



Riktlinjer för läkemedelsbehandling vid reumatoid artrit Svensk Reumatologisk Förening –20110414

Arbetsgrupp: Eva Baecklund, Helena Forsblad d'Elia, Carl Turesson

Bakgrund

Avsikten är att kortfattat sammanfatta aktuella principer för läkemedelsbehandling vid reumatoid artrit (RA) baserat på den evidens som finns i litteraturen eller i de fall sådan saknas baserat på konsensus. Grad av evidens anges från och med 2011 års riktlinjer enligt GRADE som hög, måttlig, låg eller mycket låg evidensstyrka, där hög evidensstyrka är den högsta graden av evidens (se Appendix 1). I de fall där ett påstående inte leder till en tydlig rekommendation, eller rekommendationer bygger enbart på konsensus eller expertsynpunkter, anges ingen evidensgradering.

Referenslistan innefattar nyckelreferenser som stöder evidensgraderingen, och utgör inte någon fullständig sammanställning av den relevanta litteraturen.

Rekommendationerna ansluter i tillämpliga delar till internationella rekommendationer, framför allt den Europeiska reumatologorganisationen EULARs riktlinjer för läkemedelsbehandling av RA från 2010 [1-4] och den amerikanska reumatologorganisationen ACRs riktlinjer för läkemedelsbehandling av RA från 2008 [5], och till preliminärversionen av Socialstyrelsens nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar [6].

Evidensgraderingen utgår i stor utsträckning från det arbete som utförts inom ramen för framtagandet av det vetenskapliga underlaget för Socialstyrelsens riktlinjer. I dessa fall finns närmare information om sammanställd evidens och dess gradering i Socialstyrelsens underlag [6].

Rekommendationerna är en vidareutveckling av den senaste uppdateringen av de nationella terapiriktlinjerna från Svensk Reumatologisk Förening 2010.

Rekommendationerna har utformats för att vara ett stöd vid handläggningen av patienter med RA. Varje reumatolog ansvarar som alltid för utformningen av behandlingen av sina patienter baserat på sin egen kunskap och erfarenhet.

Riktlinjerna utgår från överväganden om behandling vid tidig RA samt vid terapivikt eller intolerans för ordinerad behandling, och gäller i dessa delar även patienter med etablerad RA. Särskilda aspekter kan behöva vägas in hos patienter med etablerad RA, såsom olika komplikationer av sjukdomen och patientens erfarenhet av tidigare givna behandlingar. Aspekter som har större betydelse för terapivalet vid långvarig sjukdom är extraartikulära manifestationer och co-morbiditet.

Sammanfattning

Behandling av patienter med RA syftar till att dämpa sjukdomsaktivitet - om möjligt med uppnående av klinisk remission - samt förebygga leddestruktion och en allvarlig sjukdomsutveckling på längre sikt. Nya klassifikationskriterier har tagits fram för att identifiera patienter med kort sjukdomsduration och hög risk för persisterande sjukdom.

Prognostiska faktorer har stor betydelse för valet av behandling. Stora förändringar har skett i behandlingsstrategier vid tidig RA, med tidig insättning av DMARDs, behandling med metotrexat i högre doser än tidigare hos patienter med ogynnsam prognos, täta kontroller och snabbare förändringar av dos och läkemedel vid otillfredställande effekt. Behandling med biologiska läkemedel har fått en mer framträdande roll, och strukturerad uppföljning av effekt och säkerhet i register är viktig. Strukturerade utsättningsförsök av biologiska preparat kan övervägas vid tidig behandling och god, persisterande effekt.

Riktlinjerna omfattar:

1. Definition av grundläggande begrepp avseende diagnos, sjukdomsaktivitet, prognostiska indikatorer och terapimål
2. Strategi för behandling med sjukdomsmodifierande antireumatiska medel (DMARDs) och biologiska läkemedel
3. Alternativa preparat
4. Speciella synpunkter på biologiska läkemedel
5. Kortisonbehandling vid tidig RA
6. Behandling av extraartikulära manifestationer
7. Uppföljningssystem och principer för terapiutvärdering
8. Övriga riktlinjer av relevans för läkemedelsbehandling vid RA

Sammanfattning av de viktigaste nyheterna i 2011 års version

Det finns en lång rad mindre ändringar i flertalet stycken i riktlinjedokumentet, men de viktigaste enskilda förändringarna är:

- Evidensstyrkan graderas enligt GRADE, vilket överensstämmer med Socialstyrelsens riktlinjer
- Ett nytt stycke om ACR/EULARs nya klassifikationskriterier har lagts till i avsnittet Diagnos, och kriterierna listas i Appendix 2
- I avsnittet Sjukdomsaktivitet och svårighetsgrad diskuteras nu aktivitetsindex som är alternativ till DAS28
- Avsnittet Medelhög sjukdomsaktivitet har kortats, och innefattar en tydligare rekommendation om tillägg av TNF-hämmare vid otillräcklig effekt av metotrexat - i enlighet med Socialstyrelsens riktlinjer
- Även avsnittet Hög sjukdomsaktivitet har kortats, och innefattar en tydligare rekommendation om behandling med TNF-hämmare i kombination med metotrexat som förstahandsbehandling för patienter med ogynnsam prognos - även detta i enlighet med Socialstyrelsens riktlinjer
- Prioriteringen av certolizumab och golimumab som andrahandsval bland TNF-hämmare pga mycket begränsad erfarenhet från klinisk praxis har tagits bort.
- Det är tydligare inskrivet som rekommendation att behandling med abatacept/rituximab/tocilizumab kan användas som första biologiska läkemedel om indikation föreligger men absolut eller relativ kontraindikation för TNF-hämmarbehandling föreligger
- Den nya indikationen för abatacept finns med i beskrivningen av detta preparat
- Ett längre resonemang om överväganden om doser och behandlingsintervall för rituximab, baserat på nyttillkomna data, har lagts till

- Avsnittet om profylax och behandling av osteoporos har ersatts av ett avsnitt som listar riktlinjer för osteoporosbehandling och andra riktlinjer från SRF med relevans för läkemedelsbehandling vid RA.

1. Definitioner

Diagnos

Svårigheten att tidigt ställa diagnosen RA skall inte underskattas. Nya ACR/EULAR klassifikationskriterier för RA har publicerats under 2010 [7]. Kriterierna fokuserar på faktorer hos patienter med tidig artrit som är associerade med persisterande och erosiv sjukdom och har tagits fram för att underlätta korrekt och konsekvent identifiering av RA i tidigt skede av sjukdomen. Genom de nya kriterierna underlättas tidigt insättande av effektiv terapi för att i möjligaste mån förhindra eller minimera utvecklingen av kronisk, erosiv sjukdom.

Underlaget för behandlingsrekommendationer för de patienter som uppfyller 2010 års kriterier, men inte 1987 års kriterier [10] är fortfarande litet. Visst stöd finns för att behandling av patienter med tidig odifferentierad artrit (en del uppfyllande 2010 års kriterier) med metotrexat kan förhindra utveckling av klassisk RA och ledsador på röntgen, framför allt hos patienter med påvisade anti-CCP antikroppar (Låg evidensstyrka)[8]. Minskad röntgenprogress har också setts vid behandling av tidig odifferentierad anti-CCP-positiv artrit med abatacept (Låg evidensstyrka)[9].

Patienter med RF- och citrullinantikroppsnegativ artitsjukdom kommer i större utsträckning än tidigare att falla utanför kriterierna för RA sjukdom. Det finns i nuläget inte underlag för att utfärda specifika behandlingsrekommendationer för denna patientgrupp.

I stort sett all evidensbaserad behandling som citeras i dessa riktlinjer gäller patienter som inkluderats i studier efter att ha uppfyllt ACR kriterierna för RA från 1987[10].

En översättning till svenska av 2010 års ACR/EULAR kriterier för RA finns i appendix 2.

