

**Introduktion till 'Riktlinjer för Reumatoid Artrit'.  
Riktlinjer för vård och behandling av patienter med  
reumatoid artrit.**

***Grunddokumentet.***

**Svensk Reumatologisk Förening, april 2004**

**Innehåll**

INNEHÅLL	1
INLEDNING	2
REUMATOID ARTRIT – EN KORT SJUKDOMSBESKRIVNING	2
BEHANDLING – ALLMÄNNA SYNPUNKTER	9
FARMAKOLOGISK BEHANDLING	14
REUMAKIRURGI	30
REUMATOLOGISK REHABILITERING	34
OMVÅRDNAD	40
INFORMATION OCH PREVENTION	40
VÅRDENS ORGANISATION	43
SAMHÄLLSEKONOMISKA KONSEKVENSER AV REUMATOID ARTRIT	48
REFERENSER	50

# Inledning

En arbetsgrupp inom Svensk Reumatologisk Förening har sammanställt riktlinjer för vård och behandling av patienter med reumatoid artrit. Ursprungligen startade arbetet i samarbete med Socialstyrelsen men arbetet har slutförts av arbetsgruppen på egen hand. Dokumentet har varit ute på remiss till reumatologenheter i Sverige. Slutversionen överlämnades till Svensk Reumatologisk förening i samband med vårmötet april 2004 i Linköping.

Behandling av reumatoid artrit är inne i en mycket dynamisk process där behandlingsriktlinjer och rutiner snabbt ändras. Föreliggande dokument utgör en sammanställning av aktuella behandlingsmetoder och uppföljningar där patienten ses i ett helhetsperspektiv. Sålunda ingår inte bara rent strikt medicinsk behandling utan även reumatologisk rehabilitering, omvårdnad, samhällsekonomiska konsekvenser m.m. Föreliggande riktlinjer kompletterar den årsvisa översynen av behandlingsriktlinjer som SRF gör.

För den intresserade är materialet ett värdefullt tillskott. Svensk Reumatologisk Förening tackar arbetsgruppen för dess arbete.

040820

Tomas Bremell  
Ordförande i Svensk Reumatologisk förening

## Reumatoid artrit – en kort sjukdomsbeskrivning

### Definition

Reumatoid artrit (RA) kan definieras som en kroniskt förlöpande, symmetrisk polyartrit med benägenhet att destruera brosk och närliggande ben.

RA är en vuxensjukdom. Hos barn förekommer juvenil kronisk artrit, en reumatisk sjukdom som anses skild från RA. Reumatisk sjukdom hos barn kommer inte att diskuteras i denna framställning.

### Förekomst

RA är en vanlig sjukdom, där uppgifter om den exakta prevalensen varierar något mellan olika undersökningar. Resultat från Europa och från Nordamerika har gett prevalenssiffor mellan 0.5 (1,2,3) och 1% (4), och en rimlig uppskattning av den nu aktuella prevalensen i Sverige är 0.75%. Detta innebär att det idag skulle finnas mellan 50 och 60.000 individer i Sverige som har RA. Incidensen är 25-30/100.000 (5,6, 55), dvs. mellan 1500 och 2000 individer i Sverige nyinsjuknar varje år, dubbelt så många kvinnor som män. Insjuknandet kan ske i vilken ålder

som helst över 20 år (den gräns som arbiträrt satts mot vad som definieras som juvenil kronisk artrit och som ej behandlas i denna text), men är vanligast i åldrarna mellan 45 och 65 år.

## Sjukdomens natur

RA, vars orsak är oklar, karakteriseras av inflammation i synovialhinnan. Inflammationen har stor benägenhet att angripa och destruera intilliggande brosk och ben. Vidare förekommer engagemang utanför rörelseapparaten (extraartikulär RA) i form av inflammation i hinnor (serosit), som utkläder vissa organ, t.ex. hjärtsäcken och lungsäcken, samt inflammation i blodkärl (vaskulit) i t.ex. hud och inre organ. Vidare kan sekundär amyloidos (inlagring av speciella äggviteämnen i olika organ), framför allt i njurarna, uppstå efter långvarig inflammation.

## Sjukdomssymtom och sjukdomsutveckling

### Debut

RA debuterar oftast som en symmetrisk polyartrit, dvs. med smärtor, ömhet, morgonstelhet, svullnad och rörelsesvårigheter i flera leder. Ungefär hälften av patienterna insjuknar akut och hälften mer eller mindre smygande. Enstaka kan debutera palindromt, dvs. med episodiska attacker av övergående artrit i enstaka leder, som ofta först efter flera års förlopp övergår i permanenta ledbesvär.

Två tredjedelar av patienterna insjuknar med inflammation i händernas och fötternas småleder, medan en tredjedel får sina första symtom från större leder. I stort sett alla besväras av stelhet i berörda leder, särskilt om morgonen. Efter mer eller mindre lång tid sker en utbredning av sjukdomen, oftast symmetriskt, med samtidigt engagemang av samma ledområde i båda kroppshalvor.

Utöver ledbesvär får patienterna även allmänna inflammationssymtom i form av trötthet, nedsatt aptit, eventuellt med åtföljande viktminskning och ibland också besvär av nedstämdhet.

Även om ovanstående beskrivning gäller i de flesta fall kan RA börja mindre typiskt, någon gång med senskideinflammation, eventuellt med symtom som vid nervinklämning i handledshöjd. Äldre personer insjuknar ibland med allmänsymtom och smärtor i bål nära muskulatur som kan förväxlas med polymyalgia rheumatica, s.k. "muskelreumatism". Mera sällan börjar sjukdomen utanför rörelseapparaten och kan då ge besvär som vid t.ex. lungsäcks- eller hjärtsäcksinflammation.

### Förlopp

Sjukdomsförloppet vid RA kan vara mycket varierande och är i det enskilda fallet svårt att förutse. I sällsynta fall kan sjukdomen efter kort tid klinga av och försvinna helt. I de flesta fall blir dock sjukdomen kronisk. I en del fall går sjukdomen i skov med omväxlande uppblossande av inflammationen och lugna skeden. I regel blir resultatet dock en långsam funktionsförsämring. I andra fall får man en snabbare och stadigt fortskridande, svårt destruktiv ledsjukdom. I den här gruppen ser man dessutom de flesta fall av allvarlig

sjukdom, vid vilken även organ utanför rörelseapparaten har drabbats av sjukdomen. RA är därför en s.k. systemsjukdom och i princip kan vilka organ som helst engageras.

## Konsekvenser

Inflammationen och dess konsekvenser påverkar helt naturligt den sjukes livssituation. Svårigheter att klara det dagliga livet följer ofta liksom arbetshinder och oförmåga att utöva fritidsaktiviteter. Sjukskrivningstalen är höga, många förlorar arbetsförmågan redan efter kort tids sjukdom och frekvensen förtidspensionering är betydande (7).

## Prognos

Ett antal studier har visat att långtidsprognosen vid RA var avsevärt sämre än man tidigare varit medveten om (t.ex. 8). Ett par nyare studier visar dock tecken på en mer gynnsam sjukdomsutveckling under senare år. Trots detta har många efter 10-15 års sjukdom dåliga livsvillkor, har förlorat arbete och fritidsaktiviteter och blivit beroende av annan person för att klara det dagliga livets krav. En ökad dödlighet bland individer med RA har påvisats i ett flertal studier och hjärtkärlsjukdom anges som huvudsakligaste orsak. (9).

## Diagnostik

Diagnosen RA ställs med hjälp av en kombination av uppgifter i patientens sjukhistoria, kliniska undersökningsfynd och laboratoriefynd. Vid etablerad sjukdom är diagnosen lätt att säkerställa. Patientens symtombild uppfyller då 1987 års klassifikationskriterier från American College of Rheumatology (ACR)(10) (se nedan). Detta innebär i praktiken att patientens sjukdom kan skiljas från andra ledsjukdomar och kan klassificeras som RA ur epidemiologisk synvinkel.

### ACR klassifikationskriterier för RA från 1987.

Morgonstelhet i engagerade leder under minst en timma.\*

Artrit i tre eller flera definierade leder eller ledområden\*\* samtidigt.\*

Artrit i händernas leder.\*

Symmetrisk artrit.\*

Reumatoida noduli.

Positivt reumatoidfaktortest.

Röntgenförändringar typiska för RA med otvetydig periartikulär urkalkning eller usurer (endast handskelettbilder ingick i underlaget när kriterierna skapades).

\* Kriterierna 1-4 skall ha förelegat i minst sex veckor.

\*\* Av 14 definierade ledområden: proximala interfalangealleder, metakarpofalangealleder, handleder, armbågsleder, knäleder, fotleder, metatarsofalangealleder i höger respektive vänster kroppshalva.

När fyra eller flera av dessa kriterier förekommer kan patienten klassificeras med diagnosen RA, vilket inte utesluter möjligheten av annan polyartritdiagnos.

Klassifikationskriterierna har dock viktiga begränsningar, som bör beaktas vid den kliniska diagnostiken: Fr.a. har klassifikationskriterierna valts ut dels för att särskilja RA- patienter från patienter med andra diagnoser, dels för att lyfta fram vanliga manifestationer vid RA. Dessa två urvalsprinciper är delvis oförenliga, vilket medför att vissa vanliga tidigsymtom saknas därför att de inte är särskiljande. Exempel på sådana symtom är knäledsartrit och palindroma debutformer (11). Detta gör att vi i praktisk sjukvård måste ta hand om patienter med ledinflammation som misstänkt RA även om de inte för tillfället uppfyller alla de fyra kriterierna

### Diagnosen misstänks

För att säkert upptäcka en debuterande RA bör följande principer tillämpas:

Ledinflammation (artrit) skall väcka misstanke om begynnande RA till dess att motsatsen bevisats. Detta är logiskt eftersom RA är den frekvensmässigt vanligaste artriten och dessutom den konsekvensmässigt viktigaste, bortsett från septisk artrit som dock sällan innebär något differentialdiagnostiskt problem gentemot RA. För att denna princip skall fungera är det ett krav att varje läkare, som handlägger patienter med symtom från rörelseorganen, otvetydigt kan identifiera en artrit.

Varje patient med nydebuterad RA eller med artrit där RA inte kan uteslutas bör remitteras för bedömning av reumatolog inom en månad för att möjliggöra snabb och säker diagnos och för ställningstagande till behandling. Om patienten vid diagnostillfället har så aktiv ledsjukdom att behandling inte kan vänta skall reumatolog kontaktas för diskussion om fortsatt handläggning eventuellt akut omhändertagande.

I avvaktan på reumatologbedömningen bör analys av akutfasreaktion (SR, CRP), blodvärde (Hb) och reumatoidfaktortest utföras. Vid den första kontakten med en patient med misstänkt RA bör man också föranstalta om röntgenundersökning av händer inklusive handleder och framfötter. Röntgenförändringar i leder kring diagnostidpunkten kan innebära dålig prognos.

### Diagnosen fastställs

Diagnosen RA fastställs enligt följande principer:

Diagnosen baseras på anamnes och klinisk undersökning inklusive fullständig ledstatus. Den diagnostiska informationen vägs samman med laboratorie- och röntgenfynd för fastställande eller förkastande av RA- diagnosen.

Som underlag för upplägning av behandlingsprogram skall diagnosen kompletteras med en karaktärisering av sjukdomens svårighetsgrad, baserad på förekommande fynd av prognostisk betydelse. Denna karaktärisering innefattar värdering av grad av inflammation, sjukdomens utbredning, förekomst av typiska röntgenförändringar (usurer, periartikulär urkalkning), förekomst av reumatoidfaktor och antikroppar mot cykliska citrullinerade peptider (anti-CCP) samt påvisande av eventuella extraartikulära manifestationer. Underlag för att värdera den prognostiska nyttan av andra variabler som exempelvis vävnadstyper eller broskmarkörer saknas ännu och någon rekommendation om rutinmässig analys kan därför inte ges (12).

Inflammationsgraden kartläggs via anamnes (trötthet, viktnedgång, stelhet, rörelse- och

vilosmärta), graderat ledstatus och akutfasreaktion samt förekomst av sekundäranemi.

Extraartikulära manifestationer av RA kan utgöras av kärlinflammation (t.ex. hudvaskuliter och reumatoida noduli) eller serosit (t.ex. lung- eller hjärtsäcksinflammation). Amyloidos kan uppstå som följd av den kroniska inflammationen. Dessa är mycket ovanliga fynd vid debut av RA, men är däremot viktiga signaler för intensifierad behandling senare i sjukdomsförloppet.

#### **Kliniska krav för RA diagnos:**

Påvisande av artrit i flera leder, vanligen i form av polyartrit.

En symptomduration av minst sex veckor, vilket inte utesluter att man vid kortare duration ändå kan göra terapeutiska ställningstaganden om diagnosen misstänks.

Exklusion av alternativa diagnoser som reaktiv artrit, spondylartropati, psoriasisartrit, systemisk lupus erythematosus (SLE) eller akut virusbetingad polyartrit.

#### **Laboratoriediagnostik**

Reumatoidfaktor är en antikropp av IgG, IgM eller IgA klass riktad mot Fc- delen av IgG och därmed en autoantikropp. Reumatoidfaktoranalys har diagnostiskt värde och är av betydelse för prognosen men säger inget om sjukdomsaktivitet och behöver därför inte upprepas vid positivt utfall. Fynd av reumatoid faktor är inte specifik för RA utan förekommer vid en rad andra diagnoser, till exempel vissa infektionssjukdomar. Med stigande ålder förekommer också positivt test i flera procent av populationen utan samtidigt påvisbar sjukdom. Reumatoidfaktoranalysen har cirka 40-50% sensitivitet vid tidig RA (<1år) och specificiteten är cirka 90%.

Under de senaste åren har man hos patienter med tidig RA påvisat anti-CCP med hög specificitet, ca 98%, och med en sensitivitet på cirka 50%-60%. Bestämning av dessa antikroppar är ett mycket gott komplement till reumatoidfaktor.

Många olika analysmetoder för reumatoidfaktor används. Det är viktigt att den metod som används är validerad och regelbundet kalibreras med hjälp av den internationella WHO standarden. Genom att endast sända prov till ackrediterade immunologiska laboratorier är man garanterad att denna standardisering är inkluderad.

Röntgenologisk utredning för diagnos av RA bör omfatta röntgen av händer, handleder och framfötter. De tidigaste röntgenförändringarna vid RA uppstår i framfötterna. Eftersom tidig behandling är viktig är det därför praxis i Sverige att även inkludera fotröntgen, även om usurer i fotskelettet ej ingår i klassifikationskriterierna. Nyare avbildningstekniker, till exempel magnetkameraundersökning (MR), har ännu ingen plats i den rutinmässiga diagnostiska utredningen vid misstanke om RA.

#### **Biologisk förankring av begreppet inflammationskontroll**

RA är en inflammationssjukdom där den bakomliggande orsaken till inflammations uppkomst (etiologin) fortfarande är okänd, men där kunskapen snabbt ökar om de molekyllära

mekanismer som är verksamma i uppkomst och vidmakthållandet av inflammationen (patogenesen). I och med att sjukdomen har många manifestationer som inte nödvändigtvis har samma molekylära bakgrund, så är det logiskt att man måste använda sig av olika terapier för olika patienter, och att kombinationsbehandling ofta är den mest effektiva. Det är dock ännu inte möjligt att bestämma vilka molekylära reaktioner som är viktiga hos enskilda patienter, och därför är det enda sättet just nu att pröva sig fram med olika terapier, och att så snabbt som möjligt utvärdera effekten av en terapi innan man går vidare med nästa eller med kombinationer. .

