

# Nasjonal prosedyre for diagnostikk, behandling og oppfølging av revmatoid artritt i Norge



Norsk revmatologisk  
forening

DEN NORSKE LEGEFORENING

Versjon 1.0

26. Oktober 2017

## Forord

Nasjonal prosedyre for diagnostikk, behandling og oppfølging av revmatoid artritt i Norge er laget på oppdrag fra Norsk revmatologisk forening. Diakonhjemmet Sykehus ble bedt om å ta ansvar for utforming av prosedyren, og det er gjort av overlege Ph.D. Anna-Birgitte Aga og overlege/professor Ph.D. Espen A. Haavardsholm. Avsnittet om ikke-farmakologisk behandling er utarbeidet i nært samarbeid med fysioterapeut Ph.D. Rikke Helene Moe fra Nasjonal kompetansetjeneste for revmatologisk rehabilitering, Diakonhjemmet Sykehus. I tillegg har flere kolleger kommet med faglige innspill på spesifikke områder; avdelingsoverlege/professor dr. med. Tore K. Kvien vedrørende DMARD behandlingsanbefalinger og mål på sykdomsaktivitet, avdelingsoverlege ved Drammen sykehus Åse Lexberg om komorbiditet ved RA, overlege dr.med. Gunhild Lien Diakonhjemmet Sykehus og overlege Tove Borgen ved Drammen sykehus om steroidindusert osteoporose, overlege dr.med. Guro Løvik Goll om serummålinger av bDMARD og anti-legemiddel antistoffer, overlege Pernille Bolton-King Diakonhjemmet Sykehus og overlege Ph.D./MPH Øystein Riise ved Folkehelseinstituttet om vaksiner ved RA, og seksjonsoverlege/professor dr. med. Øyvind Molberg ved Rikshospitalet om ekstraartikulære manifestasjoner ved RA. Prosedyren har også vært ute til høring ved alle revmatologiske avdelinger og i styret i Norsk revmatologisk forening i oktober 2017 (se tabell 19). Oppdatering av prosedyren skal gjøres jevnlig.

## Innholdsfortegnelse (CTRL + klikk for gå til aktuelt kapittel)

1. HENSIKT .....	4
2. MÅLGRUPPE .....	4
3. BAKGRUNN .....	4
4. KORTVERSJON AV ANBEFALINGENE .....	4
5. DEFINISJONER.....	5
6. UTREDNING .....	7
7. MÅL FOR SYKDOMSAKTIVITET, RESPONS OG REMISJON .....	10
8. BEHANDLING OG OPPFØLGING .....	14
8.1 Overordnede behandlingsprinsipper og anbefalinger .....	14
8.2 Behandlingsmål .....	15
8.3 Medikamentell behandling.....	16
8.4 Kontrollhyppighet .....	18
8.5 Vurdering av nivå på sykdomsaktivitet .....	19
8.6 Vurdering av respons på behandling .....	19
8.7 Sykdomsoppbluss .....	19
8.8 Bildediagnostiske undersøkelser .....	20
9. SCREENING FØR OPPSTART DMARD .....	21
9.1 Standard screening før oppstart DMARD .....	21
9.2 Risiko for tuberkulose og bDMARD behandling.....	21
10. MONITORERING AV RA PASIENTER SOM BRUKER DMARD.....	21
10.1 Laboratoriemonitorering .....	22
10.2 Serummålinger av bDMARD og anti-legemiddel antistoffer.....	23
11. KOMORBIDITET VED RA .....	24
11.1 Osteoporose (steroidindusert).....	24
11.2 Hjerte-kar risiko .....	25
11.3 DMARD hos RA pasienter med høy-risiko komorbiditet .....	26
12. EKSTRA-ARTIKULÆRE MANIFESTASJONER VED RA .....	27
13. VAKSINER VED RA.....	28
13.1 Hovedregler for vaksinasjon ved RA behandlet med DMARD .....	28
13.2 Oversikt over ikke-levende og levende vaksinerhttp:// .....	28
13.3 Pneumokokkvaksine ved RA.....	29
13.4 Herpes zoster vaksine ved RA .....	29
14. SVANGERSKAP OG RA .....	31
15. NEDTRAPPING AV DMARD VED RA.....	31
16. IKKE-FARMAKOLOGISK BEHANDLING AV RA.....	31
16.1 Alle med RA bør få evidensbasert ikke-farmakologisk behandling ved behov .....	31
16.2 Fysisk aktivitet og trening.....	31
16.3 Hands-on teknikker og modaliteter .....	32
16.4 Ortoser, innleggssåler, sko og hjelpemidler.....	32
16.5 Rehabilitering .....	32
17. NASJONALE KVALITETSMÅL .....	33
LITTERATURLISTE.....	35
HØRINGSSVAR.....	50
FORKORTELSER.....	50

## 1. Hensikt

Sikre at mennesker med revmatoid artritt (RA) får evidensbasert utredning, behandling og oppfølging, uavhengig av hvor de bor i landet.

## 2. Målgruppe

Revmatologer, leger i spesialisering og annet helsepersonell som bidrar i utredning, behandling og oppfølging av mennesker med RA i Norge.