Sjukdomsaktivitet och svårighetsgrad

För begreppen låg/medelhög/hög aktivitet, förutsättes i detta dokument att begreppen definieras av varje enskild reumatolog genom en sammanvägning av kliniska fynd och biokemiska variabler. Dessa faktorer kan värderas enskilt eller i form av ett aktivitetsindex, t.ex. EULAR Disease Activity Score i vilket antalet svullna och ömma leder, SR eller CRP samt patientens globala värdering av hälsotillståndet (VAS-skala) ingår [11]. För DAS28 (28-ledsindex) definieras klinisk remission som $DAS28 < 2,6$ och låg, medelhög respektive hög sjukdomsaktivitet som $DAS28 < 3,2$, $DAS28 3,2-5,1$, respektive $DAS28 > 5,1$. Det är dock viktigt att ställningstagande till behandling och byte av behandling görs genom en sammanvägning av all tillgänglig information. Aktivitetsindex skall således ses som stöd för klinikern i beslutsprocessen. Den kliniska verkligheten är dock alltför komplex för att terapibeslut skall kunna styras strikt baserat med ledning av ett DAS-värde. Relationen mellan DAS28 och inflammation varierar för olika individer, och flera studier har rapporterat högre DAS28 på gruppnivå hos kvinnor än hos män i förhållande till inflammationsgrad. Som alternativ till DAS28 kan andra index användas såsom simple disease activity index (SDAI) som utgörs av summan av antalet ömma och svullna leder (28-leders index), patientens och doktors globala bedömning av sjukdomsaktiviteten i cm (VAS, 0-10 cm) och CRP (mg/dl) [12]. SDAI är validerat, är enkelt att räkna ut och korrelerar starkt med DAS28. Clinical

disease activity index (CDAI) som också är ett validerat instrument är en förenkling av SDAI där CRP är exkluderat. CDAI innehåller således inga akuta fasreaktanter och en fördel kan bland annat vara att det går att räkna ut omgående utan blodprovstagning [13]. Absoluta värden och förändringar av DAS28, SDAI och CDAI korrelerar starkt till varandra (Appendix 3).

Andra viktiga faktorer som behöver vägas in är olika aspekter på svårighetsgraden: förekomst av extraartikulära manifestationer, progredierande funktionsnedsättning och progress av ledsador konstaterade vid röntgenundersökning [14].

Prognostiska indikatorer

Prognostiska indikatorer för progredierande leddestruktion är förekomst av reumatoid faktor och/eller anti-CCP antikroppar, hög SR eller CRP, tidig förekomst av röntgenologiskt påvisbara erosioner och antal svullna leder [15]. Därutöver finns data talande för att digital kvantifiering av påverkan på kortikalis i metakarpalben (DXR) mätt som benförlust i hand under ett år kan ge ytterligare prognostisk information [16-18]. Genetiska faktorer och vävnadsmarkörer har också visats vara associerade med framtida utveckling av ledsador. Det finns dock inte underlag för att rekommendera genotypning, mätning av brosk- eller benmarkörer eller DXR mätning för rutinbruk i dagsläget.

Ju fler ogynnsamma prognostiska faktorer som uppvisas av patienten desto sämre bedöms prognosen vara, men svårigheten att bedöma prognos hos en enskild patient är fortfarande betydande. Exempel på patienter med tidig RA och dålig prognos är patienter med dels påvisade anti-CCP antikroppar/reumatoidfaktor och dels påvisade erosioner på röntgen eller högaktiv sjukdom. Patienter med färre prognostiska faktorer kan anses ha en intermediär prognos.

För framtida funktionsförmåga, men även för komorbiditet och mortalitet, har funktionsnivå mätt med HAQ (health assessment questionnaire) visats ha prognostiskt betydelse. Allvarliga extraartikulära manifestationer [19,20] och hög persisterande sjukdomsaktivitet [21] ökar risken för kardiovaskulär komorbiditet och prematur död.

Vid bedömning av patienter med RA bör även livsstilsfaktorer som kan påverka prognosen beaktas. Screening för riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom och intervention mot dessa bör genomföras enligt separata riktlinjer från Svensk Reumatologisk Förening. Rökning kan, förutom att öka risken för komorbiditet, även minska effekten av anti-reumatisk behandling [22,23].

Terapimål

Målsättningen vid behandling av patienter med RA, speciellt i tidigt skede bör vara att uppnå remission. Definitioner för begreppet remission finns, se nedan under uppföljningssystem och principer för utvärdering, men det bör understrykas att såväl ACR- som EULAR-definitioner ([11,24] se appendix 3) är behäftade med svagheter. Nya, gemensamma remissionskriterier för ACR och EULAR är under utarbetande. Sedan de första versionerna av riktlinjerna har evidensen för att låg sjukdomsaktivitet, definierat något olika i olika studier, är förknippad med mindre destruktionsprogress och bättre bevarad funktionsförmåga på sikt stärkts. Vikten av noggrann monitorering och terapijustering för att bibehålla låg sjukdomsaktivitet bör poängteras, se nedan. Program med täta kontroller och aktiv behandling som styrs av kvarstående sjukdomsaktivitet har visats bidra till bättre utfall, framför allt vid tidig RA (Låg evidensstyrka) [25-27].

Uppföljning och utveckling

Terapin vid RA och liknande artritjsjukdom är under snabb utveckling, och osäkerheten är betydande både kring vilka terapier som är bäst för olika patienter, vilka biverkningar som

riskeras och kring långtidseffekterna (positiva och negativa) av olika terapier. Svenska reumatologer har stora möjligheter att bidra till kunskap inom alla dessa områden genom de uppföljningssystem som drivs av Svensk Reumatologisk Förening (register för tidig artrit, och för uppföljning av effekter och bieffekter av biologiska terapier). Medverkan i dessa register rekommenderas därför kraftfullt, och resultat från studier som bygger på uppföljningssystemen är viktiga för utformningen av behandlingsrekommendationerna. Svensk Reumatologisk Förening bidrar också till hälsoekonomisk utvärdering av biologiska läkemedel genom en särskild arbetsgrupp (HERAS).

2. Strategi för behandling med långverkande antireumatiska medel (DMARDs) och biologiska läkemedel

Förutom preparatval har uppföljning, utvärdering och ställningstagande till terapiändringar betydelse för utfallet. Täta kontroller och aktiv behandling som styrs av kvarstående sjukdomsaktivitet har visats bidra till bättre utfall för patienter med medelhög till hög sjukdomsaktivitet (Låg evidensstyrka) [25-27].

En översikt över behandlingsstrategier vid tidig RA och rekommendationer vid ofullständig terapi effekt, samt rekommendationer vid intolerans för metotrexat finns i två separata flödesscheman.

Lågaktiv sjukdom

Då tillgängliga prognostiska indikatorer är otillräckliga speciellt för att identifiera patienter med god prognos rekommenderas behandling med DMARDs. Det saknas studier specifikt inriktade på patienter med lågaktiv sjukdom. Metotrexat är en väl dokumenterad och beprövad behandling mot RA [15], framförallt hos patienter med faktorer som indikerar dålig prognos. Alternativ för patienter med lågaktiv sjukdom är klorokinpreparat eller sulfasalazin. För denna patientgrupp bör diagnosen fortlöpande reevalueras. Intraartikulär steroidbehandling är en viktig kompletterande behandling.

Medelhög sjukdomsaktivitet

Steg 1: Metotrexat i stigande dos upp till 20-30 mg/vecka om möjligt inom 8 veckor (Hög evidensstyrka) [28-30]. Individuella aspekter som ålder, njurfunktion och ko-morbiditet behöver vägas in vid val av preparat och måldos. Parenteral administration kan möjligen övervägas om otillräcklig effekt, men det vetenskapliga underlaget är mycket begränsat (Mycket låg evidensstyrka) [31]. Behandling med parenteralt metotrexat kan även vara aktuellt vid gastrointestinal intolerans. Det sistnämnda bygger på extrapolering från jämförelser av peroral och parenteral metotrexatbehandling [32,33], eftersom det saknas studier specifikt inriktade på patienter som ej tolererat peroralt metotrexat.

Folsyrasubstitution minskar risken för biverkningar (Måttlig evidensstyrka) [34,35]. Vanliga och väl dokumenterade behandlingsregimer är folacin 5 mg, 1-2 tabletter per vecka, ej samma dag som metotrexat. Utvärdering efter 2-3 månader med maxdos metotrexat. Behandlingen bör kombineras med lågdos kortikosteroider (5-7.5 mg dagligen), framför allt under de två första åren vid tidig RA, och om inte särskilda skäl talar emot (Måttlig till låg evidensstyrka,

se särskilt avsnitt nedan). Den optimala behandlingsdurationen med lågdos kortikosteroider vid tidig RA är i nuläget oklar. Intraartikulär steroidbehandling är en viktig kompletterande behandling.

Steg 2a: Tillägg av TNF-hämmare (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab eller infliximab, *listade i alfabetisk ordning utan prioritering*) (Hög evidensstyrka)[36-39]. Dokumentationen är mer omfattande och visar på större effekt för TNF-hämmare än för kombinationer av traditionella DMARDs i denna situation, och en öppen, randomiserad studie visade att sannolikheten för respons hos patienter som sviktar på metotrexat är lägre för tillägg av sulfasalazin och hydroxyklorokin än för tillägg av infliximab (Måttlig evidensstyrka) [40]. Hos patienter med otillräcklig effekt av methotrexate har TNF-hämmare också dokumenterad effekt på progress av strukturella ledsador (Måttlig evidensstyrka)[37], medan motsvarande dokumentation saknas för kombinationsbehandlingar med traditionella DMARDs.