Ansamlingen av inflammatoriska celler i leden, basen för den fortsatta inflammatoriska reaktionen, är beroende både av en invandring av celler i leden och av att de vita blodkropparna delar sig. Dessa kan i varierande utsträckning aktiveras till att producera en rad signalsubstanser som utövar olika funktioner såväl lokalt som systemiskt. Lokalt handlar det om svullnad och stelhet, om smärta och om destruktion av ben och brosk. Systemiskt handlar det bl.a. om uppkomst av trötthet, minskning av muskelmassan, osteopeni och anemi. Dessa symptom beror på den ökade frisättningen av s.k. proinflammatoriska cytokiner, bland vilka TNF (tumour necrosis factor), IL-1 (interleukin-1) och IL-6 (interleukin-6) tycks vara särskilt betydelsefulla. TNF har en reglerande roll (påverkar både IL-1 och IL-6), IL-1 har en särskilt viktig roll för uppkomst av leddestruktion och för uppkomst av trötthet mm, och IL-6 har en nyckelroll i stimulering av produktion av akutfasreaktanter (som CRP) från lever och för uppkomst av hög sänka. En annan klass av molekyler är prostaglandinerna som i första hand medverkar till svullnad, stelhet och smärta men som ej bidrar till leddestruktion och de allmänsymtom som är förknippade med högt CRP och hög sänka. Prostaglandiner produceras via olika syntesvägar, där prostaglandiner producerade i ett organ (t.ex. den inflammerade leden) produceras på ett något annat sätt än prostaglandiner producerade i andra organ (t.ex. magtarmkanalen).

Eftersom olika läkemedel har sin effekt på olika delar av inflammationsprocessen blir begreppet inflammationskontroll inte helt entydigt. Vad vi i denna text valt att benämna inflammationskontroll är kontroll av de mekanismer som är huvudansvariga för leddestruktion och systemmanifestationer av sjukdomen. De läkemedel som i första hand påverkar dessa delar av inflammationsprocessen är de som kan hämma de vita blodkropparnas delning och de som kan minska produktion och effekt av de proinflammatoriska cytokinerna. De medel som vi idag benämner "disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)" har alla på något sätt en sådan effekt. Det är från denna insikt som den biologiska basen för inflammationskontroll vuxit fram och som gör att man söker använda ett eller flera av dessa DMARDs för att så långt som möjligt hindra produktion eller effekt av de skadliga signalsubstanserna såväl lokalt som systemiskt. Den ökande insikten i dessa patofysiologiska mekanismer gör också att man idag bedömer det mycket viktigt att starta behandling med DMARDs tidigt i sjukdomsförloppet (innan de sjukdomsframkallande cellerna hunnit bli för många och sätta igång svärpåverkade onda cirklar) och att driva denna behandling oavsett om några destruktiva processer ännu påvisats. Ett sätt att idag följa effekten av sådan behandling är att utöver den kliniska bedömningen också följa akutfasreaktanter, såsom CRP och SR. Målet bör vara att åstadkomma en fullständig normalisering av dessa, något som ingår i bedömningen av vad som i fortsättningen kallas inflammationskontroll. En stor biologisk litteratur finns som tyder på att såväl lokal destruktion som systemiska manifestationer minskar om tidig och kontinuerlig inflammationskontroll åstadkommes. Flera nyligen publicerade kliniska rapporter styrker starkt dessa antaganden, och tillsammans finns således

en mycket stark dokumentation för insättande av tidig och aktiv behandling med DMARDs mot RA.

Introduktionen av selektiva blockerare av TNF, har introducerat en kraftigt förbättrad möjlighet att hämma både inflammation och destruktion hos många patienter som ej haft tillräcklig nytta av traditionella DMARDs i något av dessa avseenden. Det förefaller också som om TNF-blockad utövar sin effekt allra bäst i kombination med methotrexat. Behandling med hämmare av IL-1 skulle i princip förväntas vara lika effektiv mot RA, men det tillgängliga läkemedlet som hämmar IL-1 har i kliniska prövningar och i klinisk praxisuppföljning visats vara mindre effektivt än TNF-blockad.

Den viktiga del av behandlingen av RA, som innebär hämning av prostaglandinsyntesen, görs idag med hjälp av preparat som hämmar enzymet cyclooxygenas (Cox) med hjälp av s.k. Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs). Två varianter (Cox-1 och Cox-2) existerar av de enzym – cyclooxygenaser – som katalyserar bildningen av prostaglandiner. Alltmer specifika läkemedel har utvecklats, vilka har förmåga att in vivo enbart hämma det ena av dessa enzymer, i praktiken Cox-2. Eftersom Cox-1 och Cox-2 enzymerna har olika distribution och olika mekanismer för induktion kan selektiv hämning av Cox-2 i princip ha lika god effekt på de inflammationsorsakande prostaglandinerna i bl.a. leden som mer oselektiva prostaglandiner, och samtidigt undvika att hämma det cyclooxygenas som katalyserar bildande av bl.a. de prostaglandiner som kan hämma utveckling av magsår.

Glucocorticoider har en komplex funktion i inflammationen i och med att de å ena sidan hämmar proinflammatoriska och destruktionsframkallande signalmolekyler och å andra sidan bidrar till bl.a. minskad ben- och muskelmassa. Detta är en av förklaringarna till att bedömningen av glucocorticoidernas roll i RA- behandlingen inte är lätt och att nettoeffekten kan vara positiv hos vissa patienter och negativ hos andra. Det är alltså särskilt viktigt att vid behandling med glucocortikoider individualisera behandlingen, och noga analysera effekter av sjukdom och effekter av behandling med objektiva mått hos den enskilde patienten.



# Behandling – allmänna synpunkter

## Övergripande mål

### **Patientperspektivet**

Lindra smärta och trötthet samt förbättra funktion

Bibehålla eller förbättra livskvalitet och överlevnad

### **Medicinska perspektivet**

Bringa den inflammatoriska processen under effektiv och varaktig kontroll

Eliminera eller begränsa inflammationens konsekvenser

Förhindra leddestruktion

Förhindra utveckling av extra- artikulärt sjukdomsengagemang

Förhindra nedsatt fysisk kapacitet

Underlätta vardagliga aktiviteter

### **Samhällsperspektivet**

Minska mängd och svårighetsgrad av funktionshinder i befolkningen

Minska kostnader i sjukförsäkring och socialförsäkring

Bedriva en kostnadseffektiv vård

## Problemanalys och målformulering före val av terapi

### Problemanalys

För att optimalt kunna utnyttja tillgängliga behandlingsalternativ krävs en allsidig analys av patientens medicinska, funktionella och psykosociala situation. För denna analys krävs ofta medverkan av personer från flera yrkeskategorier varför man inom reumatologin arbetar i team (se nedan).

### Reumateamet

Ett reumateam består vanligen av läkare (reumatolog, handkirurg och ortoped), arbetsterapeut, kurator, sjukgymnast och sjuksköterska.

Läkaren har det överordnade ansvaret för diagnostik och utformande av behandlingsstrategi.

Tanken med teamet bygger på att helheten är mera än summan av delarna och förutsätter inte bara att ett antal professioner är representerade utan också på att samarbetsformerna är formaliserade. Teamets mål är gemensamt men de olika medlemmarna lägger tyngdpunkten i sina insatser på olika specialområden.

Reumatologen arbetar sålunda främst med att begränsa den inflammatoriska processen, reumakirurgen med rekonstruktion av leder, sjukgymnasten med att bibehålla ledrörlighet, muskelfunktion och kondition, arbetsterapeuten med att underlätta aktiviteterna i dagligt liv och kuratorn med att begränsa det personliga sociala handikapp som kan bli följderna av RA. Sjuksköterskan svarar för specifika omvårdnadsinsatser och är därutöver ofta teamets kontaktperson mot patienten och har en samordnande roll.

Teamet kan vid behov utökas med andra specialister, t.ex. dietist, fotterapeut, ortopedingenjör/-tekniker eller psykolog.

Före val av terapi samt vid varje kontrollbesök skall den inflammatoriska processen och dess konsekvenser noggrant värderas.

### Bedömning av inflammatorisk aktivitet

För bedömning av inflammatorisk intensitet och utbredning finns ingen enstaka variabel, varför man i den aktuella situationen får göra -en sammanvägning av flera variabler.

#### **Allmänna inflammationssymtom**

Trötthet, aptitlöshet och avmagring

#### **Ledinflammation**

Varaktigheten av morgonstelhet i engagerade leder.

Antal och fördelning av svullna leder.

Antal och fördelning av ömma leder.

Grad av ledsmärta.

### **Blodprov avspeglade inflammation**

Akutfasreaktionen är den bästa laboriemässiga spegeln för inflammation. Man bör använda CRP eller SR (sänkan)-.

### **Inflammationsindex**

Utvecklingen av sjukdomens aktivitet kan bäst följas genom ett index, som består av variabler som speglar olika aspekter av den inflammatoriska processen. Ett sådant index är DAS (Disease Activity Score), en kontinuerlig variabel sammansatt av antalet svullna och antalet ömma leder av sammanlagt 28 valda leder, patientens hälsoupplevelse angiven på en visuell analogskala (VAS skala) samt SR.  $DAS28 \leq 3,2$  = "låg" inflammatorisk aktivitet,  $DAS28 > 5,1$  = "hög" aktivitet och "måttlig" vid värden däremellan (15).

### **Bedömning av destruktionstendens**

#### **Leddestruktion**

Destruktion av lederna är en av de viktigaste och på sikt allvarligaste konsekvenserna av RA, och denna destruktion kan idag effektivt bromsas med lämplig farmakoterapi.

Destruktionsutvecklingen är till del beroende av intensiteten i inflammationsprocessen, men hos den enskilde patienten är relationen mellan inflammationsaktivitet och destruktionsutveckling svår att bedöma. Både klinisk undersökning och röntgenologisk undersökning (i första hand slätröntgen) är nödvändiga beståndsdelar i denna analys.

Förekomst och utbredning av svullna och ömma leder liksom av leddeformiteter bör anges på lämplig ledschablon, varigenom utvecklingen över tid kan överblickas (appendix 1a, 1b).

#### **Röntgenundersökning och andra avbildningstekniker**

*Röntgenundersökning* bör i princip begränsas till de situationer där man har anledning att förvänta sig information av betydelse för diagnos, behandling eller prognos.

Några vanliga indikationer för röntgenundersökning av rörelseorganen hos en patient med RA:

- ÿ Diagnostik- händer, handleder och framfötter (anterio- posteriora bilder)
- ÿ Bedömning av sjukdomens utbredning
- ÿ Bedömning av progress
- ÿ Preoperativ bedömning av berörd led
- ÿ Kontroll av protesopererad led
- ÿ Röntgen vid oklar smärtorsak, t.ex. misstanke om spontanfraktur
- ÿ Bedömning av instabiliteter i halskotpelaren, bl.a. inför ev. narkos

*Magnetkameraundersökning (MR)* är av stor betydelse i diagnostiken av mjukdelsförhållandena vid instabilitet i halsryggen. Vid misstanke om osteonekros och vid komplicerade och svårtolkade smärttillstånd i rörelseapparaten kan MR ge värdefull information.

*Skelettscintigrafi* kan bidra med diagnostisk information vid stressfrakturer och proteslossning/infektioner.

*Undersökning av bentäthet* med t.ex. DEXA- metodik är av värde vid bedömning av osteoporosutveckling.

*Ultraljud* har betydelse för diagnostik av förekomst av t.ex. Bakercysta i knävecklet samt vid artrit i höftled och axel,

## Bedömning av funktion

Funktionsförmågan följs lämpligen genom regelbunden registrering av HAQ, Health Assessment Questionnaire, som är ett självadministrerat frågeformulär, som avspeglar patientens möjlighet att klara det dagliga livets aktiviteter (16) (appendix 2). Bedömning av ADL-förmåga (Activities of Daily Living) och analys av smärta beskrivs närmare i rehabiliteringsavsnittet.

## Förekomst av extraartikulära manifestationer

Anamnes och status bör även inriktas på att identifiera systemmanifestationer som t.ex. episklerit, noduli, kärlninflammation och hjärtsäcksinflammation samt komplikationer till inflammation som amyloidos.

## Förekomst av andra samtidiga sjukdomar

Inför val av behandling bör man ta hänsyn till ev. samtidig annan sjukdom bl.a. eftersom de läkemedel som ges vid RA kan påverka andra organ. Hjärt-kärl sjukdom är ju den största enskilda orsaken till överdödlighet hos RA patienter och bör ha i minnet vid handläggning av alla patienter med RA. Också infektioner är vanligare hos patienter med RA än hos andra (dödligheten i infektioner är ökad med upp till 5 gånger). Amyloidos kan ge svåra njurproblem, och kan förekomma vid långvarig hög sjukdomsaktivitet, men har blivit mer ovanlig i och med bättre behandlingsmetoder. Slutligen finns, särskilt hos patienter med långvarig höginflammatorisk sjukdom, en ökad risk för malignt lymfom. Högre ålder medför dessutom bl.a. ökad risk för benskörhet, ögonproblem och försämrad hudkvalitet.

## Psykosocial situation

Inflammation och leddestruktion påverkar i större eller mindre omfattning individens psykosociala situation. Man bör vara informerad om patientens motivation och förväntningar inför val av ny terapi liksom om patientens psykiska förutsättningar att klara av olika behandlingsalternativ.

## Målformulering och behandlingsprogram

Problemanalysen lägger grunden för målformulering och behandlingsprogram.

Konkreta mål för behandlingen bör uppställas i samråd med patienten. Målen skall vara individuella och verklighetsanpassade. Målen skall dessutom vara mätbara.

Sedan målen formulerats skall möjliga behandlingsalternativ inventeras, varefter man fattar beslut om ett tidsbegränsat behandlingsprogram.

Effekten av behandlingen skall regelbundet utvärderas, helst inom ramen för ett strukturerat

uppföljningssystem, och behandlingsprogrammet vid behov revideras.

## Farmakologisk behandling

Även om orsaken till reumatoid artrit fortfarande är okänd har den ökade kunskapen om den reumatoida inflammationen medfört ökade möjligheter att påverka denna och därigenom minska dess skadeverkningar. Eftersom inflammationsdämpande behandling tidigt under sjukdomsförloppet ger den bästa sjukdomskontrollen är det angeläget att ta ställning till och starta sådan behandling så snart möjligt. Det är naturligtvis inte mindre viktigt att hos patienter som haft sin sjukdom under längre tid dämpa en uppblossande inflammation.

Förutom regelbundet ställningstagande till behov av inflammationskontroll skall ställning också tas till behov av funktionsträning och hjälpmedel. Detta beskrivs vidare under avsnittet reumatologisk rehabilitering. Det är viktigt att öka patientens kunskap om sjukdomen så att hon aktivt kan delta i beslut och behandling.

### Behandlingsmål

Det optimala målet med den farmakologiska behandlingen är att nå total inflammationsdämpning, alltså remission. Med detta menas avsaknad (eller nära nog avsaknad) av svullna och palpationsömma leder, normal SR och CRP samt mer eller mindre komplett uppbromsning av destruktionsutvecklingen mätt med röntgen.

Eftersom total remission ännu inte alltid är möjlig har man i såväl USA som Europa utvecklat kriterier för bedömning av den enskilde individens svar på inflammationsbehandlingen ("individuell respons"). De som utvecklats av det europeiska reumatologförbundet EULAR (17) rekommenderas eftersom de förutom individuell respons även ger information om aktuell inflammationsgrad. De är således ett stöd för behandlande läkare när det gäller effektbedömning och terapibeslut (18). Kriterierna är baserade på ovan nämnt (15) index, DAS (Disease Activity Score). Med hjälp av dessa kriterier kan effekten av terapin definieras som god, måttlig eller ingen.

### Behandling med sjukdomsmodifierande läkemedel (DMARDs)

#### Inledning

De läkemedel som förmår att minska inflammationen och på så sätt leda till en förändring av sjukdomsförloppet betecknas DMARDs (efter engelskans "Disease modifying antirheumatic drug"). För vidare definition av detta begrepp och av skillnaden mellan DMARDs och NSAIDs - se avsnittet "Biologisk förankring av begreppet inflammationskontroll" (sid x).

Behandling med DMARDs kräver god kännedom om balansen effekt - biverkningar, varför behandlingen måste handhas av läkare med goda kunskaper om dessa läkemedel. Patienten skall vara välinformerad om det aktuella läkemedlets effekter och möjliga biverkningar.

Utvecklingen av läkemedel inom gruppen DMARDs har under de senaste åren gått mycket snabbt och flera nya medel har tillkommit. Samtidigt har nya studier gett viktig ny kunskap kring användandet och effekten av de äldre läkemedlen ensamma eller i kombination. Detta har medfört att principerna för användningen av DMARDs är under snabb förändring, både i Sverige och internationellt. De riktlinjer för behandling som läggs fram i detta kapitel kommer därför med stor sannolikhet att kontinuerligt vara föremål för revision under de närmaste åren

framöver.