## 3. Bakgrunn

Norsk revmatologisk forening sitt fagråd er oppdragsgiver for nasjonal prosedyre for diagnostikk, behandling og oppfølging av RA. Den norske prosedyren tar utgangspunkt i EULAR sine behandlingsanbefalinger for RA fra 2016 (1), ACR sine anbefalinger for RA fra 2015 (2) og Treat-to-Target (T2T)-initiativet (3). I tillegg er det i stor grad tatt hensyn til norsk klinisk praksis, og nasjonal erfaring med behandlingsstrategi basert på T2T (4).

## 4. Kortversjon av anbefalingene

1. Straks diagnosen RA er stilt skal det startes med csDMARD, hvor metotreksat (MTX) er førstevalg. Samtidig som start med csDMARD gis en kortvarig prednisolonkur frem til forventet effekt av MTX (6-8 uker).
2. Pasienter med nyoppstått RA skal følges med hyppige kontroller (hver 1-3 måned) frem til forhåndsbestemt behandlingsmål er nådd.
3. Dersom det ikke er oppnådd moderat/god respons eller remisjon innen 3 måneder fra oppstart med csDMARD, skal en intensivere medikamentell behandling eller legge til/bytte csDMARD. Dersom det foreligger 1) **prognostisk dårlige markører** (anti-CCP/RF i høyt titer, usurer på røntgen eller benmargsødem på MR) og det er 2) **objektive tegn til vedvarende sykdomsaktivitet** (forhøyet CRP og/eller SR, klinisk hovne ledd, synovitt/tenosynovitt på ultralyd/MR), bør bDMARD eller tsDMARD legges til etter 3 måneder.
4. Dersom det ikke er oppnådd remisjon innen 6 måneder fra oppstart med csDMARD, skal bDMARD eller tsDMARD legges til, forutsatt at det foreligger objektive tegn til vedvarende inflammasjon (forhøyet CRP og/eller SR, klinisk hovne ledd, synovitt/tenosynovitt på ultralyd/MR).

## 5. Definisjoner

Tabell 1: Definisjoner

Revmatoid artritt (RA)	
Diagnose RA	<ul style="list-style-type: none"><li>Tilfredsstillende 2010 ACR/EULAR klassifikasjonskriterier for RA (5, 6), eller</li><li>Tilfredsstillende ACR1987 RA kriterier (7), eller</li><li>Klinisk diagnose for RA</li></ul>
ICD-10 diagnosekoder RA	<ul style="list-style-type: none"><li>M05.0 Feltys syndrom</li><li>M05.8 Annen spesifisert seropositiv RA</li><li>M05.9 Uspesifisert seropositiv RA</li><li>M06.0 Seronegativ RA</li><li>M06.8 Annen spesifisert seronegativ RA</li><li>M06.9 Uspesifisert seronegativ RA</li><li>M12.3 Palindrom revmatisme</li></ul>
Tidlig RA	RA med symptomvarighet < 6 måneder fra pasientrapporterte første hovne ledd (2)
Etablert RA	RA med symptomvarighet > 6 måneder fra pasientrapporterte første hovne ledd (2)
Voksne RA pasienter	Voksne ≥ 18 år, og som oppfyller diagnose for RA
Dårlig prognostiske faktorer	
	<ul style="list-style-type: none"><li>Moderat (etter csDMARD behandling) til høy sykdomsaktivitet i følge komposittmål (8)</li><li>Høye akutt fasereaktanter (9, 10)</li><li>Mange hovne ledd (9-11)</li><li>RF og/eller ACPA, spesielt i høyt titer (10, 12)</li><li>Kombinasjon av overnevnte (13, 14)</li><li>Tidlig erosjoner på røntgen (10)</li><li>Start av DMARD senere enn 6 måneder etter symptomstart (15)</li><li>Svikt av 2 eller flere csDMARDs (16)</li><li>Benmargsødem på MR (17, 18)</li><li>Forhøyet Health Assessment Questionnaire (HAQ) (19, 20)</li></ul>
Remisjon, sykdomsaktivitetsnivå og sykdomsoppbluss	
Remisjon	<ul style="list-style-type: none"><li>ACR/EULAR Boolean remisjon eller</li><li>Index-basert remisjon slik som (21): DAS remisjon SDAI remisjon CDAI remisjon</li></ul> <p><u>Unntak:</u> DAS28 remisjon er ikke reell remisjon siden bare 28 ledd undersøkes. Hvis DAS28 remisjon brukes skal det i tillegg ikke være hovne/ømmelige ledd i ankler og forføtter (22)</p>
Lav sykdomsaktivitet	Lavt sykdomsaktivitetsnivå i følge validerte komposittmål som inkluderer leddtelling (23-25)
Moderat og høy sykdomsaktivitet	Sykdomsaktivitetsnivå svarende til validerte komposittmål som inkluderer leddtelling (23-25)
Sykdomsoppbluss	Behandlingsmålet har vært oppnådd, men sykdomsaktiviteten har økt slik at behandling må endres. Det finnes ingen internasjonal konsensus for sykdomsoppbluss, men i Norge kan følgende definisjon anvendes: DAS>1.6 + økning i DAS >0.6 + antall hovne ledd >1, eller at det er enighet mellom pasient og lege om at