Behandling med abatacept, rituximab eller tocilizumab (*listade i alfabetisk ordning utan prioritering*), kan övervägas hos vissa patienter med absoluta eller relativa kontraindikationer för TNF-hämmare, framför allt patienter med måttlig hjärtsvikt (NYHA grad III), demyeliniserande nervsjukdom eller överlappssyndrom med drag av SLE, och svår hjärtsvikt (NYHA grad IV, ej rituximab).

Vid få eller inga ogynnsamma prognostiska faktorer kan kombination av metotrexat med andra DMARDs övervägas [41]. Kombinationsbehandling med metotrexat, sulfasalazin och hydroxyklorokin dämpar sjukdomsaktivitet effektivare än behandling med ett eller två av dessa DMARDs, men den dokumenterade erfarenheten av tilläggsbehandling till patienter med otillräcklig effekt av metotrexat är begränsad (Låg evidensstyrka) [42]. Det finns även stöd för att tillägg av cyklosporin A (Låg evidensstyrka) [43], leflunomid (Måttlig till låg evidensstyrka) [44] eller intramuskulärt guld (Låg evidensstyrka) [45] har effekt i denna situation. Dokumentationen om långtidserfarenhet för dessa kombinationer är mycket begränsad. Andra beprövade kombinationsbehandlingar är metotrexat i kombination med sulfasalazin [46] eller hydroxyklorokin [47]. Utvärdera effekt efter 3-4 månader vid samtliga dessa alternativ.

2b) Vid intolerans för metotrexat: Överväg sulfasalazin ev kombinerat med hydroxyklorokin/klorokinfosfat. Leflunomid är ett alternativ. Studier av patienter med intolerans för metotrexat saknas, och dessa rekommendationer bygger på studier av sulfasalazin [48] respektive leflunomid [49] hos metotrexatnaiva patienter. Utvärdering av steg 2 efter 3-4 månader för sulfasalazin (ensamt eller i kombination), efter 2-3 månader för leflunomid. Vid intolerans, kontraindikationer för eller otillräcklig effekt av dessa preparat bör annan DMARD behandling övervägas (se Alternativa preparat). Vid intolerans för metotrexat och flera ogynnsamma prognostiska faktorer: Överväg behandling med TNF-hämmare som är registrerade för monoterapi (adalimumab, certolizumab eller etanercept, *listade i alfabetisk ordning utan prioritering*). Studier specifikt inriktade på patienter med intolerans för metotrexat saknas, och dessa rekommendationer bygger på studier av etanercept [50] respektive adalimumab [51] hos metotrexatnaiva patienter, samt på en studie av certolizumab i monoterapi för patienter som avbrutit tidigare DMARD behandling (i flertalet fall inkluderande metotrexat) pga otillräcklig effekt eller intolerans [52]. Vid behandling med adalimumab, certolizumab eller etanercept utan samtidigt metotrexat bör kombination med annan DMARD behandling eftersträvas (Låg evidensstyrka) [53].

Steg 3.

Vid otillräcklig effekt av behandling med TNF-hämmare enligt 2a eller 2b: Överväg behandling med abatacept, rituximab eller tocilizumab (*listade i alfabetisk ordning utan prioritering*), se nedan under avsnittet *Biologiska läkemedel* (Måttlig evidensstyrka) [54-56]. Byte till en andra TNF-hämmare är ett alternativ (Låg evidensstyrka) [57-59].

Vid intolerans för behandling med TNF-hämmare enligt 2a eller 2b: I första hand byte till annan TNF-hämmare (se nedan). Behandling med abatacept, rituximab eller tocilizumab är alternativ.

Hos patienter som har otillräcklig effekt av kombinationsbehandling med traditionella DMARDs enligt 2a eller behandling med traditionella DMARDs enligt 2b, eller intolerans för sådan behandling, bör TNF-hämmare övervägas vid tecken på progredierande leddestruktion. I annat fall kan ytterligare behandlingsförsök med traditionella DMARDs i kombination eller monoterapi övervägas.

Hög sjukdomsaktivitet

Steg 1: Metotrexat i kombination med lågdos kortikosteroider, som vid medelhög aktivitet. Kombinationsbehandling med metotrexat, sulfasalazin, hydroxyklorokin och lågdos kortison har bättre effekt än sekventiell monoterapi med sulfasalazin följt av andra DMARDs på sjukdomsaktivitet och leddestruktion (Låg evidensstyrka) [60,61], varför det är ett alternativ för denna patientgrupp. Direkta jämförelser mellan denna kombinationsbehandling och behandling med metotrexat plus lågdos kortison saknas.

TNF-hämmare i kombination med metotrexat, eventuellt kombinerat med lågdos kortikosteroidbehandling enligt ovan, rekommenderas för patienter med flera faktorer som indikerar ogynnsam prognos (Hög till måttlig evidensstyrka) [51,62,63], till exempel för patienter med tidigt påvisade erosioner på röntgen tillsammans med positiv reumatoidfaktor eller anti-CCP eller kraftigt förhöjd CRP/SR. Den potentiella fördelen med tidig behandling med TNF-hämmare är störst hos patienter med snabbt progredierande leddestruerande sjukdom. Direkta jämförelser vid tidig RA har visat att kombination av TNF-hämmare och metotrexat har en bättre sjukdomsdämpande effekt än metotrexat enbart för patienter med hög sjukdomsaktivitet (Hög till måttlig evidensstyrka) [51,62,63]. Visst stöd finns för att kombinationsbehandling med metotrexat, sulfasalazin, hydroxyklorokin och högdos steroider (initialt 60 mg prednisolon, snabb nedtrappning) har en effekt på sjukdomsaktivitet och leddestruktion vid tidig RA som liknar den för kombinationen av metotrexat och TNF-hämmare (Låg evidensstyrka) [64].

Vid tidig insättning av TNF-hämmare är det av särskilt stor vikt att behandlingseffekt och biverkningar följs upp på ett strukturerat sätt i nationella register och att utsättningsförsök överväges vid långtidsremission (se särskilda avsnitt nedan).

Steg 2

a) Vid tolerans men otillräcklig effekt av metotrexat, eventuellt kombinerat med lågdos kortikosteroidbehandling enligt ovan, överväg kombination av metotrexat och TNF-hämmare (Hög evidensstyrka) [36-39].

Behandling med abatacept, rituximab eller tocilizumab (*listade i alfabetisk ordning utan prioritering*), kan övervägas hos vissa patienter med absoluta eller relativa kontraindikationer för TNF-hämmare, framför allt patienter med måttlig hjärtsvikt (NYHA grad III), demyeliniserande nervsjukdom eller överlappssyndrom med drag av SLE, och svår hjärtsvikt (NYHA grad IV, ej rituximab).

b) Vid intolerans för metotrexat: Överväg behandling med TNF-hämmare (adalimumab, certolizumab eller etanercept, *listade i alfabetisk ordning utan prioritering*). Studier specifikt inriktade på patienter med intolerans för metotrexat saknas, och dessa rekommendationer bygger på studier av etanercept [50] respektive adalimumab [51] hos metotrexatnaiva patienter, samt på en studie av certolizumab i monoterapi för patienter som avbrutit tidigare DMARD behandling (i flertalet fall inkluderande metotrexat) pga otillräcklig effekt eller intolerans [52]. Vid behandling med adalimumab, certolizumab eller etanercept utan samtidigt metotrexat bör kombination med annan DMARD behandling eftersträvas (Låg evidensstyrka) [53].

Vid frånvaro av prognostiskt ogynnsamma faktorer utöver hög sjukdomsaktivitet är behandling enligt punkt 2b vid medelhög aktivitet ett alternativ (se ovan).

Steg 3.

Vid otillräcklig effekt av behandling med TNF-hämmare enligt 2a eller 2b: Överväg behandling med abatacept, rituximab eller tocilizumab (*listade i alfabetisk ordning utan prioritering*), se nedan under avsnittet *Biologiska läkemedel* (Måttlig evidensstyrka) [54-56]. Byte till en andra TNF-hämmare är ett alternativ (Låg evidensstyrka) [57-59].