Tidig inflammationskontroll vid RA är angelägen, då cirka 70% av patienterna redan inom de första två till tre åren efter sjukdomens debut har radiologiskt påvisbara tecken på brosk och/eller bendestruktion (19,20,21). Därutöver föreligger en mycket påtaglig funktionsförlust redan inom de första åren efter sjukdomens debut hos betydande antal av patienterna (22). De olika DMARDs har varierande grad av sjukdomsmodifierande effekt, som i det korta perspektivet betyder minskad smärta och förbättrad ledfunktion. För många av dessa läkemedel har man dessutom kunnat visa att de bromsar den brosk- och bendestrukturen. Detta gäller såväl för de sedan länge etablerade medlen fr.a. metotrexat, natriumaurothiomalat och sulfasalazin som för det nyare läkemedlet leflunomid och i ännu högre grad för de nya TNF- blockerarna etanercept, infliximab och adalimumab. Även det IL-1 blockerande läkemedlet anakinra har förmåga att hindra leddestruktion.

Det står i dag klart att DMARDs, speciellt vid tidigt insatt behandling, förbättrar långtidsprognosen vad gäller röntgenprogress (23), grad av funktionshinder (24,25) och sannolikt förbättras också överlevnaden (26,27).

Som tidigare nämnts är förloppet vid RA mycket varierande, och terapival försvåras av våra begränsade möjligheter att i förväg förutse sjukdomens förlopp. Terapivalet påverkas också av en rad andra viktiga skillnader mellan patienter som t.ex. ålder, annan samtidig sjukdom och risk för behandlingskomplikationer. Detta innebär att de behandlingsschemata som här föreslås främst skall ses som exempel på de mest frekvent använda terapierna och deras positionering samtidigt som det måste göras klart att stora individuella variationer måste förekomma i behandlingen.

Behandlingen vid nydebuterad RA skiljer sig i princip inte på något påtagligt sätt från den vid mer etablerad RA förutsatt att sjukdomsaktiviteten är likartad. Däremot måste det nödvändigtvis bli så att behandlingsvalet för en patient, som haft en långvarig RA, kommer att påverkas av patientens tidigare terapierfarenheter.

Beslutsgrunden för val av DMARD utgöres således av en sammanvägning av en rad olika faktorer. De centrala, mest vägande faktorerna är den inflammatoriska processens styrka och utbredning (sjukdomsaktiviteten) och förekomst av prognostiskt ogynnsamma faktorer.

Ett antal markörer och kombinationer av markörer för ogynnsam sjukdomsutveckling har beskrivits. I princip tycks det vara så, att ju fler av dessa patienten har, desto större är risken för en ogynnsam prognos. Det finns dock fortfarande ännu ingen markör eller kombination av markörer som ger en 100%igt säker utsaga om prognosen i det enskilda fallet.

#### **De viktigaste prognosmarkörerna är följande**

- ÿ Tidigt förekommande röntgenförändringar talande för ben- broskdestruktion.
- ÿ Positivt reumatoidfaktortest.
- ÿ Positivt test för anti-CCP (56).
- ÿ Tidigt nedsatt ledfunktion.
- ÿ Kraftig akutfasreaktion.
- ÿ Extraartikulära sjukdomsmanifestationer.

## Monoterapi och kombinationsbehandling

DMARD kan ges som monoterapi eller i kombination med andra DMARDs.

Kombinationsbehandlingen baseras på möjligheten att två eller fler DMARDs samtidigt givna kan åstadkomma bättre effekt än monoterapi och möjligen medge att lägre doser kan användas för att minska toxicitet.

Kombinationsbehandling har under de senaste åren blivit alltmer väldokumenterad.

Kombinationerna har i flera studier såväl vid etablerad som nydebuterad RA visat sig vara mer effektiva än monoterapi. Samtidigt har biverkningsfrekvensen ej överstigit den vid monoterapi i de hittills presenterade kontrollerade studierna. Allt detta gör att kombinationsterapi nu får sägas ha erhållit en etablerad plats i terapin vid RA (28,29,30).



## Strategi för behandling av nydebuterad RA

### Lågaktiv och med avsaknad av prognostiskt ogynnsamma faktorer.

Auranofin, klorokinofosfat/hydroxyklorokin, metotrexat eller sulfasalazin. Preparatvalet styrs av klinisk bild och individuella patientfaktorer. Betr. metotrexat kan lågdos ofta vara tillräcklig.

### Vid medelhög och hög aktivitet eller om prognostiskt ogynnsamma faktorer

#### föreligger:

**I första steget** metotrexat 20 -25 mg/v po alternativt parenteralt. Vid kontraindikation för metotrexat kan sulfasalazin, leflunomid eller natriumaurothiomalat övervägas.

**I andra steget** kombinationsbehandling med metotrexat och sulfasalazin och helst även klorokinpreparat, alternativt metotrexat och cyklosporin A. Vid metotrexatintolerans kan kombinationen sulfasalazin och klorokinofosfat/hydroxyklorokin övervägas.

**I tredje steget** kombinationsbehandling med metotrexat och TNF- hämmare, ev. IL-1 hämmare. Vid metotrexatintolerans bör man i första hand överväga TNF- hämmare som monoterapi (etanercept eller adalimumab) eller i andra hand IL-1 hämmare som monoterapi.

Tredje steget kan övervägas direkt efter steg 1 om patienten bedöms ha snabbt progredierande sjukdom.

**Utvärdering:** Behandlingseffekten bör utvärderas efter 2-3 månader. Vid tillfredsställande kliniskt svar bör man fortsätta med given behandling, i annat fall trappa upp till nästa steg enligt ovan (**se i övrigt sidXX**).

**Lågdosprednisolon:** Utöver dessa olika DMARD alternativ kan kombination av DMARD med prednisolon i lågdos (5-7.5 mg prednisolon/d) övervägas.

### Etablerad RA:

I princip som vid nydebuterad RA, men hänsyn får tas till tidigare behandlingsförsök, vilket kan leda till att ovanstående schema får modifieras. Reevaluera tidigare behandlingsförsök.

## Aktuella DMARDs

### Konventionella

Auranofin  
Ciclosporin  
Hydroxyklorokin/klorokin  
Leflunomid  
Metotrexat  
Natriumaurothiomalat  
Sulfasalazin

### Biologiska

Adalimumab (TNF-blockare)  
Anakinra (IL1- blockare)  
Etanercept (TNF-blockare)  
Infliximab (TNF-blockare)

### Kort beskrivning av aktuella DMARDs

För mer utförlig dokumentation av de läkemedel som introducerades före 1999 (samtliga utom leflunomid och biologiska medel) hänvisas till beskrivningar från Läkemedelsverkets skrift "Treatment of Rheumatoid Arthritis" från 1999, med komplettering 2001 (38). Här ges endast en kort beskrivning av de aktuella läkemedlen

Av Svensk Reumatologisk Förening rekommenderade säkerhetskontroller för vanligen använda preparat finns beskrivna i [appendix 3](#).

### Antimalariapreparat (klorokin eller hydroxyklorokin)

Antimalariapreparat kan ha en dämpande effekt på inflammationen vid RA både som monoterapi och i kombination med andra behandlingar, särskilt metotrexat och/eller sulfasalazin. De har dock en begränsad effekt på utvecklingen av leddestruktion och bör därför användas som monoterapi enbart om man är rimligt säker på att patientens artritssjukdom är icke-destruktiv. Eftersom en sådan prognostisk bedömning är svår, bör således insättning också av antimalariamedel i första hand göras efter reumatologbedömning.

### Auranofin

Auranofin har en dokumenterad inflammationshämmande effekt, som dock anses tämligen svag jämfört med de flesta andra DMARDs. Anslagstiden till effekt är dessutom lång, effekten kan dröja upp till bortåt sex månader. Detta preparat kan dock vara lämpligt för äldre personer.

Vanliga biverkningar är lös avföring eller diarré, förändrad blodbild (leukopeni och trombocytopeni) samt hudutslag. Proteinuri kan inträffa.

### Ciclosporin

Denna substans har visats ha inflammationsdämpande effekt vid RA, mildrar kliniska

symtom och reducerar akutfasproteiner (utom SR). Tiden till effekt är ca 2-3 månader. Ciclosporin hämmar produktion av vissa signalsubstanser som produceras av aktiverade T-lymfocyter ( $\gamma$ -interferon och Il-2). Därför lämpar sig ciclosporin framförallt som kombinationsterapi, och dess plats har i praktiken kommit att bli i kombination med metotrexat och möjligen också i kombination med salazopyrin.

En klar olägenhet med ciclosporin är att det på ett dosberoende sätt interagerar med ett stort antal andra läkemedel (t.ex. kalciumblockerare, p-piller, erytromycin, klorokin, carbamazepin, fenytoin).

Biverkningar är tämligen vanliga, t.ex. förhöjt blodtryck, nedsatt njurfunktion, neurologiska symtom, gastrointestinala besvär, ökad behåring och förtjockning av tandkötet. Hematologiska biverkningar är dock mycket sällsynta.

Ciclosporin bör undvikas till patienter med bakteriella sjukdomar och elakartad tumörer.

### **Leflunomid**

Leflunomid som monoterapi har visats ha en likartad effekt som monoterapi med metotrexat eller sulfasalazine, men har en annan verkningsmekanism och en annan biverkningsprofil än dessa andra två läkemedel, vilket gör leflunomid till ett alternativ till metotrexat eller sulfasalazine både vid intolerans och vid bristande effekt av dessa läkemedel (se behandlingsschemat).

Biverkningar innefattar fr.a. leverpåverkan, ibland allvarlig, och illamående, men också påverkan på blodbildningen kan ses med minskad hematopoies såväl som leukopoies. Även högt blodtryck kan förekomma. Ett problem med läkemedlet är dess långa halveringstid, vilket gör att speciella procedurer måste användas för att eliminera läkemedlet vid allvarliga biverkningar.

### **Metotrexat**

Metotrexat har en starkt hämmande effekt på den inflammatoriska sjukdomsaktiviteten vid RA. Den initiala kliniska effekten kommer oftast tidigt, i regel redan efter 4-6 veckor.

Doseringen är enkel och toleransen för läkemedlet är god. Effekten är dosberoende och fullt utnyttjande av dosintervallet rekommenderas, dvs. dosen bör successivt ökas upp till 20-25 mg/vecka om inte remission erhålls vid lägre dos. Denna dos kan uppnås genom successiva höjningar av dosen under en tid av 4 veckor. Bibehållen effekt och god tolerans av medlet gör att fler patienter med metotrexat än med andra DMARDs har kvar sin medicinering efter många års behandling

Metotrexat kan vid t.ex. gastrointestinala biverkningar ges parenteralt. Folsyraprofylax reducerar frekvensen biverkningar från mag-tarmkanal, blod och lever och rekommenderas därför från terapistart för alla patienter som behandlas med metotrexat.

Hos patienter med nedsatt njurfunktion stiger serum- och vävnadskoncentrationerna av metotrexat medförande ökad risk för toxiska biverkningar.

De vanligaste biverkningarna vid metotrexatterapi är gastrointestinala och omfattar stomatit, anorexi, illamående, buksmärter och diarré. Hepatotoxicitet, definierad som stegring av transferaser, är vanligt förekommande medan utveckling av levercirrhos är sällsynt. Blodbiverkningar är mindre vanliga men kan förekomma, framför allt leukopeni, som snabbt

kan utvecklas till agranulocytos. Lungtoxicitet, en potentiellt livshotande komplikation, kan uppträda som akut pneumonit eller som progredierande lungfibros.

Värdering av metotrexateffekt, och därmed om ytterligare terapi krävs, bör normalt kunna göras 3 månader efter insättning av behandling.

### **Natriumaurothiomalat**

Guld i injektionsform, natriumaurothiomalat, har god inflammationskontrollerande effekt, som i regel blir påtaglig först efter flera månaders behandling. Under de första månaderna ordineras guldinjektioner varje vecka efter föregående laboratoriekontroll av hemoglobin, leukocyter och trombocyter och urin.

Hudbiverkningar, ibland med klåda och/eller eosinofili är vanliga. De förorsakar ofta temporärt terapiavbrott men behöver i regel inte föranleda permanent utsättande av läkemedlet.

Njurbiverkningar i form av proteinuri och hematuri och blodförändringar som trombocytopeni, leukopeni eller pancytopeni kan förekomma och medför nästan alltid utsättande av medlet.

### **Sulfasalazin**

Sulfasalazin minskar inflammatoriska symtom vid RA. Den kliniska effekten blir vanligen uppenbar inom 2-3 månader.

Doseringen är enkel och är normalt 2 g per dag givet vid 2 doseringstillfällen. Upptäppning till full dos görs normalt successivt inom 2 veckor.

Biverkningar är tämligen vanliga och leder ganska ofta till utsättande av läkemedlet. De vanligaste biverkningarna är magsmärtor och illamående samt hudsymtom med klåda och utslag. Någon gång uppträder allvarliga symtom från hud och slemhinnor. Hematologiska biverkningar som leukopeni är relativt vanliga och uppträder ofta tidigt i behandlingen. Någon gång kan en allvarlig agranulocytos utvecklas. Neurologiska symtom såsom huvudvärk och yrsel är vanliga i början av terapin. Hos män kan reversibel oligospermi förekomma. Illamåendendet kan minska efter några veckors medicinering, medan hudsymtom i form av utslag samt hematologiska biverkningar alltid skall leda till omedelbar utsättning av preparatet.

### **TNF- blockad**

I en rad kliniska studier har blockad av TNF antingen med monoklonala antikroppar (influximab eller adalimumab) eller med rekombinant TNF- receptor (etanercept) haft mycket god effekt hos patienter med RA som ej svarat tillfredsställande på optimal dos metotrexat. Sålunda har ca en tredjedel av dessa svårt sjuka patienter i kliniska prövningar förbättrats med minst 50% i uppmätta inflammatoriska variabler, en tredjedel har erfarit en relativt god förbättring, medan en tredjedel ej uppvisat positiva effekter. Erfarenhet av kombinationsbehandling med TNF- blockad (etanercept såväl som influximab) och metotrexat tyder på att kombinationsbehandling är mer effektiv än metotrexat ensamt. Ett antal studier visar att såväl *kombination* av TNF- blockad (influximab, adalimumab eller etanercept) med metotrexat som *monoterapi* med etanercept eller adalimumab ~~givet som monoterapi~~ har effekt på leddestruktion.

Biverkningarna av TNF- blockad på lång sikt är ännu ej kända, eftersom behandlingen ännu bara finns dokumenterad under de allra senaste åren. Den allvarligaste fastlagda biverkan är infektioner. En ökad mortalitet finns rapporterad vid etanerceptbehandling av patienter med sepsis, och ett antal fall av tuberkulos har rapporterats där TNF- blockad misstänkts ha bidragit till dess uppblossande. Försiktighet bör iakttas vid TNF- blockad av patienter med ökad infektionsbenägenhet. Vidare bör TNF- behandling temporärt avbrytas hos patienter som drabbas av svåra infektioner.

En ytterligare omdiskuterad möjlig risk, som dock ännu ej verifierats i humanstudier, är att TNF- blockad skulle kunna bidra till utveckling av andra autoimmuna sjukdomar som SLE eller demyeliniserande sjukdom.

Slutligen kan TNF- blockad förvärra hjärtinsufficiens varför patienter med manifest hjärtsvikt ej bör behandlas med dessa preparat.

### **IL-1 blockad**

Blockad av cytokinen IL-1 utgör en ytterligare möjlighet att reducera den inflammatoriska kaskaden vid RA.

Det preparat som f.n. finns registrerat är den rekombinanta IL-1 receptorantagonist med namn anakinra. Detta preparat blockerar partiellt effekten av IL-1 och har visats ha signifikant positiva effekter på såväl sjukdomsaktivitet som utveckling av leddestruktion vid RA. Även om formella kontrollerade jämförande studier med TNF-blockad behandling ännu ej finns redovisade, så tyder tillgängliga data på att anakinra är mindre effektivt än TNF-blockad mot såväl sjukdomsaktivitet som mot leddestruktion. Preparaten är därmed främst indicerat när såväl konventionella DMARDs (i första hand metotrexat) och tillgängliga TNF-blockerare visats ha otillräcklig effekt eller inte tolererats. Kombination mellan anakinra och TNF-blockad rekommenderas ej eftersom en starkt ökad infektionsrisk iakttagits i preliminära studier.