	det er sykdomsoppbluss og behandlingen må endres (26)
<b>DMARD (disease-modifying antirheumatic drugs) nomenklatur (27)</b>	
Konvensjonell syntetisk DMARDs (csDMARDs)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metotreksat (MTX) po/sc</li> <li>• Sulfasalazin (SSZ) po</li> <li>• Hydroksyklorokin (HCQ) po</li> <li>• Leflunomid (LEF) po</li> </ul>
Targeted syntetisk DMARDs (tsDMARDs)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tofacitinib (Janus Kinase (JAK) inhibitor) po</li> <li>• Baricitinib (JAK inhibitor) po</li> </ul>
Biologisk original DMARDs (boDMARDs)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adalimumab (TNF inhibitor) sc</li> <li>• Abatacept (selektiv T-celle co-stimulator blokker) sc/iv</li> <li>• Anakinra (IL-1 inhibitor) sc</li> <li>• Certolizumab pegol (TNF inhibitor) sc</li> <li>• Etanercept (TNF inhibitor) sc</li> <li>• Golimumab (TNF inhibitor) sc</li> <li>• Infliksimab (TNF inhibitor) iv</li> <li>• Rituksimab (monoklonalt antistoff, binder til CD20-antigen på B-lymfocytter) iv</li> <li>• Tocilizumab (IL-6 inhibitor) sc/iv</li> </ul>
Biosimilar DMARDs (bsDMARDs)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SB4, biosimilar etanercept sc</li> <li>• CT-P13, biosimilar infliksimab iv</li> <li>• CT-P10, biosimilar rituksimab iv</li> <li>• Flere bsDMARD kommer</li> </ul>
Biologisk DMARDs (bDMARDs)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• boDMARDs og bsDMARDs</li> </ul>
csDMARD monoterapi	Som oftest MTX, men kan også være LEF, SSZ eller HCQ
csDMARD duoterapi	MTX+SSZ, MTX+HCQ, SSZ+HCQ, eller kombinert med LEF
csDMARD trippelterapi	MTX+SSZ+HCQ
<b>Prednisolon</b>	
Lavdose Prednisolon	≤7.5mg/dag (28, 29)
Kortvarig bruk av Prednisolon	< 3 måneder (2)
<b>Behandlingsreduksjon</b>	
Nedtrapping	Vanligvis reduksjon av medikamentdose eller økning av doseringsintervall
Seponering	Stoppe et spesifikt medikament
<b>Behandlingssvikt</b>	
csDMARD behandlingssvikt	Ikke oppnådd behandlingsmål, eller tap av behandlingsmål eller ikke akseptable bivirkninger
bDMARD behandlingssvikt	Ikke grunnlag for å fortsette aktuelle bDMARD grunnet manglende effekt eller bivirkninger
Primær bDMARD behandlingssvikt	Ikke tilstrekkelig effekt av bDMARD helt fra start av behandling
Sekundær bDMARD behandlingssvikt	Initial effekt av bDMARD, men tapende effekt slik at det ikke er tilstrekkelig

## 6. Utredning

Ved begrunnet mistanke om inflammatorisk leddsykdom i perifere ledd er veiledende frist for helsehjelp 4 uker, i følge Helsedirektoratets prioriteringsveileder.

[Helsedirektoratet - Revmatologi - Prioriteringsveileder](#)

Individuelle forhold kan endre rettighetsstatus.

**Tabell 2:** Anbefalte frister ved begrunnet mistanke om inflammatorisk leddsykdom

Kliniske opplysninger	Anbefalt tilsett av revmatolog innen
Høytitret anti-CCP/RF + artralgi	4 uker
Høytitret anti-CCP/RF + artralgi + forhøyet SR og/eller CRP (eller artritt)	2 uker
Høytitret anti-CCP/RF + artritt	2 uker*
Oligo- eller polyartritt	2 uker*

\* Bør betraktes som halvøyeblikkelig hjelp og tilses så raskt som praktisk mulig innen 2 uker

**Tabell 3:** Klinisk vurdering og supplerende undersøkelser ved utredning av mistenkt RA

Klinisk vurdering og supplerende undersøkelser*	Merknad
Anamnese og hereditet	-
Klinisk undersøkelse	Leddundersøkelse Hjerte/lunge/annet relevant
Blodprøver	SR/CRP Generell hematologi, ALAT, Kreatinin s-elektroforese Anti-CCP, RF, ANA Hepatitt B og C QuantiFERON HIV test ved risikoatferd
Bilediagnostikk	Rtg thorax Rtg begge hender og føtter UL av aktuelle ledd† MR hånd‡

\* Gjør det som er klinisk indisert

† For å avklare artrittaktivitet og antall ledd affisert til klassifikasjonskriterier

‡ MR av betydning som prognostisk markør

**Tabell 4: Noen aktuelle differensialdiagnoser til RA(30)**

Noen differensialdiagnoser	Aktuell utredning
Reaktiv artritt	Anamnese, relevant serologi og bakteriologi
Spondyloartritt inkl. psoriasis artritt	Anamnese; inflammatoriske ryggmerter, psoriasis hos pasient eller 1. gradsslektninger, iridocyklitt, symptomer på inflammatorisk tarmsykdom, ryggundersøkelse, relevant bildediagnostikk
Urinsyregikt	Anamnese, mikroskopi av leddvæske mtp. urinsyrekrystaller
Septisk artritt	Anamnese, feber, bakteriologi av leddvæske
Systemisk lupus erythematosus	Anamnese, tegn på SLE
Andre bindevevssykdommer	Anamnese, tegn på bindevevssykdom
Artrose	Anamnese, leddvæske, bildediagnostikk
PMR	Anamnese, proksimal stivhet, SR>50, alder >50 år
Hemokromatose	Ferritin, s-jern, TIBC, rtg hender, evt. gentest
Akutt viral polyartritt	Parvovirus B19, hepatitt B og C, rubella, Alfa-virus (f.eks. Chikungunya), Borrelia (gram neg. spiroket)
Paraneoplastisk sykdom	Anamnese, symptomer og funn på malignitet
Sarcoidose	Anamnese, tegn på sacoidose

