vs placebo (1:1)
- Studiepopulasjon: Moderat til alvorlig kneartrose (KL 2-4), BMI > 30 kg/m^2 og kandidat for kneprotese (n=352)
- Oppfølging 72 uker i RCT (10 år)
- Primært utfallsmål: Andel med kneprotese innen 72 uker
- Sekundære utfallsmål: Smerte, funksjon, stivhet, vekt, fysisk og mental helse, fysisk aktivitet, analgetika-bruk, kneprotese (innen 5 og 10 år)

Sammendrag

- Smerte er multifaktorielt
- Svake sammenhenger mellom grad av artrose / betennelse mellom pasienter, men sterk sammenheng dersom personavhengige faktorer er "justert" for
- Synovitt er et mulig behandlingsmål, og methotrexate har vist lovende resultater. Foreløpig ikke anbefalt.
- Overvekt / fedme er ikke bare relevant for artrose i knær. Nye medisiner mot fedme viser overbevisende resultater!

Takk for oppmerksomheten