### **Särskilda anvisningar för behandling med TNF- blockad**

Behandling med TNF- blockad är en ny form av behandling vid RA, där "biologiska" läkemedel för första gången används i större skala för att selektivt interferera med en i patogenesen väl definierad signalmolekyl, TNF- $\alpha$ . Detta har medfört att registrering i Europa och annorstädes görs på en relativt begränsad dokumentation, och att erfarenheter från långtidsbehandling är begränsade. Därutöver gäller att behandlingen ges parenteralt, antingen i form av subkutana injektioner (etanercept eller adalimumab) eller i form av intravenösa infusioner (infliximab). Detta innebär att en rad rutiner måste upprättas för att antingen utbilda patienter att behandla sig med etanercept eller adalimumab, eller för att möjliggöra regelbundna infusionsbehandlingar vid reumatologiska enheter.

En noggrann uppföljning både vad gäller effekter och bieffekter och förskrivningsmönster är mycket motiverad i samband med behandling med TNF- blockerande läkemedel. I syfte att uppnå detta har i samarbete med Läkemedelsverket och Svensk Reumatologisk Förening ett uppföljningssystem etablerats. Uppföljningen inkluderar ett strukturerat program för värdering av sjukdomsaktivitet (inkluderande antal svullna och antal ömma leder, funktionshinder, grad av smärta, patientens och läkarens globala bedömning av sjukdomsaktivitet samt akutfasreaktion) samt bieffekter (enligt Läkemedelsverkets

standardiserade protokoll). Information om rapporterade biverkningar avseende de nya läkemedlen publiceras fortlöpande i "Information från Läke-medelsverket" samt på Läke-medelsverkets hemsida

## **Kortisonbehandling (57,58)**

Glukocorticoider (GC) har en dosberoende inflammationshämmande effekt. Det finns i dag studier som tyder på att GC dessutom kan hämma ben/broskdestruktionen hos patienter med RA men ytterligare undersökningar krävs för att säkerställa detta. (REF)

Till en del patienter med extraartikulära manifestationer (sid. x) används så kallad högdosbehandling,  $\geq 1$  mg/kg prednisolonekvivalent per dygn, medan lågdosbehandling,  $\leq 7,5$  mg per dygn, används för att minska inflammatoriska allmänsymtom och ledinflammation.

### **Användningsområden**

#### **Peroral behandling**

Behandling med lågdos GC, i regel  $\leq 7,5$  mg prednisolon/dag, kan vara indicerad hos RA patienter, hos vilka de inflammatoriska symtomen, såväl avseende allmäntillstånd som ledfunktion, inte låter sig kontrolleras med NSAIDs och/eller DMARDs. Ibland blir detta även aktuellt i avvaktan på att effekten av DMARDs inträder, s.k. överbryggande GC behandling.

#### **Intraartikulär behandling**

Intraartikulär injektion av GC ger en snabb reduktion av inflammationen i given led med minskad smärta, svullnad och förbättrad funktion och är ett värdefullt komplement till annan behandling. Effektdurationen beror på preparatets löslighet. Det minst lösliga preparatet, triamcinolonhexacetonid, kan minska inflammationen i flera månader. Effekten ökar om den injicerade vikt bärande leden vilar 24 timmar efter injektion. Nuvarande rekommendation är att man inte bör injicera en vikt bärande led mer än fyra gånger per år. Om tätare injektionsintervall behövs bör ändring av DMARD-behandlingen övervägas.

#### **Att uppmärksamma vid ledinjektioner:**

Det tillkommer varje läkare med ansvar för en patient med RA att beakta indikationen för lokal kortisoninjektion och tillse att patienten vid behov får tillgång till denna behandlingsform. Om behandlande läkare själv inte har tillräcklig kunskap i injektionsteknik bör patienten utan onödigt dröjsmål få injektionen utförd vid respektive specialistenhet.

#### **Pulsbehandling**

Intravenös eller intramuskulär injektion av metylprednisolon ger en kortvarig inflammationsdämpning och kan användas i vissa fall av aktiv RA. Som överbryggande behandling har detta preparat visat sig förbättra effekten och minska biverkningarna av intramuskulärt givet guld.

### **Biverkningar**

Risken för biverkningar av GC beror på dagsdos, kumulativ dos och behandlingens längd. Det finns emellertid även en individuell känslighet. Lågdosbehandling given under flera år ger en

ökad risk för osteoporos, frakturer, infektioner och katarakt. Framförallt är det effekten på skelettet som för många patienter leder till ökad sjuklighet. Detta faktum måste särskilt beaktas om GC behandling övervägs. Denna höga biverkningsrisk motiverar en fortsatt återhållsamhet mot GC användning.

### **Behandlingsrekommendation för kortisonterapi.**

Uppsätt mål för behandlingen.

Använd preparat med liten mineralokortikoid effekt och kort halveringstid, förslagsvis prednisolon.

Ge hela dygnsdosen på morgonen för att minska risken för hämning av hypothalamus-hypofys- binjurebark axeln.

Bestäm tidpunkten för när effekten skall utvärderas.

Ta ställning till osteoporosprofylax.

### **Behandling med icke steroidhaltiga antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs)**

Acetylsalicylsyra är det ursprungliga läkemedlet inom en grupp av läkemedel som hämmar cyclooxygenas (Cox) 1 och 2, enzymer i arakidonsyremetabolismen. Tidigare NSAIDs hämmar såväl Cox-1 som Cox-2, men under de senaste åren har selektiva Cox-2- hämmare (coxiber) registrerats. Det aktuella kunskapsläget om coxiber finns sammanfattade i två rapporter, en SBU rapport (59) och en remissversion från Socialstyrelsen (60).

NSAIDs har alla antiinflammatorisk, analgetisk och antipyretisk effekt, som förklaras av hämning av cyclooxygenas. Full antiinflammatorisk effekt uppnås vanligen först inom 1-3 veckor medan den analgetiska kommer snabbare och redan vid en lägre dos.

Det är klart visat att NSAID vid RA påverkar smärta, patientens allmänna befinnande och ledömhet. Sjukdomsaktivitet mätt med laboratorievariabler påverkas dock ej av dessa medel.

Sannolikt varierar halterna av Cox-2 individuellt beroende på enzyminduktion, varför det farmakodynamiska svaret på en given dos varierar. De olika NSAIDs skiljer sig åt med avseende på kemisk struktur, halveringstid och grad av prostaglandinhämning. I kliniska studier har ej kunnat påvisas säkerställda effektskillnader mellan olika NSAIDs. I klinisk praxis är valet av NSAID för den individuella patienten empiriskt. Variabiliteten i individuellt svar är tydlig. Vid terapivikt med ett preparat ur en grupp av NSAIDs kan ett annat preparat väljas ur en annan grupp. Även beredningsformerna skiljer preparaten åt. Läkemedel med lång halveringstid behöver bara administreras en gång per dygn, men det tar längre tid att uppnå optimalt kliniskt svar med dem. Effekten kan sällan ökas genom att höja dosen men däremot ökar biverkningarna.

Smärtan och stelheten hos RA patienter har ofta dygnsvariationer, till vilka intaget av NSAIDs skall anpassas. För att åtgärda morgonstelhet lämpar sig som kvällsmedicinering långverkande preparat eller NSAIDs med långsam frisättning. Alternativt kan stolpiller användas.



Frekvensen biverkningar är hög vid behandling med NSAIDs. Gastrointestinala biverkningar som dyspepsi och gastrit är särskilt vanliga vid de preparat som hämmar både Cox-1 och Cox-2. Även ulcus med blödning och perforation förekommer, företrädesvis hos äldre patienter. När det gäller biverkningar framträder tydliga skillnader mellan olika NSAIDs. Ökad risk för gastrointestinala biverkningar föreligger speciellt vid behandling med höga doser. Denna risk är sannolikt större för läkemedel med lång halveringstid. NSAID i kombination med läkemedel, som skyddar slemhinnorna (misoprostol, protonpumpshämmare eller dubbel dos H2 antagonist) förebygger uppkomsten av ventrikel- och duodenalsår (39). De nya Cox-2- hämmarna ger avsevärt lägre frekvens av endoskopiskt verifierade ulcus medan ospecifika gastrointestinala symptom förekommer som vid äldre NSAIDs (40,41). Vid dessa jämförande studier har de nya Cox-2 hämmarna jämförts med de doser av NSAID, som används vid RA, som ligger i de högre doseringsintervallen (40, 41). Vid tillägg av lågdos acetylsalicylsyra är ulcusfrekvensen lika stor vid behandling med Cox-2-hämmare som vid behandling med äldre NSAIDs (40, 41).

De långsiktiga riskerna vid behandling med Cox-2-hämmare är ännu ofullständigt dokumenterade. I jämförande studier av patienter som behandlas med Cox-2 hämmare eller traditionella NSAIDs, utan lågdos ASA, har framkommit en ökad frekvens av kardiovaskulär händelse och tromboembolism hos patienter som får Cox-2 hämmare. De bakomliggande orsakerna till dessa fynd är ännu oklara.

NSAIDs kan tillföras som "prodrug", vilken efter intag omvandlas till aktiv substans för att senare inaktiveras i njuren och därmed reducera den risk för njurbiverkningar som finns vid NSAID behandling. (42).

Andra viktiga biverkningar av NSAIDs är utlösande av "salicylastma", och vätskeretention hos patienter med ödembenägenhet.

## **Behandling av svårare extraartikulära manifestationer**

Som ovan nämnts (se sid x) kan extraartikulärt engagemang förekomma vid RA.

Serosit förekommer framför allt i pleura och perikard och förekommer i någon procent av patienter med RA och kan oftast med framgång behandlas med glukocorticoider i högdos. Recidiverande fall kan kräva cytostatikabehandling.

Reumatoid vaskulit kan bl.a. manifestera sig som kutana sår (ofta pretibila, djupa, med nekrotiska partier och utstansade kanter), mononeuritis multiplex (vaskuliter som drabbar vasa nervorum), sklerit, kärlkatastrof i CNS, magtarmkanal, hjärta eller lungor. Serologiskt ses nästan alltid seropositivitet och ofta tecken på komplementkonsumtion. Behandling av RA vaskuliter bör påbörjas prompt (gärna innan utredning är avslutad) och vara aggressiv. Huvudläkemedel vid nekrotiserande RA vaskuliter är alkylerande cytostatika, främst cyklofosamid. Det ges oftast i intermittenta infusioner och har inneburit klart förbättrad prognos avseende överlevnad.

Interstitiell lungsjukdom (alveolit) vid RA liknar kliniskt den idiopatiska formen, är ett allvarligt tillstånd med risk för utveckling av lungfibros. Tillståndet är svårbehandlat och kräver ofta alkylerande cytostatika.

I västvärlden är RA den vanligaste orsaken till AA (sekundär) amyloidos. Incidensen vid RA synes dock vara i avtagande, möjligen beroende på förbättrad antiinflammatorisk behandling.

Njuramyloidos vid RA är dock ett allvarligt tillstånd. Återkommande proteinuri utan känd orsak bör föranleda biopsi (njur- alt. fettvävsbiopsi) för att utesluta amyloiddepositioner i blodkärlsväggar. Effektiv suppression av akutfasreaktionen minskar effektivt depositionen av AA protein och åstadkommes genom intensiv antiinflammatorisk behandling

## Smärtanalys och smärtbehandling

Smärta är hos många RA patienter ett stort problem. Smärtan kan dels vara av akut karaktär som vid aktiv inflammation eller nervkompression, dels av kronisk karaktär som vid felställningar och leddestruktioner.

Smärta indelas patogenetiskt i nociceptiv, neurogen, psykogen och idiopatisk smärta. Hos patienter med RA är den nociceptiva smärtan dominerande.

Den neurogena smärtan kan utlösas av prolifererande synovialvävnad med kompression av nerver, nervrötter och/eller nervbanor som följd såsom vid atlanto-axial subluxation eller kompression av perifera nerver, vanligen nervus medianus (karpaltunnelsyndrom) eller nervus tibialis posterior (tarsaltunnelsyndrom). Dessa tillstånd kan åtgärdas med kortisoninjektioner lokalt, stabiliserande åtgärder eller dekomprimerande kirurgiska ingrepp.

Vaskulit i vasa nervorum kan leda till smärtsam senso-motorisk polyneuropati alternativt mononeurit, där behandling av vaskuliten är primär och smärtbehandling symtomatisk.

Psykosociala faktorer har betydelse för upplevelsen av smärta, varför den rapporterade smärtan hos patienter med RA inte alltid motsvarar de funktionella förändringarna, sjukdomens aktivitet och svårighetsgrad. Depression och ångest kan ingå i smärtupplevelsen. I sådana situationer kan insatser krävas av hela teamet och ev. även av psykiater eller psykolog.

I avsnittet om rehabilitering **sid. x**, beskrivs vikten av ingående smärtanalys och berörs behandlingen av smärta med icke farmakologiska metoder.

## Farmakologisk behandling

### Grupper av smärtstillande medel

#### 1. Perifert verkande analgetika

NSAIDs

Paracetamol

#### 2. Centralt verkande analgetika

Mild till måttlig smärta: Tramadol, kodein, dextropropoxifen

Måttlig till svår smärta: Morfin, oxykodon m.fl.

#### 3. Övriga

Antiepileptika

## Antidepressiva

### *Perifert verkande analgetika*

NSAIDs är de mest använda medlen vid smärtbehandling av patienter med RA och har tidigare presenterats på **sid x**.

Paracetamol är ett rent analgetikum, som sannolikt saknar lokal effekt på cyclooxygenas 1 och 2. Den analgetiska effekten är jämförbar med den man uppnår med NSAIDs utan NSAIDs biverkningar i terapeutiska doser.

### *Centralt verkande analgetika*

Vid svår nociceptiv smärta kan kompletterande medikamentell terapi vara aktuell, helst under begränsad tid. Opiater bör då ges i långsamt frisättande form och ej i injektionsform. Centralt verkande analgetika som dextropropoxifen användes ofta, gärna i kombination med ett perifert verkande medel som paracetamol, dock bör andingsdepression i samband med alkoholförtäring varnas för.

Under de senaste åren har lanserats opioider med förmodat mindre risk för svåra biverkningar och beroendeutveckling, t.ex. tramadol.

### *Övriga*

Antiepileptika som ex. gabapentin har god dokumenterad effekt på neurogen smärta. Vidare kan tricykliska antidepressiva (t.ex. amitriptylin) vara värdefulla vid kronisk smärtbehandling. Den analgetiska effekten synes vara oberoende av den antidepressiva och uppkommer snabbare och vid lägre koncentrationer än vid behandling av depression. Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) effekt på kronisk smärta är mindre väl dokumenterad (43,44).

## **Sammanfattning av smärtproblem hos patienter med RA**

Utred smärtans ursprung - nociceptiv, neurogen och/eller psykogen.

Bedöm smärtans karaktär - akut inflammatorisk och/eller kronisk destruktiv.

Betrakta smärtan som ett centralt sjukdomsproblem och åtgärda den efter sin natur, intensitet och utbredning.

## **Osteoporos**

Patienter med RA har en ökad risk för såväl lokaliserad som generaliserad osteoporos. Den lokaliserade lednära osteoporosen, som är den dominerande tidigt i sjukdomsförloppet, anses orsakad av den lokala inflammationen och dess frisättning av cytokiner, som medför benresorption, medan den generaliserade osteoporosen, som påverkar både kortikalt och trabekulärt ben, har multifaktoriell genes.

## **Bidragande faktorer till osteoporos vid RA:**

Inflammation  
Immobilisering  
Malnutrition  
Kortisonbehandling  
Kvinnligt kön

Vid ställningstagande till utredning och behandling av osteoporos vid RA måste hänsyn tas till sjukdomens inflammatoriska aktivitet, sjukdomsduration, fysisk aktivitet, kostvanor och läkemedelsbehandling förutom till kvinnans östrogenproduktion. P.g.a. den ökade osteoporosrisken vid RA måste särskild uppmärksamhet också riktas mot andra kända riskfaktorer t.ex. rökning.

RA-patienter bör utredas med frågeställningen osteoporos om resultatet påverkar val av behandling, t.ex. inför ev. insättande av kortison. Dessutom skall man som framgått ovan hos patienter med hög inflammatorisk aktivitet överväga risken för osteoporos. Osteoporosutredningen omfattar förutom anamnes, bentäthetsmätning och ibland ryggröntgen - den senare för att verifiera redan inträffade kotfrakturer.