### Klassifikasjonskriterier for RA

Det er ønskelig å stille diagnosen RA så tidlig som mulig, og mens pasienten fortsatt er innenfor "window of opportunity" (31-33). Det er uvisst hvor stort dette vinduet er, men det er antydning 3-6 måneder (34). For å kunne stille diagnosen RA tidlig i sykdomsforløpet ble 2010 ACR/EULAR klassifikasjonskriterier for RA utviklet (5). Ulempen med de tidligere brukte klassifikasjonskriteriene for RA fra 1987 er at de som oftest oppfylles først etter at sykdommen er veletablert, og to av de syv kriteriene er til stede først etter at det er tilkommet irreversibel skade (7). 2010 ACR/EULAR klassifikasjonskriteriene for RA og ACR 1987 kriteriene for RA er angitt nedenfor.



**Tabell 5: 2010 ACR/EULAR klassifikasjonskriterier for RA\* (5)**

LEDD (0–5) †	Poeng
1 stort ledd	0
2–10 store ledd	1
1–3 små ledd (store ledd ikke inkludert)	2
4–10 små ledd (store ledd ikke inkludert)	3
>10 ledd (minst et lite ledd)	5
SEROLOGI (0–3) ‡	
Negativ RF <u>OG</u> negativ ACPA	0
Lav positiv RF <u>ELLER</u> lav positiv ACPA	2
Høy positiv RF <u>ELLER</u> høy positiv ACPA	3
SYMPTOMVARIGHET (0–1) §	
<6 uker	0
≥6 uker	1
AKUTT FASE-REAKTANTER (0–1)**	
Normal CRP <u>OG</u> normal SR	0
Unormal CRP <u>ELLER</u> unormal SR	1

\* Forutsetning for å bruke kriteriene er minst et ledd med klinisk synovitt som ikke kan forklares av annen sykdom. Poengsummen for de fire kategoriene summeres. Ved poengsum  $\geq 6$  har pasienten revmatoid artritt (RA). Pasienter med erosiv sykdom karakteristisk for RA (6), og pasienter som retrospektivt oppfyller 2010 kriteriene (5), klassifiseres også som RA.

† Når antall affiserte ledd telles opp inkluderes både ømme og hovne ledd, samt ledd med synovitt på MR/ultralyd (35).

‡ Negativ referer til internasjonal unit (IU) verdier som er opp til eller lik øvre grense av normalområdet for laboratoriet og aktuelt assay; lav-positiv referer til IU verdier over normalområdet men  $\leq 3x$  forhøyet, og høy-positiv referer til  $>3x$  normalområdet for laboratoriet og assayet.

§ Fra pasientrapportert første symptom på synovitt (hevelse, smerte, ømhet).

\*\* Normal/unormal definert ut fra lokalt laboratorium sine referanser.

Store ledd: skuldre, albuer, hofter, knær og ankler.

Små ledd: MCP, PIP, MTP2-5, tommelens IP-ledd og håndledd. Følgende ledd ekskluderes: Alle DIP, CMC1 og MTP1-ledd, ettersom synovitt her gjerne er assosiert med psoriasisartritt, artrose og urinsyregikt.

**Tabell 6: ACR 1987 klassifikasjonskriterier (7)**

Kriterier	Definisjon
1. Morgenstivhet	Morgenstivhet i og rundt ledd som varer mer enn en time. Vedvart i minst 6 uker.
2. Artritt i 3 eller flere leddområder	Minst tre leddområder samtidig med bløtdelshevelse og væske (ikke bare benet oppdrivning) sett av lege. Mulige affiserte ledd er PIP, MCP, håndledd, albue, kne, ankel og MTP. Vedvart i minst 6 uker.
3. Artritt i hender	Minst et hovent ledd i håndledd, MCP eller PIP ledd. Vedvart i minst 6 uker.
4. Symmetrisk artritt	Bilateral affeksjon av samme leddområde (som angitt under punkt 2). Vedvart i minst 6 uker.
5. Revmatiske noduli	Subkutane noduli over benet utspring, ekstensorflater eller rundt ledd, sett av lege.
6. RF positiv	Forhøyet nivå av serum revmatoid faktor.
7. Røntgen forandringer	Røntgenforandringer typisk for RA som inkluderer erosjoner og/eller leddnær osteoporose.

Pasienter med artritt kan klassifiseres som RA dersom minst 4 av 7 kriterier oppfylles.

### **7. Mål for sykdomsaktivitet, respons og remisjon**

Sykdomsaktiviteten ved RA vurderes ved komposittmål som inkluderer leddtelling, og dette bør dokumenteres i journal ved hver visitt. De validerte komposittmålene som brukes i klinisk praksis er angitt i tabell nedenfor. I **tabell 7** vises hvilke parametere som inngår i de ulike komposittmålene, **tabell 8** angir grenseverdiene for remisjon, lav, moderat og høy sykdomsaktivitet for DAS, DAS28, SDAI, CDAI og ACR/EULAR Boolean. Det bemerkes at dersom DAS28 remisjon brukes skal det i tillegg ikke være affeksjon av ankler og forføtter (21, 36). **Tabell 9 a, b og c** viser grenseverdiene for EULAR god, moderat og ingen respons for DAS, DAS28 og CDAI. Det er ikke utviklet EULAR god, moderat og ingen respons grenseverdier for SDAI. I de tilfellene hvor en likevel ønsker å bruke SDAI for å vurdere respons kan SDAI50, 70, 85 respons brukes, som korresponderer med ACR20, 50 og 70 respons (37).