Vid intolerans för behandling med TNF-hämmare enligt 2a eller 2b: I första hand byte till annan TNF-hämmare (se nedan). Behandling med abatacept, rituximab eller tocilizumab är alternativ.

3. Alternativa preparat

Utöver de preparat som angetts ovan finns ett antal, som kan komma till användning som alternativ. Cyklosporin A och parenteralt guld är registrerade för behandling av RA och har dokumenterad effekt på progress av ledsador vid röntgenundersökning (Hög evidensstyrka) [65], men deras användning har begränsats av bristande långtidstolerabilitet. Båda är väl dokumenterade i kombinationsbehandling (se ovanstående rekommendationer). Azatioprin och mycofenolatmofetil har använts för behandling av RA, men preparaten är inte registrerade för denna indikation.

4. Synpunkter på biologiska läkemedel

Val av TNF-hämmare

Fem TNF-hämmare är registrerade för behandling av RA – adalimumab (registrerat 2003), certolizumab (registrerat 2010), etanercept (registrerat 2000), golimumab (registrerat 2010) och infliximab (registrerat 1999) (*listade i alfabetisk ordning utan prioritering*). Certolizumab och golimumab är nyligen registrerade och långtidserfarenhet från behandling utanför kliniska prövningar är begränsad. Såväl för certolizumab [66] som för golimumab [67] finns, liksom för de övriga TNF-hämmarna, dokumentation om god effekt hos patienter med tidigare ofullständig effekt av metotrexat (Hög evidensstyrka).

Infliximab och golimumab är registrerade för att ges i kombination med metotrexat. Adalimumab och etanercept (*listade i alfabetisk ordning utan prioritering*) kan ges som monoterapi, men effekten är bättre i kombinationsterapi med metotrexat både vad avser inflammationsdämpning och destruktionshämmning (Måttlig evidensstyrka) [38,39,50]. Även certolizumab är, baserat på kliniska studier [52], registrerat för monoterapibehandling. Kombination av TNF-hämmare och metotrexat har i flera studier av patienter med tidig, högaktiv RA visat sig vara effektivare än monoterapi med metotrexat (Hög evidensstyrka) [51,62,63].

TNF-hämmare har använts i kombination med andra DMARDs än metotrexat, inklusive sulfasalazin, leflunomid och azatioprin. Registerstudier visar att långtidseffekt och tolerabilitet är bättre vid dessa kombinationer än vid monoterapi med TNF-hämmare [53] (Låg evidensstyrka). Visst stöd finns för att leflunomid i kombination med TNF-hämmare kan ha likvärdig effekt och tolerabilitet som kombinationen metotrexat och TNF-hämmare [68,69] (Låg evidensstyrka).

Vid behandling med TNF-hämmare bör man vara uppmärksam på att en del patienter uppnår partiell respons vid 3 månader och definitiv utvärdering kan ibland anstå till 6 månader efter insatt behandling.

Tillgängliga data ger inte stöd för att någon TNF-hämmare är mer effektiv än någon annan [2,39]. I valet mellan preparaten bör tillgänglig erfarenhet av enskilda preparat samt lokala resurser och kostnader vägas in.

Det är inte ovanligt med användning av infliximab i högre dosering än 3 mg/kg eller oftare än var 8:e vecka. Det vetenskapliga stödet för högre dos är begränsat [70,71]. En randomiserad, dubbelblind studie visade inte någon skillnad i utfall mellan patienter som ökade till 5 mg/kg jämfört med dem som kvarstod på 3 mg/kg [72]. Det saknas randomiserade, kontrollerade studier som utvärderat effekten av nedkortat behandlingsintervall hos patienter med aktiv sjukdom trots standardbehandling med infliximab.

Patienter med otillräcklig effekt eller intolerans för TNF-hämmare

Randomiserade placebokontrollerade studier har visat att behandling med abatacept (Måttlig evidensstyrka), rituximab (Måttlig evidensstyrka) eller tocilizumab (Måttlig evidensstyrka) [54-56] (*listade i alfabetisk ordning utan prioritering*) har effekt hos patienter med inadekvat respons på TNF-hämmare.

Observationella studier och klinisk erfarenhet talar för att behandling med en andra TNF-hämmare också kan vara effektiv (Låg evidensstyrka) ([57,58], varför detta är en alternativ behandlingsstrategi. Detta stöds även av en randomiserad kontrollerad studie som visade att den nyligen registrerade TNF-hämmaren golimumab hade bättre effekt än placebo hos patienter som tidigare behandlats med någon annan TNF-hämmare [59] (Låg evidensstyrka). Visst stöd finns för att effekten av rituximab kan vara bättre än den av byte av TNF-hämmare (Mycket låg evidensstyrka) [73]. Detta bygger på en registerstudie där fördel för rituximab endast sågs hos patienter som avbrutit tidigare TNF-hämmarbehandling pga ofullständig respons [73]. Kända skillnader mellan behandlingsgrupperna och risk för effekter av selektion som inte kan mätas i redovisade data försvårar tolkningen av jämförelsen [73]. Utvidgade registerstudier förväntas ge mer information om detta, men alla sådana jämförelser försvåras av att selektionen av patienter till olika behandlingar kan påverka resultaten. Vid intolerans för någon TNF-hämmare kan man i de flesta fall byta till någon av de övriga (Låg evidensstyrka) [57-59]. Registerdata talar för att effekten i detta fall kan vara bättre än vid byte till annan TNF-hämmare efter terapivikt [58]. Viss försiktighet tillrådes efter allvarliga biverkningar.

Abatacept (ett humant fusionsprotein som modifierar kostimulering vid antigenpresentation och därmed hämmar T-cellsaktivering) är registrerat 2007 (med ändrad indikation 2010) ”för behandling av måttlig till svår aktiv RA hos vuxna patienter som svarat otillräckligt på tidigare behandling med en eller flera sjukdomsmodifierande läkemedel (DMARDs), inklusive metotrexat eller en TNF-alfa hämmare”. Preparatet får inte kombineras med andra biologiska preparat eftersom risken för allvarliga biverkningar, främst infektioner, då visats vara ökad [74]. Kunskap om behandling med abatacept efter rituximabbehandling är begränsad [75]. Visst stöd finns för att behandling med annat biologiskt preparat kan starta innan B cellsnivåerna normaliserats utan ökad risk för allvarlig infektion [76] (Mycket låg evidensstyrka).

Direkta jämförelser mellan olika biologiska läkemedel avseende effekt eller säkerhet saknas, med ett undantag: I en randomiserad studie av patienter med inadekvat respons på metotrexat, men ingen tidigare biologisk behandling, var effekten av både abatacept och infliximab bättre än placebo, men det fanns inte någon signifikant skillnad i terapirespons mellan preparaten [77].

Rituximab (en kimär monoklonal antikropp mot CD20 antigen på B-lymfocyter) är registrerad för behandling ”i kombination med metotrexat av vuxna patienter med svår aktiv RA som har haft ett otillräckligt svar eller är intoleranta mot andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel inklusive behandling med en eller flera TNF-hämmare.” Det finns långvarig erfarenhet av rituximab från behandling av B cellslymfom. Effekten av rituximab är bäst dokumenterad hos reumatoid faktor positiva RA patienter [78]. Data tyder på att effekten av rituximab på grupp nivå är bättre hos RF- och/eller anti-CCP antikroppspositiva RA patienter än hos antikroppsnegativa [79].

Dosen 2x500 mg har studerats som alternativ till den rekommenderade 2x1000 mg hos patienter som tidigare behandlats med DMARD eller TNF-hämmare [80,81]. För några kliniska effektmått, men inte för andra, utfaller dosen 2x1000mg signifikant bättre i en av de relevanta studierna [80], men inte i den andra [81]. Det finns indikationer på att rituximab i dosen 2x1000mg (i kombination med metotrexat) hindrar röntgenprogress bättre än den lägre dosen (i kombination med metotrexat). Detta är undersökt i en population med tidig, aktiv RA utan tidigare metotrexate behandling [82].

Tiden för kvarstående terapieffekt varierar mellan olika patienter varför optimal behandlingsregim kan skilja sig mellan olika patienter. Tills vidare rekommenderas att behovet av ny behandlingsomgång utvärderas efter 24 veckor och att behandling upprepas vid detta tillfälle om patienten svarat på behandlingen men har kvarstående sjukdomsaktivitet. I annat fall följs patienten och återbehandling ges vid tecken på återkommande sjukdomsaktivitet. För patienter som inte svarat på behandlingen inom 24 veckor ska alternativ behandling övervägas.