### Behandling av påvisad osteoporos

För samtliga patienter rekommenderas basbehandling med D-vitamin, 400-800 E/dygn, samt kalcium, 500-1000 mg/dygn. Därutöver bör specifika läkemedel övervägas, i första hand bisfosfonater, enligt information från SBU rapport nr 165 (61)

### Osteoporosprofylax:

Information om vad patienten själv kan bidra med i förebyggande syfte, t.ex. allsidig kost, daglig motion samt rökstopp.

Vid behandling med glukocorticoider skall kalcium, 1000 mg/dygn, helst som kvällsdos, samt D-vitamin, 400-800 E/dygn insättas. För ställningstagande till bisfosfonater bör DEXA utföras.

Under hela sjukdomsförloppet skall den antiinflammatoriska behandlingen bedrivas så aktivt som möjligt samt den fysiska aktiviteten stimuleras.

### Effektutvärdering och biverkningskontroll

Efter insatt behandling skall patienten ha regelbunden uppföljning av läkare och i många fall även av övriga delar av reumateamet. Intervallerna för dessa besök skall vara individuellt satta med målet att nå remission. Detta innebär att besöksintervallen ej bör överstiga 2-3 månader förrän remission har uppnåtts (62). Vidare påverkas besöksintervallen av sjukdomens svårighetsgrad, förekomst av extraartikulära manifestationer, samtidig annan sjukdom och patientens livssituation. I samband med insättande av DMARD skall klart definieras vem/vilka som har ansvar för effektutvärdering och biverkningskontroll.

### Syften med uppföljning av insatt läkemedelsbehandling:

att utvärdera om mål för inflammationskontroll och funktion nåtts,  
att vidta erforderliga terapiändringar,  
att upptäcka extraartikulära komplikationer samt  
att upptäcka biverkningar av givet läkemedel.

Effekten av insatta läkemedel kan i det individuella fallet ej med säkerhet förutses. Därför måste dosjustering, preparatbyte eller kombinationsbehandling övervägas om initialt uppsatta behandlingsmål ej uppnåtts inom det aktuella preparatets anslagstid. Härav följer att återbesökstiderna för effektutvärdering skall vara individuellt anpassade. Vid god behandlingseffekt bör lägsta effektiva underhållsdos användas.

En svårighet med sjukdomsmodifierande läkemedel är deras toxicitet, vilket kan leda till biverkningar från olika organsystem. Blod-, lever- och urinprover, beroende på vilket preparat som används, måste regelbundet kontrolleras så länge behandlingen pågår, vilket vanligen är under många år.

Av Svensk Reumatologisk Förening rekommenderade minimikontroller för vanligen använda preparat finns beskrivna i [appendix 4](#).

För information till patienten om läkemedlens effekter och biverkningar, interaktioner, dosering och kontrollkrav (laboratorieprover, blodtrycksmätning, ögonundersökning m.m.) har sjuksköterskan en viktig funktion vid de reumatologiska enheterna. Ofta har sjuksköterskan på delegation även ansvar för uppföljning av läkemedelskontrollerna med bedömning av laborativärden och ställningstagande till fortsatt behandling med aktuellt läkemedel.

# Reumakirurgi

När farmakologisk och ortopedteknisk behandling inte är tillräckligt erbjuder reumakirurgin i många fall möjligheter till snabbt förbättrad funktionsförmåga och smärtlindring.

Reumakirurgin har nyligen fått en utförlig belysning i en rapport från SBU (45).

Reumakirurger (reumatologiskt inriktade ortopeder och handkirurger) förfogar över ett stort antal behandlingsmöjligheter, som har stor betydelse för att uppnå adekvat smärtlindring och funktionsförbättring.

Pre- och postoperativ information och träning av arbetsterapeut och sjukgymnast är viktig för optimalt resultat av reumakirurgi.

## Indikationer och reumakirurgiska åtgärder

Några vanliga *indikationer* för reumakirurgi:

- Smärtlindring
- Funktionsförbättring
- Prevention av funktionsförluster
- Kosmetik i särskilda fall

Exempel på vanliga reumakirurgiska *åtgärder* är följande:

### Artroplastik

- Artrodes
- Synovektomi (artrosynovektomi och tenosynovektomi)
- Nervdekompression
- Senplastik

### Halsrygg

Instabilitet och/eller felställning mellan halskotor är vanligt förekommande. Svår smärta och/eller kliniska tecken på ryggmärgspåverkan är allmänt accepterade indikationer för kirurgi. Vid avancerad RA finns ett samband mellan röntgenfynd och neurologiska symtom och dessa patienter bör regelbundet kontrolleras röntgenologiskt och kliniskt. Även om ryggmärg och nervrötter sällan påverkas, är det viktigt att kirurgiskt stabilisera övre halskotpelaren och/eller dekomprimera ryggmärgen hos patienter med trånga förhållanden innan de företer tecken på neurologisk påverkan. Steloperation i övre halskotpelaren är en säker och effektiv metod att minska smärta och risken för ryggmärgsskada och medför liten risk för allvarliga komplikationer.

## **Skuldra**

Artriter i en eller flera av skuldrans leder är vanliga men går ofta obemärkta pga. kompensatoriskt ökad rörlighet i övriga i skuldran ingående leder. Synovektomi i axelleden har goda chanser att ge smärtlindring och förbättrad rörlighet om den utförs innan leddestruktionen gått för långt. Avlägsnande av ytterändan på nyckelbenet är ett litet ingrepp och kan möjligen ersätta proteskirurgi hos patienter med bibehållen form på humerushuvudet och visst bevarande av ledbrosket i axelleden. Resultaten av proteskirurgi är framför allt avseende smärtlindring mycket goda och förbättras i takt med att ingreppen blir vanligare och med att protesurvalet blir större. Effekten på rörligheten bestäms emellertid mer av mjukdelarnas kondition än av protestypen.

## **Armbåge**

Artrit i armbågen är vanlig men reumatisk armbågsdestruktion utvecklas långsamt. Synovektomi görs som regel tidigt, medan proteskirurgi sällan blir aktuell förrän det föreligger såväl brosk- som benförluster. Synovektomi kan ge långvarig smärtlindring och oftast liten förbättring av böjformågan. Efter synovektomi sker inga betydande benförluster och därmed försvåras inte nämnvärt en senare protesoperation. Proteskirurgi leder till smärtfrihet hos 90 procent av patienterna, men har fortfarande en tämligen hög revisionsrisk på grund av infektion, fraktur eller mekaniska problem. Kirurgen är liksom den postoperativa rehabiliteringen krävande och bör därför centraliseras.

## **Handled**

Handleden är mycket ofta symtomgivande vid RA. Smärta och felställningar påverkar hela handens funktion och predisponerar för snedställning av fingrarna. Förebyggande operationer med synovektomi, ledstabilisering och avlägsnande av armbågsbenets nedre ända kan både minska smärtorna, korrigera felställning och motverka ruptur av handens senor. Om den reumatiska sjukdomen förstört handleden är total eller partiell steloperation en väl användbar metod att uppnå stabilisering och smärtlindring. Någon användbar protes för handleden som erbjuder pålitliga och goda långtidsresultat finns för närvarande inte.

## **Hand**

Typiska felställningar i fingrarna vid RA kan tillsammans med smärtor och nedsatt rörlighet allvarligt försämra handens funktion. Målet med handkirurgisk behandling är att åstadkomma smärtlindring, motverka försämring, förbättra funktionen och att erhålla god kosmetik. Mjukdelsoperationer kan i många fall förbättra handfunktionen och motverka försämring. Om lederna är mer eller mindre förstörda av den reumatiska processen kan steloperation vara lämplig behandling i vissa leder, medan artroplastik är lämpligaste operationsmetoden i andra leder.

## **Höftled**

Höftledsartrit kan debutera när som helst under kroniskt inflammatoriska sjukdomars förlopp. Man kan förvänta sig goda resultat av cementserad höftprotes utförd med modern teknik. Reumatikerns ofta unga ålder vid operationstillfället innebär emellertid risk för slitage och lossning av protesens. Slitageproblemet kan troligen minskas genom användande av mindre och mer högkvalitativa proteser. Infektionsproblemet kan kontrolleras med god kirurgisk

teknik, antibiotikaproylax och behandling av potentiella infektionshärdar såsom fot- och bensår.

## **Knäled**

Angrepp av RA är dubbelt så vanligt i knäleden som i höftleden. Synovektomi ger som regel god effekt på smärta, svullnad och rörlighet och kan med fördel göras artroskopiskt.

Ytersättningsproteser- tillsammans med moderna instrument och korrekt mjukdelshantering eliminerar nästan helt behovet av större kopplade proteser. Rehabiliteringen är som regel långdragen men okomplicerad. Artroplastik med trekammarprotes har mycket låg lossningsfrekvens och den totala kumulativa revisionsrisken är 10 procent efter 10 år.

Knäproteser modifieras ofta, varför modeller som rapporterats med rimlig uppföljningstid sällan finns kvar på marknaden.

## **Fotled**

Inflammatoriska ledförändringar i fotled och fot är en mycket vanlig förklaring till gångsvårigheter hos reumatiker, och icke korrigerade felställningar i fotled och fot kan äventyra vinsterna av höft- och knäkirurgi. Artrit i fotleden förekommer sällan isolerad, utan följer oftast efter artrit i bakfot och mellanfot. Steloperation i fotleden kräver noggrann kirurgisk teknik samt långvarig postoperativ -gipsbehandling, och medför också en risk för ett påskyndande av symtomgivande artrit i mera distala leder i foten. Artroplastik med protes kan vara ett alternativ hos reumatiker med flerledsengagemang, men risken för proteslossning är betydande, och revision av lös protes är tekniskt äventyrlig.

## **Fot**

Anpassade skor och ortoser kan eliminera behovet av kirurgi. Steloperationer i mellanfoten ger hög frekvens smärtfrihet och kan verka preventivt mot utveckling av slutstadiet av den destruerade reumatiska plattfoten. Framfotskirugi i form av resektion av tårnas grundleder är det vanligaste fotingreppet, men effekterna avseende fotens belastningsförhållanden är ofullständigt kartlagda. För att nå tillfredsställande resultat av fotkirugi krävs en subspecialisering och ett specialintresse hos reumaortopederna som motsvarar handkirurgens specialinriktning mot reumahanden.

## **När bör reumakirurg konsulteras?**

Vid smärta och/eller nedsatt funktion till följd av progredierande leddestruktion, speciellt om stora leder eller fötter är engagerade.

Vid misstanke om spontanfraktur (vanlig hos reumatiker), nervkompression eller senruptur, hotande eller manifest.

Vid lokala smärtproblem, som ej tillfredsställande avhjälpes efter icke operativ behandling.

Vid smärtor och funktionsproblem i nacken, särskilt vid instabilitet.

Vid långvarig (3-6 månader) symtomgivande synovit, som inte svarat på medicinsk behandling.



## Samarbetsformer med reumakirurg

1. Regelbundna reumakirurgkonferenser för patienter i behov av kirurgisk åtgärd, där reumakirurgen undersöker och bedömer patienten tillsammans med reumatolog och arbetsterapeut/sjukgymnast. Ett optimalt beslutsunderlag kräver att patienten noga informeras om det föreslagna ingreppets natur och omfattning samt bereds tid och möjlighet att få diskutera dess tänkbara för- och nackdelar.
2. Formaliserad remissväg från patientansvarig läkare till upptagningsområdets ortopediska klinik och handkirurgiska enhet. Här bör viss bestämd ortoped/handkirurg ansvara för kontakten. Detta alternativ bör endast förekomma i avvaktan på att verksamhet kan arrangeras enligt punkt 1 ovan.

### Inför operation

När ett reumakirurgiskt ingrepp har beslutats skall det för att få önskad effekt utföras så snart som möjligt. Inför operationen skall ställning tas till ev. ändring av läkemedelsbehandlingen, eftersom flera läkemedel kan påverka blödningsbenägenhet, infektionsrisk och sårhäkning (Se appendix 4, som visar hur man tacklar detta problem vid Danderyds sjukhus i Stockholm).

Röntgen av halsrygg skall utföras före ingrepp som kan medföra narkos för bedömning av ev. instabilitet i halskotpelaren.

### Postoperativ behandling

Postoperativ rehabilitering är hos RA patienten ofta mer komplex än hos andra pga. multipelt ledengagemang. Rehabiliteringen bör för dessa patienter därför ske på rehabiliteringsenheter med kunskap om reumatiska sjukdomar.

# Reumatologisk rehabilitering

## Definition och avgränsning av ansvar

RA är en inflammatorisk sjukdom, stadigt progredierande eller förlöpande med perioder av exacerbation och remission. Periodernas längd är varierande och i regel omöjliga att förutse.

Det finns inga möjligheter att i den enskilda kliniska situationen avgöra om ledsjukdomen är utläkt eller ej. Den inflammatoriska aktiviteten kan blossa upp efter lång tids lugn. Den destruktiva processen kan fortskrida trots sparsamma inflammationssymtom. Detta medför att en patient med RA måste följas för all framtid med hänsyn till inflammationsgrad och destruktionsförlopp. Specifikt för den reumatologiska rehabiliteringen blir därför också den hänsyn som måste tas till den föränderliga inflammatoriska processen och den ständigt pågående ben- och broskdestruktionen.

Rehabilitering av patienter med RA kan därför inte frigöras från sjukdomsbehandlingen utan måste integreras med denna och fortlöpande anpassas till den reumatiska sjukdomens medicinska tillstånd.

## Mål för rehabilitering

Rehabiliteringsarbetets mål är att undvika, begränsa eller eliminera funktionshinder genom att återställa den kapacitet som individen behöver för att så långt möjligt kunna leva sitt liv på det sätt han/hon önskar.

För att nå dessa mål krävs som tidigare nämnts ett reumatologiskt skolat team (se sid XX).

## Rehabiliterande åtgärder

Rehabiliteringsarbetet bör utgå från en analys av sjukdomens konsekvenser. I samråd med patienten sätts därefter mål för behandlingen. Patientens syn på sin sjukdom och förväntningar på behandlingen måste därvid klargöras och hennes åsikter och behov skall respekteras.

Rehabiliteringsmålen samt plan för hur dessa ska nås skall dokumenteras i en rehabiliteringsplan. Rehabiliteringsplanen skall innehålla tydliga tidsmätt och uppgift om vem som har ansvar för olika åtgärder. Rehabiliteringsplanen skall revideras v.b.

## Smärta, sömnrubbing, trötthet, oro och nedstämdhet

Smärta är ett centralt symtom vid RA. Dessutom har patienten inte sällan påtagliga besvär av trötthet, sömnstörningar, oro och nedstämdhet. Reumateamets medlemmar bör vara medvetna om och kunna adekvat handlägga dessa problem, som kan påverka möjligheterna till ett framgångsrikt rehabiliteringsarbete.

## Smärta

En ingående analys av smärtans natur och orsaker (sid. x) kan i svåra fall kräva medverkan av hela teamet, eventuellt förstärkt med ytterligare yrkesföreträdare/specialister. Exempel på

kompletterande undersökningar är kartläggning av bakomliggande psykosociala faktorer, specifik manuell undersökning och utredning av smärtpåverkan vid olika typer av avlastning/belastning.

De icke-farmakologiska behandlingsteknikerna varierar (se nedan) Många av dem kan gemensamt rubriceras som sensorisk stimulering, som kan åstadkommas med muskelarbete, TENS (transkutan elektrisk stimulering), akupunktur och värme/kyla. Ännu saknas dock tillräckligt vetenskapligt underlag för att verifiera de underliggande teoriernas hållbarhet och de erfarenhetsmässigt goda effekterna av sensorisk stimulering vid RA.

Smärta som förstärks och bibehålls av kognitiva och psykologiska processer kan reduceras genom behandling med information och samtal, såväl i samband med patientundervisning som individuellt med kurator. Kognitiv beteendeterapi i form av avspänningsträning eller i samband med fysisk aktivitet har använts med framgång vid RA (46). Vid långvarig svår smärta kan patienter med RA få psykologisk hjälp.

Belastningssmärta kan reduceras med hjälp av avlastning i form av individuellt utprovade hjälpmedel, ortoser och inlägg samt förändrad arbetsteknik. Arbetsterapeut, fotterapeut ortopedtekniker och sjukgymnast har specialkunskaper på området.