**Tabell 7:** Komposittmål som inngår i de ulike sykdomsaktivitetsmålene for RA

	CRP eller SR	Hovne ledd		Ømme ledd		PGA	PhGA
		28 ledd	44 ledd	28 ledd	Ritchie Articular Index		
DAS	x		x		x	x	
DAS28	x	x		x		x	
SDAI	x*	x		x		x	x
CDAI		x		x		x	x
ACR/EULAR Boolean remisjon	x*	x <sup>†</sup>		x <sup>†</sup>		x	

**Forkortelser:** ACR: American College of Rheumatology, CDAI: Clinical Disease Activity Index, CRP: C-reaktivt protein, DAS: Disease Activity Score, DAS28: Disease Activity Score med 28 ledd, SR: Senknings reaksjon, EULAR: European League Against Rheumatism, PGA: Patient Global Assessment, PhGA: Physician Global Assessment, SDAI: Simplified Disease Activity Index.

\* CRP.

<sup>†</sup> Inkludert undersøkelse av ankler og forføtter.

**Tabell 8:** Grenseverdier for de ulike sykdomsaktivitetsnivåene ved RA

	Sykdomsaktivitetsnivå			
	Remisjon	Lav	Moderat	Høy
DAS	<1.6	1.6–2.4	>2.4–3.7	>3.7
DAS28	<2.6*	2.6–3.2	>3.2–5.1	>5.1
SDAI	≤3.3	>3.3–11	>11–26	>26
CDAI	≤2.8	>2.8–10	>10–22	>22
ACR/EULAR Boolean remisjon	Hovne ledd ≤ 1 <sup>†</sup> Ømme ledd ≤ 1 <sup>†</sup> PGA ≤ 1 (0-10) CRP (mg/L) ≤ 10	–	–	–

**Forkortelser:** ACR: American College of Rheumatology, CDAI: Clinical Disease Activity Index, CRP: C-reaktivt protein, DAS: Disease Activity Score, DAS28: Disease Activity Score med 28 ledd, EULAR: European League Against Rheumatism, PGA: Patient Global Assessment, SDAI: Simplified Disease Activity Index.

\* I tillegg skal det ikke være hovne/ømme ankler og forføtter (21).

<sup>†</sup> Inkludert undersøkelse av ankler og forføtter.

## EULAR respons kriterier

Vurdering av respons er spesielt viktig ved evaluering 3 måneder etter start av DMARD. Dersom det ikke er markant respons skal DMARD behandlingen justeres/endres. På dette tidspunktet er det for tidlig å vurdere bare oppnådd eller ikke oppnådd remisjon. Dersom det er vesentlig respons, men uten at behandlingsmålet er nådd ved 3 måneder, er det likevel riktig å gi medikamentet ytterligere noe tid, da det i slike situasjoner er sannsynlig at pasienten kan nå behandlingsmålet innen 6 måneder. En liten forbedring er ikke tilstrekkelig for å fortsette behandlingen uendret, det skal være betydelig respons ved 3 måneder for å fortsette den igangsatte DMARD-behandlingen. Responskriteriene er ment som hjelp i denne vurderingen.

**Tabell 9a:** Grenseverdier for EULAR respons kriterier vurdert ved DAS

DAS score ved vurdering	Bedring i DAS fra baseline		
	>1.2	0.6 ≤ 1.2	<0.6
≤2.4	God respons	Moderat respons	Ingen respons
>2.4 og ≤3.7	Moderat respons	Moderat respons	Ingen respons
>3.7	Moderat respons	Ingen respons	Ingen respons

**Tabell 9b:** Grenseverdier for EULAR respons kriterier vurdert ved DAS28

DAS28 score ved vurdering	Bedring i DAS28 fra baseline		
	>1.2	0.6 ≤ 1.2	≤0.6
≤3.2	God respons	Moderat respons	Ingen respons
3.2 og ≤ 5.1	Moderat respons	Moderat respons	Ingen respons
>5.1	Moderat respons	Ingen respons	Ingen respons

**Tabell 9c:** Grenseverdier for EULAR respons kriterier vurdert ved SDAI (38)

SDAI score ved vurdering	Bedring i SDAI fra baseline		
	>22	10 ≤ 22	<10
≤ 11	God respons	Moderat respons	Ingen respons
>11 og ≤ 26	Moderat respons	Moderat respons	Ingen respons
>26	Moderat respons	Ingen respons	Ingen respons

## ACR, SDAI og CDAI behandlingsrespons

**Tabell 9d:** Definisjon av ACR, SDAI og CDAI behandlingsrespons ved RA (37)

	God («major») respons	Moderat respons	Liten («minor») respons
ACR-respons	ACR70	ACR50	ACR20
SDAI-respons	SDAI85	SDAI70	SDAI50
CDAI-respons	CDAI85	CDAI70	CDAI50

**Forkortelser:** DAS: Disease Activity Score, DAS28: Disease Activity Score med 28 ledd, SDAI: Simplified Disease Activity Index, CDAI: Clinical Disease Activity Index, EULAR: European League Against Rheumatism, ACR: American College of Rheumatology.