Tillgängliga resultat tyder på att fast återbehandling vid 24 veckor kan medföra bättre sjukdomskontroll än symtomstyrd återbehandling [80]. Inga uppgifter finns om utfallet av andra (t.ex individualiserade) fasta intervall mellan återbehandlingarna.

Dokumentation om kombinationsbehandling med annat DMARD än metotrexat eller med TNF-hämmare är begränsad. I abstractform finns stöd för att leflunomid fungerar i denna situation [83]. Visst stöd finns för att behandling med annat biologiskt preparat kan starta innan B cellsnivåerna normaliserats utan ökad risk för allvarlig infektion [76] (Mycket låg evidensstyrka).

Tocilizumab (en humaniserad monoklonal antikropp som binder till IL-6 receptorn) är registrerad 2009 ”i kombination med metotrexat för behandling av måttlig till svår aktiv RA hos vuxna patienter som antingen inte har haft tillräcklig effekt av eller som inte tolererar tidigare behandling med en eller flera DMARDs eller TNF-hämmare.” Tocilizumab kan enligt registreringstexten ges som monoterapi vid intolerans mot metotrexat eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig. Erfarenheten av behandling med tocilizumab är relativt begränsad, varför tocilizumab i första hand rekommenderas som ett alternativ vid terapivikt eller intolerans för TNF-hämmare. Tocilizumab är också ett alternativ när behandling med TNF-hämmare anses olämplig. Det saknas kunskap om behandling med tocilizumab efter behandling med abatacept eller rituximab, och om kombinationsbehandling med tocilizumab och andra biologiska läkemedel.

Genom tocilizumabs förmåga att hämma IL-6 medierad aktivering reduceras snabbt och effektivt akuta fasreaktanter av behandlingen. Remission, definierat som DAS28<2.6 uppnås av relativt fler patienter jämfört med andelen av patienter som uppnår remission vid mätning av sjukdomsaktivitetsmått där akuta fasreaktanter har mindre, SDAI eller ingen betydelse CDAI. Vid jämförelse av påverkan på sjukdomsaktiviteten mellan olika biologiska läkemedel där inte alla har lika uttalad effekt på akuta fasreaktanter får man ha detta i åtanke [84].

Rituximab kan vara lämpligt som behandling av patienter med tidigare B-cellslymfom (60). Behandling med abatacept, rituximab [85,86] eller tocilizumab (*listade i alfabetisk ordning utan prioritering*) kan också övervägas hos vissa patienter med absoluta eller relativa kontraindikationer för TNF-hämmare, framför allt patienter med måttlig hjärtsvikt (NYHA grad III), demyeliniserande nervsjukdom eller överlappssyndrom med drag av SLE, och svår hjärtsvikt (NYHA grad IV, endast abatacept).

Anakinra

Anakinra är en interleukin-1 receptorantagonist, och är registrerad 2002 för ”användning i kombination med metotrexat för behandling av symtom hos patienter med reumatoid artrit som svarat otillräckligt på behandling med enbart metotrexat”. Kliniska studier har

dokumenterat inflammationsdämpande och destruktionshämmande effekter (Måttlig till Hög evidensstyrka) [87]. Indirekta jämförelser talar för att sannolikheten för klinisk respons hos patienter med otillräcklig effekt av methotrexate är lägre vid behandling med anakinra och methotrexate än vid behandling med TNF-hämmare och methotrexate (Låg evidensstyrka) [39]. Anakinra kan vara ett alternativ när TNF-hämmare inte har avsedd effekt, men det saknas studier med preparatet inriktade på denna patientpopulation, varför andra, bättre dokumenterade strategier rekommenderas i första hand (se ovan).

Destruktionshämning

Kliniska studier visar att TNF-hämmare bromsar utveckling av leddestruktion, särskilt om TNF-hämmaren kombineras med metotrexat (Hög evidensstyrka) [37-39,50]. Effekt på vävnadsskada utgör ett viktigt underlag för beslut om terapi, men kan inte ensamt styra det kliniska ställningstagandet beträffande insättning av preparat eller fortsatt behandling. För såväl abatacept som rituximab och tocilizumab finns data som visar en destruktionshämmande effekt (Måttlig evidensstyrka) [88-90]. För rituximab har påvisats destruktionshämmande effekt hos patienter med tidigare inadekvat respons på TNF-hämmare [89], medan data som visar destruktionshämmande effekt av abatacept och tocilizumab kommer från studier av biologiskt naiva patienter [88,90]. Direkta jämförelser saknas, men sammantaget är dokumentationen för destruktionshämning mer omfattande för TNF-hämmare.

I en metaanalys av röntgenprogress i kliniska prövningar omfattande olika DMARDs, steroider och biologiska läkemedel rapporteras mindre röntgenprogress hos patienter behandlade med DMARD kombinationer, DMARD i kombination med kortison eller DMARD i kombination med biologiskt preparat jämfört med behandling med ett DMARD preparat [91]. Resultaten visar att en mer omfattande behandling överlag leder till mindre röntgenprogress, men säkra slutsatser om jämförelser mellan olika preparat och kombinationer kan inte dras. Ett problem med analysen är den betydande heterogeniteten när det gäller jämförelse av behandling och effekt mellan olika studier, framför allt för kombinationer av traditionella DMARDs. Detta gör att analysen har begränsade implikationer för behandlingsstrategier vid RA.

Avtrappning eller avslutning av behandling med TNF-hämmare och andra biologiska läkemedel

Då patienten stått på behandling med ett biologiskt läkemedel under en längre tid med relativt konstant sjukdomsaktivitet, uppkommer frågan om läkemedlet kan sättas ut eller dosen minskas. Denna fråga är särskilt aktuell om låg sjukdomsaktivitet eller remission uppnåtts under längre tid. Det finns rapporter om att infliximab kan sättas ut med bibehållen låg sjukdomsaktivitet [92-94], och också visst stöd för att detsamma gäller adalimumab [95]. Detta gäller speciellt om behandlingen inletts tidigt i sjukdomsförloppet och haft god och stabil effekt som kvarstått i flera månader innan preparaten utsatts (Låg evidensstyrka) [92-95]. Det saknas i nuläget studier av utsättning av av övriga TNF-hämmare, och även av dosminskning (gäller samtliga TNF-hämmare). Det finns således visst stöd enligt ovan för att överväga utsättning av TNF-hämmare hos patienter med tidig RA som uppnått remission, förutsatt att en noggrann uppföljning görs och beredskap finns för återinsättning av preparatet (Låg evidensstyrka) [93]. Aktuella (pågående eller planerade) placebokontrollerade studier

förväntas ge mer information om förloppet vid utsättning och dosminskning av TNF-hämmare.

Säkerhetsaspekter på behandling med biologiska läkemedel

De kontraindikationer, som gäller för preparaten, skall givetvis beaktas. Dessa innefattar för samtliga biologiska medel (abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab och tocilizumab) överkänslighet mot ingående substanser och aktiva, allvarliga infektioner. För TNF-hämmarna adalimumab, certolizumab, golimumab och infliximab utgör måttlig-svår hjärtsvikt (NYHA grad III-IV) kontraindikation, medan försiktighet rekommenderas för etanercept i dessa fall. Svår hjärtsvikt (NYHA grad IV) är kontraindikation för rituximab. Försiktighet vid behandling med TNF-hämmare rekommenderas även vid demyeliniserande nervsjukdom och överlappssyndrom med drag av systemisk lupus erythematosus. För ytterligare information om kontraindikationer och rekommenderad försiktighet hänvisas till respektive preparatmonografi. Då behandling med TNF-hämmare är associerad med en ökad risk för aktivering av latent tuberkulos bör patienten utvärderas på ett strukturerat sätt avseende tuberkulosexposition inför start av behandling med biologiskt läkemedel, och vaksamhet avseende ny tuberkulosexposition under pågående behandling rekommenderas. För ytterligare information och aspekter på preparatval se ”Säkerhetsaspekter på behandling med DMARDs (hänvisning nedan). Det finns rapporter om patienter med hepatit B som försämrats och i vissa fall utvecklat fulminant leversvikt under behandling med TNF-hämmare, och även under behandling med rituximab mot lymfom, varför screening i syfte att upptäcka kronisk aktiv hepatit B rekommenderas före behandlingsstart av TNF-hämmare eller rituximab i enlighet med internationella riktlinjer [86]. En metaanalys visade ökad risk för allvarliga infektioner och maligniteter hos patienter som behandlats med TNF-hämmare i kliniska prövningar [96], medan observationella studier med längre uppföljningstid inte indikerar någon betydande riskökning för dessa co-morbiditeter [97,98]. En senare metaanalys som inkluderade fler kliniska prövningar [99] indikerade inte någon betydande riskökning för allvarliga infektioner eller maligniteter hos patienter som behandlats med TNF-hämmare i rekommenderade doser. Ytterligare uppföljning i register av patienter med RA som erhåller biologiska läkemedel är av stor betydelse för utvärdering av såväl dessa co-morbiditeter som ovanliga biverkningar.