### **Icke farmakologisk behandling av smärta**

Sensorisk stimulering

Muskelarbete

TENS

Akupunktur

Värme/kyla

Psykologisk rådgivning och behandling

Samtal

Kognitiv beteendeterapi

Avspänning

Annat

Reumakirurgiska ingrepp

Avlastning med ortoser, inlägg och hjälpmedel

Arbetsteknik

(Farmakologisk behandling av smärta finns beskriven på sid.X)

### **Trötthet och sömnrubbning**

Trötthet och sömnrubbning är vanliga symtom vid RA och kan bl.a. förorsakas av hög sjukdomsaktivitet, smärta, oro och nedsatt fysisk aktivitet.

Trötthet och sömnstörning bör behandlas efter sina orsaker. Då sådan behandling är otillräcklig eller om enskilda orsaker inte kan urskiljas kan kognitiv beteendeterapi, förbättrad sömnhygien och hjälpmedel i form av avlastande madrass och elektriskt reglerbar säng prövas.

### **Oro/nedstämdhet**

Oro och nedstämdhet kan vara adekvata reaktioner på en sjukdom, som påverkar arbetsförmåga, sociala relationer, roller och självständighet. Oro för hur sjukdomen ska utveckla sig och hur den kommer att påverka livssituationen för såväl den sjuke själv som för anhöriga är vanlig, liksom rädsla för beroende.

Det är viktigt att patienten erbjuds professionell hjälp av teamet med krisbearbetning, stödsamtal och motivationssamtal. Vid svårare problem kan kuratorn tilldelas en särskild roll eller kan hjälp erfordras av psykolog eller psykiater.

### **Fysisk aktivitet**

Hinder för fysisk aktivitet i form av smärta, stelhet och trötthet uppträder redan tidigt i sjukdomsförloppet vid RA. På sikt följer nedsättning av fysisk kapacitet såsom minskad ledrörlighet, reducerad muskelfunktion och försämrad kondition. Den nedsatta fysiska kapaciteten beror dels på den inflammatoriska processen, dels, liksom hos befolkningen i övrigt, på otillräcklig fysisk aktivitet i dagliga livet.

Varje patient med RA bör tränas i att kontrollera sin ledrörlighet regelbundet och att, vid behov, utföra ett kontrakturprofylaxprogram. Med tanke på de sjukdomskonsekvenser som försvårar fysisk aktivitet och den ökade risken för hjärtkärlsjukdom och osteoporos som föreligger vid RA bör fysisk aktivitet rekommenderas. Den kan utföras som fysisk träning eller vara en del av arbete, fritid eller förflyttningar i det dagliga livet. Om det finns indikation på att patientens sammanlagda fysiska aktivitet understiger ett visst minimum under en längre tid, bör sjukgymnast kontaktas. Sjukgymnasten testar den fysiska kapaciteten, ger individuella råd om dos och utförande samt stöd för upprätthållande av den fysiska aktiviteten. Hos sjukgymnast finns också ofta möjlighet att delta i fysisk aktivitet i grupp. Avlastad träning, inklusive behandling i varmvattenbassäng med 34 gradigt vatten, är speciellt lämplig för patienter med hög sjukdomsaktivitet och uttalad belastningssmärta och är därutöver en mycket viktig och effektiv rehabiliteringsform för regelbunden träning.

### **Manuell förmåga/handfunktion**

Handfunktionen är avsevärt reducerad vid RA, vilket utgör ett av de största hindren för oberoende i dagliga aktiviteter. Nedsatt handfunktion hänger intimt samman med smärta, reducerad muskelkraft och inaktivitet.

Nedsatt handfunktion kan förbättras genom träning. I aktivt skede av sjukdomen kan smärta reduceras med hjälp av ortoser, vilket även medför förbättrad greppstyrka.

Personer med RA bör också lära sig ett individuellt avpassat dagligt träningsprogram för bevarande av handfunktion. Arbetsterapeut ansvarar vanligen för bedömning och behandling av händer.

## Fotproblem

Fotproblem är en vanlig orsak till begränsning av den fysiska aktiviteten. Inflammation och destruktion i lederna i foten och fotleden är vanliga hos patienter med RA. Belastningssmärta och leddeformiteter medför försämrad balans och reducerad förmåga till förflyttning. Patienter med RA har ökad risk för sårbildningar p.g.a. skör hud, brist på avlastning eller p.g.a. vaskulit i huden. Nagelförändringar och fotsvamp är vanligt förekommande. Patienter med RA bör tidigt informeras om vikten av preventiv fotvård och om val av bra skor. Vidare bör patienterna ha tillgång till medicinsk fotvård och ortopedtekniska hjälpmedel. Avlastande inlägg har smärtlindrande effekt och kan vara avgörande för i vilken utsträckning patienten kan bibehålla fysisk aktivitet både tidigt och sent i sjukdomsförloppet. Ställningstagande till behov av och uppföljning av ortopedtekniska åtgärder bör därför göras återkommande.

Detta problemområde belyses mer utförligt i en skrift utgiven av Reumatikerförbundet (47).

## Dagliga aktiviteter

Personlig vård, förflyttningar och hushållsarbete är exempel på dagliga aktiviteter som försvåras i samband med reumatoid artrit, speciellt i perioder av aktiv sjukdom och vid uttalad leddestruktion.

Arbetsterapeut och sjukgymnast kan, antingen på vårdinrättning eller i hemmet, medverka i träning, förändring av arbetsmetoder och utprovning av tekniska hjälpmedel för att underlätta dagliga aktiviteter.

En adekvat hjälpmedelsförsörjning inklusive bostadsanpassning är av central betydelse för många reumatiker. Hjälpmedelsbehovet kan behöva omprövas oftare än vad som gäller andra patientgrupper. Regelverket kring dessa funktioner kan variera och vara mer eller mindre oklara för användaren. Det ekonomiska ansvaret för hjälpmedel i hemmet har ofta den kommun, som också har hemsjukvårdsansvar i det ordinära boendet, medan utprovning, ordination och uppföljning kan utföras av arbetsterapeut/sjukgymnasts såväl inom landstinget som inom kommunen. Detta delade ansvar fordrar ofta särskilda lösningar lokalt.

## Fritidsaktiviteter

Redan under det första sjukdomsåret tvingas många personer med RA att överge fritidsaktiviteter, som är fysiskt krävande eller inbegriper finmotoriska rörelser.

Patienten bör därför på ett tidigt stadium få insikt om hur man, genom ledspärande teknik eller med olika anpassade hjälpmedel, kan klara många aktiviteter samt även få stöd att finna nya fritidsaktiviteter.

## Rörlighet i samhället

Personer med RA har ofta, på grund av smärta, stelhet, svaghet och nedsatt balans, svårt att förflytta sig, vilket inskränker deras möjligheter att fritt röra sig i samhället.

Förflyttningsträning, anskaffning och anpassning av bil, parkeringstillstånd och färdtjänst är ofta av värde. Kuratorn informerar om och hjälper bl. a. till med erforderliga ansökningar.

## Yrkesliv

Risken att bli utslagen ur arbetslivet är stor för personer med RA. Många förlorar arbetsförmågan redan inom något år efter sjukdomsdebuten. En tidigt insatt yrkesinriktad

rehabilitering är därför viktig.

Kurator har kunskap om gällande lagstiftning och bör anlitas när arbetsförmåga uppstått och patienten ej själv klarar av att lösa problemen. Arbetsterapeut och sjukgymnast kan göra individuell utprovning av hjälpmedel för arbetsliv och studier.

En plan för yrkesinriktad rehabilitering bör vid behov utarbetas i samarbete mellan patient – arbetsgivare – arbetsförmedling – försäkringskassa – reumatologiskt team. Möjligheter att fortsätta i eller återgå till förvärvsarbete kan möjliggöras genom bl.a. anpassning av arbetsplats, arbetshjälpmedel, omplacering - eventuellt efter utbildning.

## Försörjning

Ekonomiska konsekvenser såsom inkomstbortfall och merkostnader kan i viss mån kompenseras genom t ex arbetsmarknadsförsäkringar eller handikappersättning. Kurator har kunskap om den lagstiftning som reglerar samhällets stödssystem och informerar, ger råd och kan hjälpa till med ansökningar och myndighetskontakter. Information om möjlighet att ansöka om fondmedel ges också av kurator.

## Organisation

### Basal reumatologisk rehabilitering

Vid specialiserade reumatologmottagningar och vid mottagningar inom primärvården med ansvar för patienter med RA skall finnas en struktur för funktionsövervakning. Denna kräver en formaliserad teamverksamhet, där patienten vid regelbundna kontrolltillfällen bereds möjlighet att i detalj få beskriva de funktionsproblem han/hon vill ha hjälp med. Med stöd av denna information skall en riktad funktionsanalys utföras av sjukgymnast, arbetsterapeut och kurator och med denna som bas skall rehabiliteringsmål formuleras och behandlingsalternativ bestämmas i samråd med patienten.

I journalhandlingen bör planering och vidtagna åtgärder dokumenteras under en speciell rubrik, "rehabiliteringsplan".

### Mer omfattande reumatologisk rehabilitering

Patienter med RA kan få behov av mer omfattande rehabiliteringsinsatser, som tids- och arbetsmässigt kräver mer än vad resurserna vid en reumatologmottagning/motsvarande medger. Det rör sig ofta om behov av längre tids behandling, i regel mer än några få veckor. Behandlingen kräver då ett utvidgat reumateam med t.ex. psykolog, dietist, ortopedskomakare m.fl. och ett utvecklat samarbete med olika samhällsinstitutioner som länsarbetsnämnd och arbetsmarknadsinstitut, försäkringskassa m.fl.. Vidare krävs fler möjligheter till analys av fysiska funktioner, arbets- och ADL funktion m.m. samt möjligheter till utprovning av mer avancerade hjälpmedel, arbets- och bostadsanpassning, arbetsträning m.m. Sådan mer omfattande reumatologisk rehabilitering bör ske under ledning av reumatolog och kan genomföras i olika vårdformer. Behandlingen bör inte sprängas in i form av enstaka sängar på medicinklinik eller dylikt utan kräver en särskild enhet där all personal är skolad i och har särskilt intresse för reumatologiska problem. Möjligheter till sådan rehabilitering skall garanteras i tillräcklig omfattning och finnas tillgänglig som resurs för de enheter som fortlöpande sköter patientens basala rehabilitering. Rehabiliteringen kan bedrivas i olika

vårdformer, alltefter patientens behov. Det är viktigt att varje reumatologenhet, som inte själv har resurser för sådan vård, bereds möjlighet att i tillfredsställande omfattning remittera patienten till lämplig vårdform, t.ex. någon av följande:

Dagvård vid reumatologisk enhet (reumatologsektion eller reumatologklinik).

Reumatologisk slutenvård på regions- och länssjukhus.

Vård vid rehabiliteringsenhet med specifik reumatologisk kompetens.

Rehabilitering utomlands, så kallad "klimatvård", som har visats ha en dokumenterad effekt på funktionsförmågan och innefattar sjukgymnastisk och arbetsterapeutisk funktionsträning, individuellt och i grupp, i varmt och soligt klimat (63).

## Omvårdnad

Omvårdnaden är särskilt viktig i vården av kroniskt sjuka. Den omfattar en helhetssyn som ser till patientens fysiska, psykiska, sociala och existentiella symtom. I såväl den öppna som slutna vården är information, rådgivning och vägledning väsentliga delar. Andra viktiga delar är samordning och planering av diagnostiska och terapeutiska åtgärder. Specifika omvårdnadsområden inkluderar smärta, nutrition, trötthet, sårvård och följsamhet till ordinationer. Här har sjuksköterskan en stor roll.

Oberoende av vårdnivå är det väsentligt omvårdnadsansvaret för den enskilde patienten är definierat.

## Information och prevention

### Patientutbildning

En förutsättning för att patienten själv aktivt skall kunna delta i behandlingen av sin sjukdom är information om sjukdomen och dess konsekvenser. Denna bör lämnas till såväl patient som närstående av reumateamets medlemmar individuellt eller i grupp. I detta sammanhang är det viktigt att betona att patienten själv är en resurs som besitter en speciell erfarenhet och kompetens som måste tillvaratas. Strukturerad utbildning av patientgrupper har visat sig kunna påverka kunskap, beteende (träning, användande av hjälpmedel) samt minska smärta och nedstämdhet. Tidigare farhågor att patienter tidigt i sjukdomsskeendet har svårt att ta till sig sådan information har visat sig vara felaktiga, patienter med nydebuterad sjukdom har god nytta av gruppundervisning. Dessutom innebär det att de lär känna samtliga teammedlemmar och vårdgivarnas specifika kompetens.

### Livsstilsfaktorer

Man bör aktivt sträva efter att få rökande patienter att sluta röka. Rökning är en riskfaktor för uppkomst av RA (48) och kan vara förknippad med svårare former av RA (49).

P-piller alternativt östrogenterapi är ej kontraindicerade hos kvinnor med RA.

Fysisk aktivitet bör rekommenderas för att belasta skelettet och motverka osteoporos, för att bibehålla normal kroppsvikt och skona lederna och för att motverka hjärtkärlsjukdom.

### Kost

Många RA patienter, liksom många friska individer, intar en kost som inte ger tillförsel av alla viktiga näringsämnen. Hos den inflammatoriskt sjuke medför detta ibland malnutrition. Det är därför viktigt att kostinformation blir en naturlig del i vårdteamets undervisning. Patienterna skall där uppmuntras till en välbalanserad kost enligt svenska näringsrekommendationer.

Det finns inget stöd för att enskilda födoämnen utlöser eller orsakar RA. Inte heller finns det något underlag för att antioxidanter kan förebygga RA. Däremot erfar vissa RA patienter minskade ledsymtom i samband med kostomläggning. Möjliga orsaker till detta är hos enstaka patienter en födoämnesallergi eller födoämnesintolerans medan det hos andra kan betingas av en påverkan av inflammatoriska cellers funktion.



Prövade dieter är, förutom fasta, t.ex. uteslutande av specifika födoämnen, vegan- och vegetarisk kost samt tillskott av fleromättade fettsyror, t.ex. omega 3 fettsyror, och tillskott av selen och olika vitaminer. Tillskott av gammalinolensyra har en NSAID liknande effekt. Vissa patienter kan med dessa dietformer uppnå viss inflammationslindring. Effekten är dock individuellt varierande, varför man ej kan utfärda generella kostrekommendationer.

## Alternativa terapiformer

Alternativa terapiformer är sådana som inte har godtagits av hälso- och sjukvården, eftersom effekterna antingen inte har studerats eller att de inte har visat sig effektiva. Många patienter använder dessa terapier oftast inte som alternativ till vedertagen behandling utan som ett komplement till denna, varför beteckningen komplementära behandlingar införts under senare år. Exempel på sådana är zonterapi, rosenbehandling, laser, qi-gong, meditation och hälsokostpreparat. Det är viktigt att behandlande läkare och övrig personal har kunskaper om dessa metoder och håller sig informerade om vilka sådana behandlingar patienten nyttjar. T.ex. kan vissa naturläkemedel ge biverkningar och föga är känt om interaktioner. Det är även viktigt att läkaren vet om patienterna prövar alternativa koster så att de kan få hjälp med att undvika bristtillstånd.

## Odontologiska aspekter

Patienter med RA har inte sällan engagemang av käklederna vilket bör föranleda kontakt med bettfysiolog. Salivproduktionen ofta nedsatt som uttryck för Sjögrens syndrom eller läkemedelsbiverkan vilket medför ökad kariesrisk och infektionsbenägenhet i de torra slemhinnorna. Vidare kan reumatiker till följd av deformiteter i övre extremiteterna ha svårt sköta sin munhygien.

Patienter -som till följd av kronisk sjukdom och funktionshinder har ett väsentligt ökat tandvårdsbehov kan efter förhandsprövning erhålla förhöjd tandvårdsersättning. Tandvård som led i sjukdomsbehandling betalas enligt hälsosjukvårdstaxan vid t.ex. käkledsaffektion eller sekundärt Sjögrens syndrom (50).

Vid behandling av patienter med ledprotes bör behandlande tandläkare vara informerad om detta så att ev. erforderlig profylaktisk antibiotikabehandling inte försummas (51, 52).