ACR20-, 50- og 70-respons er et mål på prosentvis bedring i sykdomsaktivitet fra et tidspunkt til det neste vurdert ved bedring i antall hovne ledd, antall ømme ledd, og tilsvarende prosentvis bedring i 3 følgende 5 øvrige kriterier: 1. Pasientens total vurdering (0-10 cm), 2. Undersøkers total vurdering (0-10 cm), 3. Smerte (0-10), 4. Funksjonsnedsettelse vurdert ved spørreskjema, 5. Akutt fase reaktanter (SR eller CRP).

Eksempel: for å oppnå ACR50-respons må det være minst 50 % bedring i antall hovne ledd, 50 % bedring i antall ømme ledd, og i tillegg 50 % bedring i minst 3 av 5 øvrige kriterier.

Grenseverdiene for SDAI og CDAI minor, moderat og major respons er beregnet ut fra hva som er tilsvarende bedring som ACR20-, 50- og 70-respons (37). Det er verd å merke seg at SDAI85- og CDAI85-respons svarer til ACR70-respons, SDAI70- og CDAI70-respons svarer til ACR50-respons, og SDAI50- og CDAI50-respons svarer til ACR20-respons.

## 8. Behandling og oppfølging

### 8.1 Overordnede behandlingsprinsipper og anbefalinger

EULAR og ACR har utviklet overordnede prinsipper og anbefalinger for behandling av RA (1, 2), T2T-initiativet har anbefalinger for oppfølging av mennesker med RA (3), samt EULAR har anbefalinger for tidlig artritt (30). Norske behandlingsanbefalinger for RA er basert på dette og tilpasset nasjonalt.

**Tabell 10:** Norske overordnede behandlingsprinsipper og anbefalinger for RA

<b>4 overordnede behandlingsprinsipper</b>	
A	Behandling av revmatoid artritt er basert på en felles avgjørelse mellom pasient og revmatolog.
B	Behandlingsmålet er å maksimere pasientens livskvalitet gjennom å kontrollere symptomene, forebygge strukturelle skader, normalisere pasientens funksjon og deltakelse i sosiale- og arbeidsrelaterte aktiviteter.
C	Behandling av inflammasjon er det viktigste tiltaket for å nå målet. Valg av behandling er basert på sykdomsaktivitet, risiko for strukturell skade, komorbiditet og sikkerhetshensyn.
D	Revmatologer er spesialister på inflammatorisk revmatisk sykdom, og skal ha primæransvaret for RA pasienter.
<b>10 anbefalinger</b>	
1.	DMARD behandling startes straks diagnosen RA er avklart.
2.	Behandlingsmålet er vedvarende remisjon, definert som fravær av symptomer og tegn på signifikant inflammatorisk aktivitet. Lav sykdomsaktivitet kan være et akseptabelt alternativt behandlingsmål hos pasienter med etablert RA hvor det ikke er realistisk å oppnå vedvarende remisjon.
3.	Ved monitorering i klinisk praksis skal det brukes validerte komposittmål som inneholder leddundersøkelse for å styre behandlingsvalgene. Hvis det ikke er bedring innen 3 måneder etter start av behandling, eller målet ikke er nådd innen 6 måneder, skal behandlingen endres.
4.	Ved høy og moderat sykdomsaktivitet skal det være hyppig monitorering (så ofte som hver måned); og så lenge behandlingsmålet ikke er nådd, skal behandlingen justeres minst hver 3. måned.
5.	Metotreksat er førstevalg ved start av behandling. Hos pasienter med kontraindikasjon for metotreksat (eller tidlig intoleranse), er leflunomid eller sulfazalazin aktuelle alternativer.
6.	Kortvarig steroidkur anbefales samtidig som pasienten starter eller bytter csDMARD, og kan gis i ulik dose, varighet og administrasjonsform, men trappes ned når det er forventet at effekten av DMARD inntreffer.
7.	Hvis pasienten ikke når behandlingsmålet med første csDMARD og det ikke foreligger dårlige prognostiske faktorer, skal det vurderes å legge til, eller bytte til, annet csDMARD.
8.	Hvis pasienten ikke når behandlingsmålet med første csDMARD og det foreligger dårlige prognostiske faktorer, skal en vurdere å legge til bDMARD, alternativt legge til tsDMARD, hvor nåværende praksis er å legge til bDMARD.
9.	bDMARD og tsDMARD skal kombineres med et csDMARD. Dersom pasienten ikke kan bruke csDMARD som komedikasjon, kan IL6-hemmer eller JAK-hemmer i monoterapi ha noen fordeler fremfor andre bDMARDs i monoterapi.
10.	Hvis et bDMARD eller tsDMARD har sviktet, vurderes behandling med et nytt bDMARD eller tsDMARD. Hvis det er initialt god effekt av første TNF-hemmer og deretter tapende effekt er det aktuelt å skifte til ny TNF-hemmer. Hvis det ikke er primærrespons på TNF-hemmer er det mer naturlig å velge bDMARD med annen virkningsmekanisme eller tsDMARD.