5. Kortisonbehandling vid tidig RA

Prednisolon (5-7.5 mg/dag) rekommenderas, i första hand i kombination med DMARD, till patienter med tidig RA och medelhög till hög sjukdomsaktivitet (Måttlig till låg evidensstyrka) [4,100-103]. Snabb inflammationsdämpning uppnås ofta (Låg evidensstyrka) [100] och evidens för destruktionshämning finns i studier löpande över två år (Hög evidensstyrka) [101,103]. En högre initial kortisondos, som sedan minskas till lågdos, kan ge bättre dämpning av sjukdomsaktiviteten under själva högdosbehandlingen [4,100], men betydelsen för sjukdomsutvecklingen på längre sikt är oklar. Värdet av kortisonbehandling måste vägas mot de risker, som är förknippade med behandlingen. Osteoporosprofylax och behandling skall ges enligt särskilda behandlingsriktlinjer (se hänvisning nedan). Ett möjligt alternativ eller komplement till peroral lågdosbehandling med prednisolon är intraartikulära kortisoninjektioner vars långtidseffekter och tillvänjningsrisker sannolikt är mindre än vid peroral behandling. Systematisk behandling med intraartikulära steroidinjektioner i inflammerade leder har ingått i behandlingsprogram som har lett till betydande förbättring hos patienter med tidig RA [25-27], men direkta jämförelser med behandling utan sådana injektioner saknas. Information om effekten på leddestruktion av intraartikulära kortisoninjektioner saknas.

6. Behandling av extraartikulära manifestationer

Vid allvarliga extraartikulära manifestationer som systemisk vaskulit med och utan allvarliga ögonkomplikationer (sklerit eller retinal vaskulit) eller vaskulit associerad perifer neuropati rekommenderas behandling med cyklofosfamid och högdos kortikosteroider enligt samma principer som för primär systemisk småkärlsvaskulit (Låg evidensstyrka) [104,105]. Sådan behandling bör även övervägas vid interstitiell lungsjukdom med snabbt progredierande symptom (Mycket låg evidensstyrka) [106]. Behandling med chlorambucil (Låg evidensstyrka) [107] eller cyklofosfamid (Mycket låg evidensstyrka) [107] rekommenderas vid systemisk amyloidos med allvarlig organpåverkan. Visst stöd finns även för att behandling med TNF-hämmare kan vara effektiv i detta sammanhang (Mycket låg evidensstyrka) [108].

Det finns rapporter om att TNF-hämmare kan ha en negativ effekt på interstitiell lungsjukdom [109]. Cyklosporin kan övervägas i denna situation (Mycket låg evidensstyrka) [110,111].

Högdos kortikosteroidbehandling kan vara effektiv vid allvarliga extraartikulära manifestationer även i situationer där man avstår från annan immunsuppression [112].

I övrigt rekommenderas aktiv DMARD behandling till patienter med extraartikulära manifestationer, dels för att minska risken för ytterligare extraartikulära komplikationer, dels för att förebygga en allvarlig sjukdomsutveckling i övrigt [112]. Till exempel förbättras ofta leukocytnivåer hos neutropena patienter med Feltys syndrom i samband med behandling med metotrexat eller parenteralt guld (Mycket låg evidensstyrka) [113,114].

7. Uppföljningssystem och principer för terapiutvärdering

Det är väsentligt att individuella effektmål uppsättes och att behandlingen utvärderas kontinuerligt. I den kliniska utvärderingen ingår t.ex HAQ, VAS-skalor för global hälsa och smärta, ledömhet/ledsvullnad och biokemiska inflammationsvariabler. I klinisk praxis kan DAS-nivåer, CDAI-nivåer eller SDAI-nivåer med fördel användas vid evaluering. ACR responskriterier och EULAR responskriterier är komplement i den kliniska utvärderingen av enskilda patienter, men det bör påpekas att dessa mått främst är utvecklade för att användas i kliniska prövningar. Kriterier för remission enligt ACR eller EULAR bör också beaktas (se appendix). Studier kring optimal monitorering av leddestruktion med röntgen saknas, men i enlighet med EULAR riktlinjer [15] och rutin inom RA registret föreslås röntgen av händer och fötter vid diagnos samt med 6-12 månaders intervall de första åren. Även senare kan röntgen behövas som beslutsunderlag för upp- eller nedtrappning av terapi.

Sammanfattningsvis bör understrykas att inget enskilt effektmått kan ersätta reumatologens samlade bedömning av terapivar.

Om behandlingen ger en kliniskt signifikant förbättring efter sammanvägning av tillgänglig information enligt ovan, fortsättes den, om inte skall behandlingen avbrytas. Vid tveksamhet beträffande effekt rekommenderas strukturerat utsättningsförsök, dvs utvärdering av sjukdomsaktivitet efter utsättning enligt samma modell som skisserats för utvärdering av behandlingseffekt. Se även avsnittet *Avtrappning eller avslutning av behandling med TNF-hämmare och andra biologiska läkemedel*.

Uppföljning av patienter som behandlas med nya eller etablerade behandlingsformer skall ske på ett strukturerat sätt för att verifiera terapieffekter som visats i kliniska studier men också

och inte minst för att följa utvecklingen av biverkningar. Här bör poängteras att alla oväntade händelser under behandling med nya preparat skall registreras och rapporteras oberoende av om man bedömer att ett samband med behandlingen föreligger eller ej.

Alla som behandlar patienter med RA rekommenderas att följa upp effekter och bieffekter av behandling med hjälp av det RA-register som drivs av Svensk Reumatologisk Förening där en särskild uppföljning av biologisk behandling görs med hjälp av det nationella ARTIS-registret (via SSATG i södra Sverige). Det rekommenderas att rapportering av biverkningar görs inom ramen för det nationella uppföljningssystemet, där en elektronisk biverkningsrapporteringsmodul finns för direkt rapportering till LäkeMedelsverket.

8. Övriga riktlinjer av relevans för läkemedelsbehandling vid RA

Säkerhetsaspekter på behandling med DMARDs

Riktlinjer finns på Svensk Reumatologisk Förenings hemsida (<http://www.svenskreumatologi.se/index2.htm>).

Primärprevention avseende kardiovaskulära riskfaktorer vid inflammatorisk reumatisk sjukdom

Patienter med RA, som grupp betraktade, löper ökad risk att insjukna i hjärt-kärlsjukdom. Särskilt gäller det patienter med som har extraartikulära manifestationer och/eller persisterande hög SR/CRP. Dessa grupper har en riskökning jämförbar med den man ser vid diabetes mellitus. Det är därför angeläget att vi reumatologer screenar för kardiovaskulära riskfaktorer och initierar behandling av dessa. Beroende på lokala traditioner bör dock behandlingen i flertalet fall skötas av eller i nära samarbete med primärvården. Det ankommer dock på oss att sprida kunskapen om den ökade risken för kardiovaskulär sjukdom hos reumatiker till primärvården. Var god se riktlinjer på hemsidan (<http://www.svenskreumatologi.se/index2.htm>).

Osteoporos

Förutom den lednära nedsättningen av bentätheten har patienter med RA också en ökad risk för generaliserad osteoporos och för osteoporosrelaterade frakturer. Låg bentäthet är associerat till erosivitetegrad och minskning av bentätheten sammanhänger bland annat med sjukdomsaktiviteten [115,116]. Utöver behandling med DMARDs bör även ställningstagande till utredning av, profylax mot och behandling av osteoporos göras vid RA. Var god se även LäkeMedelverkets behandlingsrekommendation för osteoporos (<http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/osteoporos2007.pdf>), EULARs rekommendationer för handläggning av kortisonbehandling vid reumatiska sjukdomar från 2007 [117] samt ACRs rekommendationer för prevention och behandling av kortisoninducerad osteoporos från 2010 [118]. Med hjälp av det datorbaserade FRAX (WHO fracture risk assessment tool) verktyget kan frakturrisken uppskattas. Resultatet utgör ett hjälpmedel för att ta ställning till om bentäthetsmätning bör göras och om specifik behandling bör sättas in. Att ha behandlats med 5 mg prednisolon per dag i minst tre månader och att ha RA utgör två av flera riskfaktorer i FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/?lang=se>). Socialstyrelsen håller på att ta fram riktlinjer för diagnostik och behandling av osteoporos [6].