## Graviditet och amning

Cirka 75% av kvinnor med RA upplever en klar symtomlindring under graviditeten, en del blir försämrade medan somliga inte upplever någon förändring av sjukdomens intensitet. Den reumatiska sjukdomen påverkar inte graviditetens förlopp och prognos fränsett att uttalad rörelseinskränkning i höftlederna kan tänkas medföra förlossningssvårigheter.

RA försämras mycket ofta under några veckor till månader efter förlossningen med behov av snar reumatologisk hjälp med medicinering och annan behandling. Det är oklart om amningen som sådan påverkar sjukdomsförloppet men amning kan vara mindre lämplig om modern kräver medicinering med medel som går över i bröstmjölken eller om smärta eller rörelsehinder ger svårigheter.

Vissa läkemedel med analgetisk och antiinflammatorisk effekt, som ofta används vid RA, är kontraindicerade under hela graviditeten. En del som t.ex. metotrexat måste sättas ut ett antal

månader före planerad graviditet (för metotrexat gäller detta även män) medan andra kan användas fram till ett antal veckor före förlossningen. Vidare måste leflunomid utsättas minst två år före planerad graviditet om inte särskild "wash-out" göres och detta gäller såväl kvinnor som män. Dessutom finns läkemedel som går över i bröstmjölken och därför är olämpliga under amningstiden.

Behandlande läkare skall vara förtrogen med de olika läkemedlens handhavande kring graviditet och amning. Prednisolon (men ej alla andra kortisonpreparat!) i dygnsdoser per os under 20 mg påverkar inte fostret och går ej heller i signifikant mängd över med mjölken till barnet. Kortisoninjektioner givna lokalt i leder kan också användas utan risk vid graviditet och amning och kan därmed vara till utmärkt hjälp.

För närmare studier av detta område hänvisas till en aktuell skrift i ämnet (53). När det gäller användning av läkemedel inför och under graviditet och i samband med amning hänvisas till ett aktuellt workshop av Läkemedelsverket (38) och till informationen i FASS.

## **Vaccinationer**

Rekommendationer angående vaccinering till enskilda patienter med reumatiska sjukdomar bör alltid föregås av en individuell bedömning av risk för infektion respektive risk av vaccinering. I allmänhet har patienter med reumatiska sjukdomar en ökad infektionsrisk vilket kan bero på såväl sjukdomen i sig som på den immunosuppressiva behandlingen, som patienterna ofta behandlas med. Eftersom vaccinering kan minska risken för att insjukna i infektioner bör vaccinering mot vissa infektioner övervägas till patienter med RA. De allmänna rekommendationer, som kan ges idag, grundar sig på ett fåtal kontrollerade studier, huvudsakligen avseende vaccinering mot influensa samt några öppna studier och fallrapporter. I dessa studier sågs ingen ökad risk för försämring av ledsjukdomen i samband med influensavaccinering. Även om det föreligger andra rapporter, som antyder att vissa vacciner skulle kunna utlösa RA och andra autoimmuna sjukdomar talar tillgängliga studier för att vinsten av en vaccination i regel är större än risken att utlösa en försämring i den reumatiska sjukdomen. Patienter med TNF behandling och immunosuppressiv behandling kan dock få ett sämre immunsvaret vid en vaccination än normalt och därmed ett sämre infektionsskydd.

### **Följande rekommendationer kan ges idag**

Vaccinering med levande vaccin (BCG, röda hund, mässling, påssjuka, peroralt poliovaccin samt gula febern) bör undvikas till patienter med immunosuppression.

Vaccinationer bör företrädesvis utföras då den reumatoida artrit är kontrollerad och lågaktiv.

Vaccinering mot influensa rekommenderas till RA-patienter särskilt till dem med andra riskfaktorer såsom t.ex. hjärt- lungpåverkan.

Pneumokockvaccinering rekommenderas likaså till denna patientgrupp.

Vaccination mot pneumokocker bör även övervägas före insättande av TNF behandling.

Vaccinering mot tetanus och difteri kan utföras liksom vaccinering mot Hepatit B.

## Vårdens organisation

RA är som tidigare beskrivits i många fall en svår sjukdom med risk för snabb utveckling av bestående funktionshinder och den drabbade löper en icke obetydlig risk för förkortad livslängd. En väsentlig utgångspunkt för organisationen av vården för patienter med RA är att behandlingsmöjligheterna just nu snabbt håller på att förändras och förbättras. Flera nya läkemedel har nyligen introducerats och redan befintliga läkemedel kommer sannolikt att i ökande utsträckning användas i kombination med varandra i allt tidigare stadier av sjukdomen.

Grundläggande för organisationen av vård för RA-patienter måste därför vara den enskildes rätt

att, när sjukdomen så kräver, bli bedömd av läkare och reumateam, som besitter förtrogenhet om reumatologins framsteg och

att få god tillgång till aktuell kunskap om vilka behandlingsmöjligheter som är effektiva mot sjukdomen.

Dessutom bör det finnas en struktur för uppföljning av behandlingsresultat, som kan ligga till grund såväl för kvalitetsbedömning/kvalitetssäkring av den givna vården som för vidare utveckling av behandling av RA.

Patienter med RA bör alltså ha kontakt med en läkare och (vid behov) ett reumateam, där man nära följer kunskapsutvecklingen. Läkaren, som oftast är en reumatolog, bör ha huvudansvar för utformningen av en behandlingsplan, som inkluderar och integrerar farmakoterapi, rehabilitering och reumakirurgi. Patienten med RA bör dessutom vid behov ha tillgång till läkarkontakt i primärvården. Patienten skall beredas möjlighet att i samråd med behandlande läkare utforma vårdens innehåll och genomförande. För patienter med extraartikulärt engagemang eller komplikationer är samarbete med andra specialister, såsom hjärt-, lung-, njur- eller hudläkare av stor vikt.

### **Organisatoriska krav för vård av RA patienter:**

- Patientens rätt till bedömning av läkare (vanligen en reumatolog), som är förtrogen med kunskapsutvecklingen i reumatologi och till kontakt med reumateam när sjukdomen så kräver.
- Patientens rätt att få kunskap om och tillgång till effektiva behandlingsmetoder inkluderande såväl optimal farmakoterapi som rehabilitering och reumakirurgi.
- Patientens rätt till vård och vårddokumentation som medger strukturerad uppföljning av behandlingsresultat.
- Patientens rätt till läkarkontakt i primärvården.

### Öppen reumatologisk specialistvård för patienter med RA

Antalet patienter med RA är enligt aktuell epidemiologisk kunskap mellan 500 och 1.000 per 100.000 vuxna invånare. Utifrån utgångspunkten att de flesta patienter med RA bör ha möjlighet till kontakt med både reumatolog och allmänläkare, innebär detta att tyngdpunkten

vad gäller ansvaret för den enskilde patienten måste variera beroende både av karaktären av patientens sjukdom och av den lokala vårdorganisationen.

Patienter med *inflammatoriskt aktiv sjukdom* behöver täta kontakter med reumatologen och reumatologienheten för inflammationsbehandling, lokala kortisoninjektioner, biverkningskontroll och rehabiliterande insatser.

För patienter som befinner sig i ett *inflammatoriskt inaktivt tillstånd under behandling med DMARDs* kan kontakten med reumatolog vara mindre frekvent. Samtidigt skall kontakten vara tillräckligt tät för att medge regelbunden omprövning av behandling med tanke på den snabba tillkomsten av nya behandlingsalternativ, för att tillgodose säkerhetsbedömning vad gäller de relativt frekvent förekommande biverkningarna av DMARDs, samt att medge inklusion i existerande nationella och regionala strukturerade uppföljningssystem för RA. Övriga kontakter med sjukvården bör för dessa patienter ombesörjas av patientens allmänläkare. Lokala förhållanden, tillgänglighet, specialistresurser samt avstånd till de olika sjukvårdsinrättningarna får bestämma hur dessa bör ske.

I samtliga fall där patienten behandlas med DMARDs eller annan potentiellt toxisk terapi skall ansvaret för effektutvärdering och biverkningskontroll vara klart definierat och organiserat så att lokal, regional och nationell uppföljning av behandlingsresultat och biverkningsmönster möjliggörs.

För patienter med RA som befinner sig *i ett lugnt skede av sjukdomen utan behov av behandling med DMARDs* bör allmänläkaren normalt vara huvudansvarig. En reumatolog bör dock även i dessa fall vara tillgänglig vid behov för konsultation.

Eftersom samtliga patienter med RA skall ha bedömts av reumatolog i samband med diagnostillfället bör fast reumatologkontakt etableras vid detta första bedömningstillfälle för att patienten därefter skall ha möjlighet till reumatologkonsultation oavsett i vilket stadium sjukdomen befinner sig.

### Särskilda organisatoriska synpunkter på handläggning av patienter med nydebuterad RA

Under de första månaderna efter sjukdomsdebuten är möjligheterna som störst för att man genom farmakoterapi skall kunna hämma de sjukdomsalstrande inflammatoriska reaktionerna och genom insatser från reumateamet motverka utvecklingen av funktionshinder och åtföljande sociala konsekvenser av sjukdomen. Det är därmed av stor betydelse för individen och samhället att patienter med misstänkt RA snabbt får möjlighet till bedömning av reumatolog och därmed också möjlighet till kontakt med reumateam. Det är önskvärt att en sådan kontakt kommer till stånd så snart som möjligt efter symtomdebuten och inom högst en månad efter den första kontakten med läkare för artritsymtom. I samband med den första reumatologbedömningen bör den som bedöms ha RA, inkluderas i det strukturerade nationella uppföljningssystem som finns för nya fall av RA. Vid detta tillfälle etableras också det personliga ansvarsförhållandet mellan reumatolog och patient samtidigt som kontakt tas med patientens allmänläkare så att en för patienten optimal ansvarsfördelning sker mellan de olika vårdinstanserna.

### Särskilda organisatoriska synpunkter på handläggning av patienter med etablerad RA

Patienter med långvarig RA har ofta behov av kontinuerlig hjälp från reumatolog och

reumateam. Viktigt för denna kategori av patienter är också möjlighet till bedömning av reumaortoped och handkirurg. I många fall behöver dessa patienter möjlighet till reumatologisk rehabilitering under längre tid än vad som normalt är möjligt vid universitets- och länsjukhusens reumaenheter. För denna grupp är det önskvärt att tillskapa reumatologiska rehabiliteringsenheter för längre perioders (flera veckors) vård. I nuvarande situation är det angeläget att för detta ändamål kunna utnyttja befintliga reumatologiska rehabiliteringsenheter.

Patienter med långvarig svår RA har ofta utvecklat betydande svårigheter att klara det dagliga livets aktiviteter. För dessa patienter, liksom för personer i särskilda boendeformer, finns ofta behov av mer eller mindre omfattande hjälpinsatser i hemmet. Reumatologienheten bör därför ha ett nära samarbete med kommunens hälso- och sjukvårdspersonal samt handläggare.

### Sluten vård för patienter med RA

I flera situationer krävs slutenvård för patienter med RA. Indikationerna för slutenvård är framför allt följande:

Vid initial bedömning och behandling av patienter vars sjukdom visar tecken på dålig prognos i form av utbredd artrit, hög sjukdomsaktivitet och nedsatt funktionsförmåga.

Vid skov av aktiv sjukdom med engagemang av vitala organ som hjärta, lungor eller njurar samt vid terapiresistent RA, där patienten behöver ställningstagande till och insättning av komplicerad och potentiellt biverkningsbelastad terapi.

Vid utredning av vissa behandlingskomplikationer, t.ex. påverkan på blodbildande organ.

Vid särskilda typer av diagnostik som annars skulle kräva upprepade mottagningsbesök för svårt rörelsehandikappade patienter.

Vid vissa rehabiliteringsåtgärder.

Vid många typer av reumakirurgi.

Varje specialistenhet inom region- och länsjukvården bör ha tillgång till öronmärkta vårdplatser kring vilka en god kompetens inom reumatologin byggs upp hos sjuksköterskor, undersköterskor och annan vårdpersonal.

### Dagvård för patienter med RA

Dagvård är i många fall ett ändamålsenligt alternativ för bedömning och behandling av patienter med RA, speciellt vid sjukdomsdebuten, vid ställningstagande till terapiändringar och vid behov av funktionsbedömning och rehabiliterande åtgärder. Givetvis varierar de praktiska möjligheterna att genomföra dagvård beroende på geografiska och andra lokala förutsättningar, vilket innebär att satsningen på slutenvård respektive dagvård måste variera i olika delar av landet.

### Reumatologisk rehabilitering och reumakirurgi

Från vårdorganisatorisk synpunkt kan reumatologisk rehabilitering inte ansvarsmässigt skiljas från andra typer av reumatologisk vård, eftersom den patient som behöver rehabiliteringsåtgärder ofta samtidigt har behov av intensiva insatser av farmakoterapi. Det är därför viktigt att huvudansvaret för den reumatologiska rehabiliteringen ligger på respektive reumatologienhet som i sin tur har tillgång till insatser via reumatikersjukhus och i vissa

situationer utlandsvård/klimatvård. Ofta behövs i rehabiliteringen reumakirurgiska insatser som för att bli optimala måste samplaneras med behandlingen i övrigt. I princip bör därför reumakirurgi endast ske vid enheter med fast reumatologmedverkan. Omvänt bör givetvis varje reumatologienhet samverka med en reumakirurgisk enhet.

### Utvärdering av vården och kvalitetskontroll

RA är en av de kroniska sjukdomar där det är mycket angeläget att i samverkan mellan sjukvård, medicinska forskningsinstitutioner, Socialstyrelsen, landstingsledningar och patientföreningar etablera uppföljningssystem, som innehåller definierade kvalitetsindikatorer, och gör det möjligt

att utvärdera effekter/kvalitet av den givna vården vid olika vårdenheter i landet,

att utveckla omvårdnad och behandlingsmetoder, samt

att göra hälsoekonomiska bedömningar av gjorda och planerade insatser.

Strukturerad uppföljning av patienter med nydebuterad RA görs idag inom ramen för ”Svenskt RA- register”, som är ett av socialstyrelsens olika kvalitetsregister och som drivs av Svensk Reumatologisk Förening. Med hjälp av detta register kan incidensutveckling, terapival, terapins effekter och bieffekter samt resultat vad gäller arbetsförmåga mm följas. Registret ger också möjlighet till hälsoekonomisk värdering av olika behandlingsalternativ. Därutöver genomförs i samverkan mellan Svensk Reumatologisk Förening och Läkemedelsverket ett uppföljningsprogram vad gäller effekter och bieffekter av de nyligen introducerade biologiska läkemedlen. Det är mycket angeläget att vården organiseras och finansieras på ett sätt som främjar användningen av dessa system för kvalitetskontroll i vården. Med tanke både på den relativt begränsade erfarenheten av de nya läkemedel som nyligen introducerats vid RA, och på de stora kostnader som är förenade såväl med RA-sjukdomen som med behandlingen är det en fråga av hög angelägenhet att vården organiseras så att det blir praktiskt möjligt att bedriva detta kvalitetsarbete över hela landet, och att möjlighet ges att utvidga användningen av dessa uppföljningssystem när ytterligare nya läkemedel och läkemedelskombinationer mot RA introduceras under de närmast kommande åren.

Den organisationsmodell för bedömning och behandling av patienter med RA som föreslagits, där en patient med RA från sin sjukdomsdebut tilldelas en fast reumatologkontakt, som därefter tillsammans med vederbörande allmänläkare har ett kontinuerligt ansvar för patienten, gör det möjligt att åstadkomma en strukturerad uppföljning av de flesta patienter med RA. Det är av betydelse för den framtida vården av patienter med RA, att arbetet med uppföljning av det slag som nu inletts i samverkan med Socialstyrelsen betraktas som ett normalt och viktigt inslag i rutinsjukvården. Kunskaper från denna uppföljning skall kontinuerligt kunna användas vid den lokala reumatologienheten för att jämföra lokala behandlingstraditioner och behandlingsresultat med andra enheter i landet. Kunskaper från uppföljningssystemet skall också kunna användas för forskning och utveckling syftande till framtida bättre terapier mot RA.

### **Kvalitetsindikatorer för utvärdering, som bör användas vid strukturerad uppföljning**

Variabler som speglar väsentliga kliniska manifestationer av sjukdom, t.ex. antal engagerade leder.