### Ytterligere presiseringer av overordnede behandlingsprinsipper og anbefalinger for RA

- Hos pasienter som ikke har brukt DMARD tidligere foretrekkes csDMARD monoterapi (metotreksat er første valg) fremfor trippelterapi eller duoterapi som første behandling (3, 39-42)
- Hos DMARD-naïve brukes csDMARD før bDMARD eller tsDMARD (2, 43)
- Hvis sykdomsaktiviteten forblir moderat eller høy tross csDMARD monoterapi, bytt til (44-50):
  - Kombinasjon av to eller flere csDMARD, eller
  - csDMARD+TNF-hemmer, eller
  - csDMARD+annen bDMARD, eller
  - csDMARD+tsDMARD, fremfor å fortsette med csDMARD monoterapi alene
- Hvis sykdomsaktiviteten forblir moderat eller høy ved TNF-hemmer monoterapi:
  - legg til csDMARD sammen med TNF-hemmer fremfor å fortsette med TNF-hemmer alene (51-56)

### 8.2 Behandlingsmål

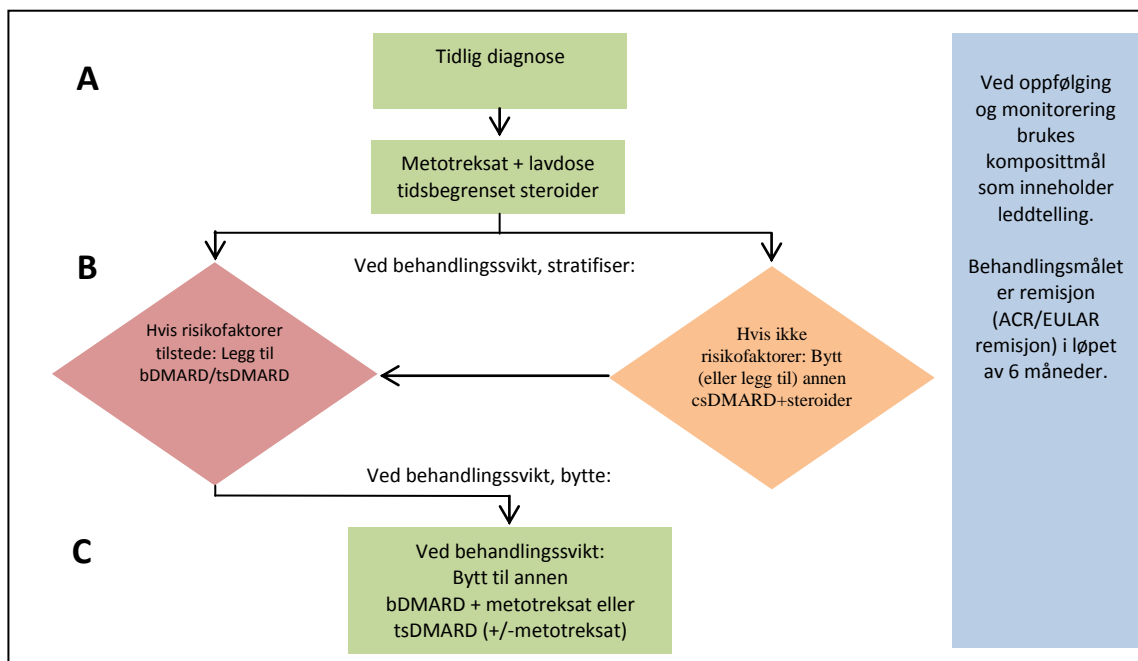
Behandlingsmålet er vedvarende remisjon ved tidlig RA (jf. kapittel 5). Ved etablert RA er behandlingsmålet også vedvarende remisjon, alternativt vedvarende lav sykdomsaktivitet dersom det ikke er realistisk å oppnå remisjon (1, 2). Remisjon bør oppnås innen 6 måneder etter igangsatt behandling. Dersom det ikke er bedring etter 3 måneder, er det lite sannsynlig at remisjon kan oppnås ved 6 måneder, og behandlingen skal justeres eller endres (1). Behandlingen og behandlingsmålet er basert på en felles avgjørelse mellom pasient og revmatolog.

### 8.3 Medikamentell behandling

Før oppstart med DMARD skal pasienten få kort muntlig og skriftlig informasjon om medikamentene, link til pasientinformasjon finnes her:

[Den norske legeforening - Norsk revmatologisk forening - Pasientinformasjon om legemidler](#)

Figur 1: Behandlingsnivå ved RA



**A:** Tidlig behandlingsnivå: diagnose og oppstart metotreksat (+ tidsbegrenset steroider)

**B:** Andre behandlingsnivå: hvis målet ikke oppnås med csDMARD (metotreksat)

**C:** Videre behandlingsnivå: dersom første bDMARD/tsDMARD ikke har ført til behandlingsmålet.

Figur modifisert etter Smolen et al. Lancet 2016: Rheumatoid arthritis (36)

I praksis, hvis pasienten innen 3 måneder har nådd lav sykdomsaktivitet eller rundt 80% bedring i SDAI eller CDAI, er sannsynligheten høy for å nå behandlingsmålet innen 6 måneder (57). Hvis det er ingen eller liten respons ved 3 måneder skal behandlingen endres. Tilsvarende, hvis behandlingsmålet ikke er nådd ved 6 måneder skal behandlingen endres. For å legge til biologisk medikasjon skal det være objektive tegn til inflammasjon. Behandlingen skal tilpasses etter risikofaktorer, komorbiditet og komedikasjon (3).



**Tabell 11: Anbefalt DMARD justering og visittintervall ved nydiagnostisert RA (1, 2, 4).**

Tilpass behandlingen etter risikofaktorer, komorbiditet og komedikasjon (3), her skisseres anbefalinger for de første to år etter oppstart med DMARD.