Referenser

1. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, *et al.* Eular recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-75.
2. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, *et al.* Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: A systematic literature review informing the eular recommendations for the management of ra. *Ann Rheum Dis* 2010;69:976-86.
3. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewe R, *et al.* Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: A systematic literature review informing the eular recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1004-9.
4. Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, *et al.* Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: A systematic literature review informing the eular recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1010-4.
5. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, *et al.* American college of rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-84.
6. Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar 2010 - stöd för styrning och ledning. Preliminär version., 2010.
7. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, *et al.* 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An american college of rheumatology/european league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.
8. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, *et al.* Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:1424-32.
9. Emery P, Durez P, Dougados M, *et al.* Impact of t-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: A clinical and imaging study of abatacept (the adjust trial). *Ann Rheum Dis* 2009;69:510-6.
10. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, *et al.* The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
11. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
12. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, *et al.* A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:244-57.
13. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, *et al.* Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: Validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R796-806.

14. Aletaha D, Smolen JS. The definition and measurement of disease modification in inflammatory rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:9-44, vii.
15. Combe B, Landewe R, Lukas C, *et al.* Eular recommendations for the management of early arthritis: Report of a task force of the european standing committee for international clinical studies including therapeutics (escisit). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34-45.
16. Hoff M, Haugeberg G, Odegard S, *et al.* Cortical hand bone loss after 1 year in early rheumatoid arthritis predicts radiographic hand joint damage at 5-year and 10-year follow-up. *Ann Rheum Dis* 2009;68:324-9.
17. Forslind K, Boonen A, Albertsson K, Hafstrom I, Svensson B. Hand bone loss measured by digital x-ray radiogrammetry is a predictor of joint damage in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2009;38:431-8.
18. Guler-Yuksel M, Klarenbeek NB, Goekoop-Ruiterman YP, *et al.* Accelerated hand bone mineral density loss is associated with progressive joint damage in hands and feet in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R96.
19. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:62-7.
20. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:70-5.
21. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantapaa-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol* 1999;26:2562-71.
22. Mattey DL, Brownfield A, Dawes PT. Relationship between pack-year history of smoking and response to tumor necrosis factor antagonists in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:1180-7.
23. Saevarsdottir S, Wedren S, Seddighzadeh M, *et al.* Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tnf inhibitors. Observations from the eira cohort and the swedish rheumatology register. *Arthritis Rheum* 2010
24. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981;24:1308-15.
25. Grigor C, Capell H, Stirling A, *et al.* Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the ticora study): A single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-9.
26. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, *et al.* Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: An investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1401-9.
27. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, *et al.* Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: Aiming for remission. Computer assisted management in early rheumatoid arthritis (camera, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443-9.
28. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000957.

29. Visser K, Katchamart W, Loza E, *et al.* Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: Integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1086-93.
30. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: A systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1094-9.
31. Lambert CM, Sandhu S, Lochhead A, Hurst NP, McRorie E, Dhillon V. Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of methotrexate: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:364-71.
32. Wegrzyn J, Adeleine P, Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1232-4.
33. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, *et al.* Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase iv trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:73-81.
34. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000951.
35. Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: A systematic review. *Br J Dermatol* 2009;160:622-8.
36. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, *et al.* Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478-86.
37. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, *et al.* Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
38. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, *et al.* Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The armada trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
39. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2006;33:2398-408.
40. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, *et al.* Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet* 2009;374:459-66.
41. Choy EH, Smith C, Dore CJ, Scott DL. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1414-21.
42. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: Results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:1164-70.

43. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, *et al.* Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The methotrexate-cyclosporine combination study group. *N Engl J Med* 1995;333:137-41.
44. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, *et al.* Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:726-33.
45. Lehman AJ, Esdaile JM, Klinkhoff AV, Grant E, Fitzgerald A, Canvin J. A 48-week, randomized, double-blind, double-observer, placebo-controlled multicenter trial of combination methotrexate and intramuscular gold therapy in rheumatoid arthritis: Results of the metgo study. *Arthritis Rheum* 2005;52:1360-70.
46. Capell HA, Madhok R, Porter DR, *et al.* Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: Results from the double-blind placebo-controlled mascot study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:235-41.
47. Trnavsky K, Gatterova J, Linduskova M, Peliskova Z. Combination therapy with hydroxychloroquine and methotrexate in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 1993;52:292-6.
48. Hannonen P, Mottonen T, Hakola M, Oka M. Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. A 48-week double-blind, prospective, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1993;36:1501-9.
49. Strand V, Cohen S, Schiff M, *et al.* Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide rheumatoid arthritis investigators group. *Arch Intern Med* 1999;159:2542-50.
50. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, *et al.* Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: Double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-81.
51. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, *et al.* The premier study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37.
52. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, *et al.* Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: The fast4ward study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:805-11.
53. Kristensen LE, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Impact of concomitant dmard therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from a six-year observational study in southern sweden. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R174.
54. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, *et al.* Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114-23.
55. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, *et al.* Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase iii trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793-806.
56. Emery P, Keystone E, Tony HP, *et al.* Il-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: Results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516-23.

57. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: Results from a large uk national cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;56:13-20.
58. Karlsson JA, Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gulfe A, Saxne T, Geborek P. Treatment response to a second or third tnf-inhibitor in ra: Results from the south swedish arthritis treatment group register. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:507-13.
59. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, *et al.* Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (go-after study): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase iii trial. *Lancet* 2009;374:210-21.
60. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, *et al.* Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: A randomised trial. *Fin-raco trial group. Lancet* 1999;353:1568-73.
61. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, *et al.* Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: Five-year experience from the fin-raco study. *Arthritis Rheum* 2004;50:2072-81.
62. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, *et al.* Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3432-43.
63. Emery P, Breedveld FC, Hall S, *et al.* Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (comet): A randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008;372:375-82.
64. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, *et al.* Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the best study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:S126-35.
65. Jones G, Halbert J, Crotty M, Shanahan EM, Batterham M, Ahern M. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: A systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:6-13.
66. Smolen J, Landewe RB, Mease P, *et al.* Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: The rapid 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:797-804.
67. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, *et al.* Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: The go-forward study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:789-96.
68. Finckh A, Dehler S, Gabay C. The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:33-9.
69. De Stefano R, Frati E, Nargi F, *et al.* Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: Leflunomide-anti-tnf-alpha versus methotrexate-anti-tnf-alpha. *Clin Rheumatol* 2010;29:517-24.
70. Blom M, Kievit W, Kuper HH, *et al.* Frequency and effectiveness of dose increase of adalimumab, etanercept, and infliximab in daily clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1335-41.
71. Rahman MU, Strusberg I, Geusens P, *et al.* Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1233-8.

72. Pavelka K, Jarosova K, Suchy D, *et al.* Increasing the infliximab dose in rheumatoid arthritis patients: A randomised, double blind study failed to confirm its efficacy. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1285-9.
73. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, *et al.* Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (tnf) agents after previous failure of an anti-tnf agent? *Ann Rheum Dis* 2010;69:387-93.
74. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2807-16.
75. Mishra R, Singh V, Pritchard CH. Safety of biologic agents after rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2009
76. Genovese MC, Breedveld FC, Emery P, *et al.* Safety of biological therapies following rituximab treatment in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1894-7.
77. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, *et al.* Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in attest: A phase iii, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096-103.
78. Higashida J, Wun T, Schmidt S, Naguwa SM, Tuscano JM. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *J Rheumatol* 2005;32:2109-15.
79. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, *et al.* Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: A randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (study evaluating rituximab's efficacy in mtx inadequate responders (serene)). *Ann Rheum Dis* 2010;69:1629-35.
80. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, *et al.* Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a phase iii randomized study (mirror). *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1683-93.
81. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, *et al.* The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: Results of a phase iib randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-400.
82. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, *et al.* Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: The image trial. *Ann Rheum Dis* 2010;70:39-46.
83. Gabay CCKLEea. Effectiveness of different dmard co-therapies in rituximab-treated rheumatoid arthritis (ra) patients - results of a one-year follow-up study from the cerrera collaboration., Vol 62, 2010:S751.
84. Smolen JS, Aletaha D. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of remission: The role of acute phase reactants. *Arthritis Rheum* 2010
85. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, *et al.* Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:143-50.
86. Furst D, Keystone E, Kirkham B. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. . *Ann Rheum Dis* 2008;67:iii2-25.

87. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41:2196-204.
88. Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R, *et al.* Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: Results from the long-term extension of the aim trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1084-9.
89. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, *et al.* Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2009;68:216-21.
90. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, *et al.* Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an il-6 inhibitor (samurai): Evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162-7.
91. Graudal N, Jurgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: Meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum* 2010;62:2852-63.
92. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, *et al.* Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: Results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:27-35.
93. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, *et al.* Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:406-15.
94. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, *et al.* Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: Rrr (remission induction by remicade in ra) study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1286-91.
95. Soubrier M, Puechal X, Sibilia J, *et al.* Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: Data from the guepard trial. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1429-34.
96. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-tnf antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: Systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.
97. Askling J, Forged CM, Brandt L, *et al.* Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1421-6.
98. Askling J, Forged CM, Brandt L, *et al.* Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among swedish ra patients treated with tnf antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1339-44.
99. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: Meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1136-45.
100. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000189.
101. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafstrom I. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in

- patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: A two-year randomized trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3360-70.
102. Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, *et al.* Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: Published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis* 2006;65:285-93.
 103. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD006356.
 104. Scott DG, Bacon PA. Intravenous cyclophosphamide plus methylprednisolone in treatment of systemic rheumatoid vasculitis. *Am J Med* 1984;76:377-84.
 105. Foster CS, Forstot SL, Wilson LA. Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis. Effects of systemic immunosuppression. *Ophthalmology* 1984;91:1253-63.
 106. Kim DS. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: Recent advances. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:346-53.
 107. Berglund K, Keller C, Thysell H. Alkylating cytostatic treatment in renal amyloidosis secondary to rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 1987;46:757-62.
 108. Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, Tsukano M, Baba S. Efficacy of etanercept in patients with aa amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:518-22.
 109. Chatterjee S. Severe interstitial pneumonitis associated with infliximab therapy. *Scand J Rheumatol* 2004;33:276-7.
 110. Puttick MP, Klinkhoff AV, Chalmers A, Ostrow DN. Treatment of progressive rheumatoid interstitial lung disease with cyclosporine. *J Rheumatol* 1995;22:2163-5.
 111. Ogawa D, Hashimoto H, Wada J, *et al.* Successful use of cyclosporin a for the treatment of acute interstitial pneumonitis associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1422-4.
 112. Turesson C, Matteson EL. Management of extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:206-11.
 113. Fiechtner JJ, Miller DR, Starkebaum G. Reversal of neutropenia with methotrexate treatment in patients with felty's syndrome. Correlation of response with neutrophil-reactive igg. *Arthritis Rheum* 1989;32:194-201.
 114. Dillon AM, Luthra HS, Conn DL, Ferguson RH. Parenteral gold therapy in the felty syndrome. Experience with 20 patients. *Medicine (Baltimore)* 1986;65:107-12.
 115. Forsblad D'Elia H, Larsen A, Waltbrand E, *et al.* Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:617-23.
 116. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:23-7.
 117. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, *et al.* Eular evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1560-7.
 118. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, *et al.* American college of rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1515-26.

Appendix 1 - evidensgradering

Kvalitetsgradering av evidens enligt GRADE www.gradeworkinggroup.org

Evidensstyrka	Studiedesign	Sänk gradering om	Höj gradering om
Hög (++++)	RCT	<i>Studiekvalitet:</i> Allvarliga begränsningar (- 1) Mycket allvarliga begränsningar (-	Starka samband och inga sannolika confounders (+1)
Måttlig (+++)		2) Påtaglig heterogenitet (-1)	Mycket starka samband, inga allvarliga hot mot validiteten (+2)
Låg (++)	Observations-studie	<i>Överförbarhet</i> Viss osäkerhet (- 1) Påtaglig osäkerhet (-2)	Påtagligt dos-respons-samband (+1)
Mycket låg (+)		Osäkra data (-1) Hög sannolikhet för publikationsbias (-1)	

Appendix 2 – Klassifikationskriterier från ACR/EULAR

2010 års ACR/EULAR klassifikationskriterier för reumatoid artrit

Målgrupp att för klassifikationskriterierna:

Patienter med definitiv klinisk synovit (svullnad) i minst 1 led¹ utan annan förklaring²

Klassifikationskriterierna bygger på en poängbaserad algoritm. Lägg ihop poängen för kategorierna A-D. För diagnosen definitiv RA krävs $\geq 6/10$ poäng³.

	Poäng
A. Ledengagemang ⁴	
1 stor led ⁵	0
2-10 stora leder	1
1-3 små leder (med eller utan storledsengagemang) ⁶	2
4-10 små leder (med eller utan storledsengagemang)	3
>10 leder (minst 1 liten led) ⁷	5
B. Serologi (minst 1 test behövs för klassifikation) ⁸	
Negativ RF och negativ ACPA	0
Låg positiv RF eller låg positiv ACPA	2
Hög positiv RF eller hög positiv ACPA	3
C. Akutfasreaktion (minst 1 test behövs för klassifikation) ⁹	
Normal CRP och normal SR	0
Förhöjd CRP eller förhöjd SR	1
D. Duration av symtom ¹⁰	
< 6 veckor	0
≥ 6 veckor	1

¹Kriterierna ska användas för klassifikation av nyinsjuknade patienter.

Övriga som ska klassificeras som RA är

1. patienter med erosiv sjukdom typisk för RA och en sjukhistoria förenlig med att 2010 års kriterier uppfyllts tidigare
2. patienter med långvarig sjukdom, inkluderande de med inaktiv sjukdom (med eller utan behandling) som tidigare har fyllt 2010 års kriterier

²Differentialdiagnoser kan vara t.ex SLE, psoriasisartrit eller gikt. Vid osäkerhet ska reumatolog konsulteras.

³Patienter med <6/10 poäng kan bedömas igen och kriterierna kan fyllas kumulativt över tid.

⁴Ledengagemang definieras som svullen eller öm led vid undersökning. Förekomst av synovit kan konfirmeras med bilddiagnostik ("imaging").

Distal interfalangealled, karpometakarpalled 1 och metatarsofalangealled 1 exkluderas från bedömning. Kategorier av ledengagemang klassificeras efter lokalisation och antal involverade leder så att patienten placeras i den högsta möjliga kategorin.

⁵Som stora leder räknas axlar, armbågar, höfter, knän och fotleder.

⁶Som små leder räknas metakarpofalangealleder, proximala interfalangealleder, metatarsofalangealleder 2-5, tummarnas interfalangealleder samt handleder.

⁷I denna kategori måste minst 1 av de involverade lederna vara en liten led, övriga leder kan inkludera alla kombinationer av stora och små leder, samt andra leder som inte listats på annat ställe (t.ex temporomandibularled, acromioklavikularled, sternoclavikularled).

⁸Negativa värden definieras som mindre än eller lika med övre gränsen för referensvärdet för testet på aktuellt laboratorium. Låga positiva värden är högre än referensvärdet och ≤ 3 gånger övre referensvärdet. Höga positiva värden är > 3 gånger övre referensvärdet för testet. Där RF resultat anges som enbart positivt eller negativt poängsätts positiv RF som låg positiv RF. ACPA=anti-citrullinerad protein antikropp, vanligen mätt som anti-CCP.

⁹Normal/förhöjd anges enligt det lokala laboratoriets referensvärden.

¹⁰Duration av symtom anges som patientrapporterad duration av symtom och tecken på synovit (t.ex smärta, svullnad, ömhet) från leder som är kliniskt involverade vid tidpunkten för undersökning (oavsett behandling).

Referens: [7]

Appendix 3- gradering av sjukdomsaktivitet

- DAS28 ESR: remission $< 2.6 \leq$ låg $\leq 3.2 <$ medelhög $\leq 5.1 <$ hög
- SDAI: remission $\leq 3.3 <$ låg $\leq 11 <$ medelhög $\leq 26 <$ hög
- CDAI: remission $\leq 2.8 <$ låg $\leq 10 <$ medelhög $\leq 22 <$ hög

Ref. [84]

Appendix 4 - remissionskriterier

Såväl EULARs som ACRs remissionskriterier definierar patienter med ingen eller mycket låg sjukdomsaktivitet, men någon säker gräns som definierar en god prognos hos den enskilde patienten finns inte.

EULARs kriterium för remission: DAS28 < 2.6 [11]

ACR:s kriterier för remission [24] (5 av 6 skall vara uppfyllda i minst två månader):

- Morgonstelhet < 15 min
- Ingen sjukdomsrelaterad trötthet
- Ingen rapporterad ledvärk
- Ingen ledömhet vid palpation eller rörelse
- Ingen mjukdelssvullnad i leder eller senskidor
- SR < 30 mm/h hos kvinnor; < 20 mm/h hos män