- Laboratoriemässiga inflammationsvariabler som SR och CRP.
- Indices, sammansatta av kliniska och laboratoriemässiga variabler, t.ex. DAS28.
- Funktionsmått i form av validerade frågeformulär kring funktion, t.ex. HAQ.
- Röntgenologiska mått på grad av leddestruktion.
- Mått på patienttillfredsställelse och livskvalitet, t.ex. SF36 eller EQ-5D.

Via konsensusmöten har det europeiska reumatologförbundet, EULAR, definierat en "central" uppsättning mått på sjukdomsaktivitet och destruktivitet vid RA, sammanfattade i en handbok (54). Samtliga ovan redovisade kvalitetsindikatorer stämmer väl överens med dessa och andra etablerade, internationellt validerade, mått för resultat av behandling av RA. De har också valts så att de ger möjlighet till kvantitering av uppnådda resultat av vården på såväl lokal, regional som nationell nivå.

Genom användning av de beskrivna kvalitetsregistren blir det möjligt dels att definiera rationella kvalitetsindikatorer för effekten av vården för RA patienter, dels att genomföra jämförelser av resultat mellan olika enheter i landet, vilket möjliggör snabb spridning av nya behandlingsmetoder.

### Kompetensutveckling

Utvecklingen av behandling vid RA är för närvarande mycket snabb och därmed förändras också kraven på samtliga behandlingsmetoder inkluderande farmakoterapi, teamvård, rehabilitering, reumakirurgi och omvårdnad. Detta innebär att kraven på kontinuerlig fortbildning och kompetensutveckling blir stora för såväl reumatologer som sjukgymnaster, sjuksköterskor, arbetsterapeuter och kuratorer.

För läkarna är det särskilt viktigt med organiserad regelbunden fortbildning bl.a. inom farmakoterapi och inom områden som rör uppföljningsmetoder, kvalitetsvärdering och hälsoekonomi. För övriga medlemmar i reumateamet är det mycket angeläget att införa specialistutbildning för de kategorier som saknar sådan. Idag finns av Socialstyrelsen definierad områdesspecifik kompetens avseende patienter med sjukdomar i rörelseorganen endast för sjukgymnaster. Sådan bör införas även för bl.a. arbetsterapeuter och reumasjuksköterskor. För de senare är en sådan specialistutbildning allt mer nödvändig i och med den fortsatta utvecklingen av reumatologisk farmakoterapi och omvårdnad.

## Samhällsekonomiska konsekvenser av reumatoid artrit

De totala kostnaderna för reumatiska sjukdomar i Sverige år 2001 beräknades till ca 36,4 miljarder kronor. Av dessa bestod 31,3 miljarder kronor (86%) av indirekta kostnader (produktionsbortfall), medan direkta kostnader (vård och läkemedel) uppgick till 5,1 miljarder kronor (14%). Kvinnornas andel av kostnaderna var 2/3 (för såväl direkta som indirekta och totala kostnader). Försäkringskassans utgifter förknippade med reumatiska sjukdomar uppgick till totalt 12,5 miljarder kronor. Detta var ca 16% av de totala utgifterna för samtliga diagnoser (64).

Kostnaderna för inflammatoriska ledsjukdomar uppgick 2001 till sammanlagt 8,5 miljarder kronor. De direkta kostnaderna för denna grupp uppgick till 1,5 miljarder kronor och de indirekta till 7 miljarder kronor (64). Av de direkta kostnaderna har läkemedelsbehandling tidigare utgjort cirka en tiondel eller totalt ungefär 2% av samhällskostnaden. Med introduktionen av nya behandlingsstrategier inkluderande nya DMARDs som TNF blockerare och IL-1 blockerare har läkemedelkostnadens andel ökat till ca 4 % (2001) samtidigt som bättre behandlingseffekter kunnat observeras i flera kliniska studier. Stora hälsoekonomiska förhoppningar har knutits till de nya behandlingarna med hypoteser om minskat behov av sjukvård, minskat behov av reumakirurgi och ökad arbetsförmåga. På grundval av dessa hypoteser har de nya behandlingarna gjorts tillgängliga för RA patienter där konventionell behandling inte medfört önskad förbättring.

De första uppföljningsstudierna av hälsoekonomiska effekter för de nya behandlingsstrategierna börjar nu publiceras. I press ligger en studie från södra Sverige (65) där 160 patienter på TNF alfa blockad inkluderades mellan mars 1999 och juni 2000. Av dessa har 116 patienter bidragit med kompletta data och fullföljt 12 månaders behandling och mindre andel längre tid. De direkta kostnaderna reducerades under första behandlingsåret med 40%, eller 2250 Euro. Kostnadsreduktionen berodde främst på minskat antal vård dagar jämfört med året innan, för reumakirurgi från 857 till 332 dagar och för övrig sjukvård från 593 till 113 dagar. Behovet av akutbesök minskade med nästan 50%. Förbättringen finns registrerad efter 3 månader och har för de patienter som följt 2 och 3 år visat sig vara bestående. Eventuellt uppkom förbättringen redan inom 6 veckor när funktionsmätning med HAQ reducerats från 1,52 till 1,13 och samtidigt aktivitetsindexet DAS 28 förbättrats från 5,85 till cirka 4. Inte oväntat erhöles de största förbättringarna hos de patienter som haft sämst värden från starten.

Beträffande de indirekta kostnader är data fortfarande inkonklusiva eftersom de patienter som inkluderades initialt var de svårast sjuka med lång sjukdomsduration. Medelåldern vid inklusion låg på 57 år och sjukdomsdurationen var 14 år i ovan refererade studie. Att förvänta sig arbetsåtergång eller ökad förvärvsförmåga i denna befolkningsgrupp är inte realistiskt. Trots detta fanns en tendens där arbetsförmågan ökade från 31 till 33 % medan sjukskrivningsdagarna minskade från 1,6 per patient till 1,1. Genom vidgade indikationer där även yngre patienter med kortare sjukdomsduration men aktiv sjukdom i större utsträckning numera inkluderas kan helt andra effekter på indirekta kostnader förväntas.

I samma studie har även livskvalitet beräknats med validerade metoder. Begreppet QUALY har utnyttjats med instrumentet EQ-5D där 0 representerar död och 1 full hälsa på en kontinuerlig skala. Medelförbättringen per patient blev stor, från 0,28 till 0,65 eller 0,37



enheter. Med dessa mått kan kostnaden per vunnen QUALY beräknas till varierande mellan 36 900 Euro och 53 600 Euro, med de högre kostnaderna för de minst sjuka patienterna vid inklusionen. Detta kan jämföras med de 50 000 Euro, som anses acceptabel internationellt för att rädda ett människoliv i trafiken, vilket motsvarar 1 QUALY. Från denna första studie måste därför konklusionen bli att kostnaden för den moderna behandlingsstrategin vid RA ligger inom vad som accepteras som skäligt i samhället i stort.

Ytterligare hälsoekonomiska uppföljningsstudier är att vänta inom de närmaste åren och flera väsentliga frågor, som bland annat effekterna av tidigt insatt behandling samt möjligheterna att växla över till annan terapi efter induktion behöver belysas.

## Referenser

1. Simonsson M, Bergman S, Jacobsson L, Petersson IF, Svensson B. The prevalence of rheumatoid arthritis in Sweden. An epidemiological study. *Scand J Rheumatol* 1999;28:340-3.
2. Kvien TK, Glennås A, Knudsrød OG, Smedstad LM, Mowinckel P, Förre Ö. The prevalence and severity of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1997;27:123-40.
3. Power D, Codd M, Ivers L, Sant S, Barry M. Prevalence of RA in Dublin, Ireland: A population based survey. *Ir J Med Sc* 1999;168:197-200.
4. Silman A och Hochberg MC. *Epidemiology of the rheumatic diseases*. Oxford University Press, 1993.
5. Uhlig T, Kvien TK, Glennås A, Smedstad LM, Förre Ö. The incidence and severity of rheumatoid arthritis: Results from a County Register in Oslo, Norway. *J Rheumatol* 1998;25:1078-84.
6. Symmons DPM, Barrett EM, Bankhead CR, Scott DGI, Silman AJ. The incidence of RA in the United Kingdom. Results from the Norfolk arthritis register. *Brit J Rheum* 1994;33:735-39.
7. Jäntti J, Aho K, Kaarela K, Kautianinen H. Work disability in an inception cohort of patients with seropositive RA: a 20 year study. *Rheumatology* 1999;38:1138-41.
8. Reilly PA, Cosh JA, Maddison PJ, Silman AJ. Mortality and survival in RA: a 25 year prospective study of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 1990;49:363-9.
9. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis&Rheum* 1994;37:481-494.
10. Arnett FC et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 31:315-24,1988.
11. Hunder GG et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum* 33:1065-7,1990.
12. Conaghan PG et al. Established rheumatoid arthritis. *Baillière's Clinical Rheumatology* 13:561-75,1999.
13. Choy EHS, Panay GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907-916.
14. Klareskog L, Hafström I, Saxne T, Hedin PJ. Nya läkemedel mot reumatoid artrit. Förbättrade behandlingsmöjligheter ställer nya krav på sjukvårdsorganisationen. *Läkartidningen* 97:5629-5632, 2000.
15. Van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PLCM. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998;41:1845-50.
16. Ekdahl C, Eberhardt K, Andersson I and Svensson B. Assessing Disability in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatol* 1988;17:263-271.
17. Van Gestel AM, Prevoo MLL, van't Hof MA et al. Development and validation of

the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:40.

18. Svensson B, Schaufelberger C, Teleman A, Theander J. Remission and response to early treatment of RA assessed by the Disease Activity Score. *Rheumatology* 2000;39:1031-1036.
19. Möttönen TT. Prediction of erosiveness and rate of development of new erosions in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988;47:648-53.
20. Fuchs HA, Kaye JK, Callahan LF, Nance EP, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol* 1989;16:585-91.
21. Leeuwen MA, van Riswijk MH, van der Heijde DM, Meerman TE, van Riel PL, Houtman PM et al. The acute phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis; a prospective study during the first 3 years of disease. *Br J Rheumatol* 1993;32 suppl 3: 26-30.
22. Sherrer YS, Bloch DA, Mitchell DM, Young DY, Fries JF. The development of disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:494-500.
23. Egsmose C, Lund B, Borg G, Pettersson H, Berg E, Brodin U, Trang L. Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5 year follow up of a prospective double blind placebo controlled study. *J Rheumatol* 1995;22:8-13.
24. Munro R, Hampson R, McEntegart A, Thomson EA, Madhok R, Capell H. Improved functional outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated with intramuscular gold: results of a five year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1998;57:88-93.
25. Fries JF, Williams CA, Morfeld D, Singh G, Sibley J. Reduction in long-term disability in patients with rheumatoid arthritis by disease-modifying antirheumatic drug-based treatment strategies. *Arthritis Rheum* 1996;39:616-622.
26. Lehtinen K, Isomäki H. Intramuscular gold therapy is associated with long survival in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:524-9.
27. Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe RA. *Arthritis Rheum* 2000;43:14-21.
28. Verhoeven AC, Boers M, Tugwell P. Combination therapy in rheumatoid arthritis: updated systemic review. *Br J Rheumatol* 1998; 37:612-19.
29. Möttönen TT, Hannonen PJ, Boers M. Combination DMARD therapy including corticosteroids in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17 (suppl. 18):59-65.
30. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287-91.
31. van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, de Abreu RA, van de Putte LB. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanisms involved in toxicity. *Semin*

- Arthritis Rheum 1998;5:277-92.
32. van Riel PLCM, van Gestel AM, van de Putte LBA. Long-term usage and side-effect profile of sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34(suppl 2):40-2.
  33. Sharp JT, Lipsky MD, Duffy J et al. Comparison of two dosage schedules of gold salts in the treatment of rheumatoid arthritis; relationship of serum gold levels to the therapeutic response. *Arthritis Rheum* 1977;20:1179-87.
  34. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A et al. European leflunomide study group. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind randomised, multicentre trial. *Lancet* 1999;353:259-66.
  35. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial: Attract study group. *Lancet* 1999;354:1932-9.
  36. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Eng J Med* 1997;337:141-7.
  37. Lipsky P, van der Heijde D, St Clair W, Smolen J, Furst D, Kalden J et al. 102-week clinical and radiologic results from the ATTRACT trial: a two year, randomized, controlled, phase three trial of infliximab (Remicade) in patients with active RA despite methotrexate. *Arthritis Rheum* 2000;43suppl 9:1216.
  38. Workshop on Treatment of Rheumatoid arthritis. *Läkemedelsverket* 1999 and 2001.
  39. Rostom A, Wells G, Tugwell P, Welch V, Dubé C, McGowan J. The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity: A Cochrane collaboration metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 200;27:2203-14.
  40. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284(10):1247-55.
  41. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ, Weaver A. Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2000 ;343(21):1520-1528.
  42. Patrono C. Inhibition of renal prostaglandin synthesis in man: methodological and clinical implications. *Scand J Rheumatol, Suppl.* 1986,62; 14-25.
  43. Rani UP, Naidu MUR, Prasad VBN, Rao TRK, Shobha JC. An evaluation of antidepressants in rheumatic pain conditions. *Anesth Analg* 1996;83:371-5. .
  44. Smith AJ. The analgesic effects of selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychopharmacol* 1998;12:407-13.

45. Reumatiska sjukdomar – kirurgisk behandling. SBU- rapport nr 136. Offset AB, Stockholm 1998.
46. Morley S, Ecclestone C, Williams A. Systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behaviour therapy and behaviour therapy for chronic pain in adults, excluding headache. *Pain* 1999;80:1-13.
47. Jägeblad G. Den reumatiska foten. Utgiven av Reumatikerförbundet.
48. Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis: results from a nation-wide study of disease discordant twins. *Arthritis Rheum* 1996;39:732-5.
49. Saag KG, Cerham JR, Kolluri S, Ohashi K, Hunninghake GW, Schwartz DA. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:463-469.
50. SFS 1998 1338§ 3 med ändring 1999: 1013.
51. Seymour RA & Whitworth JM. Antibiotic prophylaxis for endocarditis, prosthetic joints, and surgery. *Dent Clin N Am* 2002; 46: 635-51.
52. Rothstein JT. Update on prosthetic joints, dental treatment, and antibiotic prophylaxis. *Dentistry Today* 2002; ??
53. Reumatism och Föräldraskap, Handikappinstitutet, 1998.
54. EULAR-handbok om kliniska bedömningar av reumatoid artrit. Van Zuiden communications BV, Holland. ISBN 90-75141-90-4.
55. Söderlin MK, Börjesson O, Kautiainen H et al. Annual incidence of inflammatory joint disease in a population-based study in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002;61:911-15.
56. Kristina Forslind, Monica Ahlmén, Kerstin Eberhardt, Ingiöld Hafström, Björn Svensson, for the BARFOT study group. Prediction of radiological outcome in early RA in clinical practice: Role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis* 2004, in press.
57. Conn DL, Lim SS. New role for an old friend: prednisone is a disease-modifying agent in early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2003 May;15(3):193-6. Review.
58. Moreland LW, O'Dell JR. Glucocorticoids and rheumatoid arthritis: back to the future? *Arthritis Rheum*. 2002 Oct;46(10):2553-63.
59. COX-2-hämmande läkemedel (coxiber). SBU; alert rapport, 2003.
60. Coxiber – Kunskapsunderlag som stöd för beslut om prioriteringar – Remissversion. SOS; Artikelnr:2002-123-68.
61. Osteoporos- prevention, diagnostik och behandling. En systematisk litteraturöversikt SBU 2003; rapport nr 165.
62. Patients with rheumatoid arthritis in clinical care. J S Smolen and D Aletaha Editorial, *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 221-225.
63. Hafstrom I, Hallengren M. Physiotherapy in subtropic climate improves functional capacity and health-related quality of life in Swedish patients with rheumatoid

arthritis and spondylarthropathies still after 6 months. *Scand J Rheumatol.* 2003;32(2):108-13.

64. Andrea Schmidt, Magnus Husberg, Lars Bernfort. Samhällsekonomiska kostnader för reumatiska sjukdomar. *CMT Rapport 2003:5.*
65. Gisela Kobelt, Kerstin Eberhardt, Pierre Geborek. TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: costs and outcomes in a follow up study of patients with RA treated with etanercept or infliximab in southern Sweden. *Ann Rheum Dis.* In press 2004.