Behandlingsnivå	Visitt måned	Behandling hvis ikke tilfredstillende respons (hvis respons eller nådd behandlingsmål, fortsett uendret behandling)
A	0	<b>csDMARD monoterapi* + Prednisolon</b> 1. Metotreksat (MTX) 15 mg/uke, øke med 5mg annenhver uke til 20-25 mg/uke (58) 2. Samtidig Folsyre 1 mg x 1 3. Prednisolon 15 mg uke 1, 10 mg uke 2, 7,5 mg uke 3, 5 mg uke 4+5, 2,5 mg uke 6+7 4. Event. kalktilskudd m/D-vit 500-1000mg + 800IE x 1 (under prednisolon behandling)
A	1	<b>Optimalisere csDMARD monoterapi*</b> Fortsett opptrapping MTX, justering av dose hvis bivirkninger, evt. skifte til subcutan adm. hvis måldose over 20 mg/uke. Leddinjeksjoner når det er indisert
A	2	<b>Optimalisere csDMARD monoterapi*</b> Skifte til subcutan MTX og øke dose til 25–30 mg/uke(59) Eller øke sulfasalazin / hydroksyklorokin/leflunomid dosen
B	3	<b>Responsvurdering 3 måneder etter igangsatt behandling, hvis ikke oppnådd respons:</b> <b>csDMARD trippelterapi</b> (eller annen kombinasjonsbehandling)† 1. Legg til sulfasalazin, øke over 2-4 uker til 500 mg 2 x 2 og 2. Legg til hydroksyklorokin 200 mg 1 x 2
B	(4-5)	<b>Optimalisere csDMARD kombinasjonsbehandling**</b> Justering av dose hvis bivirkninger. Leddinjeksjoner når det er indisert
C	6	<b>Behandlingsmålvurdering 6 måneder etter igangsatt behandling, hvis ikke oppnådd behandlingsmål:</b> <b>csDMARD‡ og 1. bDMARD/tsDMARD§</b> 1. Høyest tolererte dose MTX * og 2. Legg til første biologiske (i henhold til aktuelle LIS anbefalinger) *Eller sulfasalazin /hydroksyklorokin /leflunomid hvis MTX ikke er tolerert
C	9	<b>Optimalisere csDMARD og 1. bDMARD/tsDMARD</b> Leddinjeksjoner når det er indisert
D	12	<b>csDMARD‡ og 2. bDMARD/tsDMARD§</b> Bytt til 2. biologiske (i henhold til aktuelle LIS-anbefalinger)
D	15	<b>csDMARD‡ og 2. bDMARD/tsDMARD§</b> Juster dose/intervall av 2. biologiske
E	18	<b>csDMARD‡ og 3. bDMARD/tsDMARD§</b> Bytt til 3. biologiske (i henhold til aktuelle LIS-anbefalinger)
E	21	<b>Optimalisere csDMARD og 3. bDMARD/tsDMARD og prednisolon</b> Justere dose/intervall av 3. biologiske og/eller legg til prednisolon 7,5mg
F	24	Fortsett behandlingen i følge standard klinisk praksis

\* Hvis peroral MTX ikke tolereres byttes det til subcutan MTX, fortsett deretter etter skjema. Uansett skifte til subcutan MTX når dosen økes utover 20mg/uke. Dersom det oppstår ikke-akseptable bivirkninger for lavdose subcutan MTX eller det er kontraindikasjoner for oppstart av MTX, velges sulfasalazin eller hydroksyklorokin monoterapi (standard dose) hvis det er lav sykdomsaktivitet, hvis det er moderat eller høy sykdomsaktivitet velges leflunomid 20 mg.

† Hos pasienter med objektive tegn på vedvarende sykdomsaktivitet (forhøyet CRP og/eller SR, klinisk hovne ledd, synovitt/tenosynovitt på ultralyd/MR) og det foreligger prognostisk dårlige markører (anti-CCP/RF, usurer på

røntgen eller benmargsødem på MR) er det mulig å hoppe over trinn B i behandlingsskjeden og gå direkte til trinn C ved 3 måneders visitt.

**\*\* Tidspunkt for kontroll avhengig av sykdomsaktivitet, ved lav sykdomsaktivitet ikke nødvendig med denne kontrollen. Vurder doseøkning av csDMARD, evt. tillegg av lavdose prednisolon ved moderat/høy sykdomsaktivitet (bør trappes ned så raskt det er forsvarlig).**

‡ Dersom det ikke er toleranse for noen av de konvensjonelle csDMARD kan dette bli utelatt hvis det biologiske medikamentet en velger har indikasjon og er effektivt i monoterapi (f.eks. tocilizumab, JAK hemmer) (60).

§ Krav for å legge til biologisk/tsDMARD: Det bør være objektive tegn på pågående inflammasjon, f.eks. forhøyet SR/CRP (>normal området, og ikke som følge av annen sykdom/infeksjon) eller klinisk hovne ledd  $\geq 1$  (eller PD score  $>1$  ved UL, eller synovitt/tenosynovitt/benmargsødem ved MR). Avgjørelsen om oppstart av biologisk/tsDMARD behandling skal være godkjent av minst to spesialister i revmatologi.

Responsvurdering alltid 3 måneder etter igangsatt behandling, og vurdering av behandlingsmål oppnådd 6 måneder etter igangsatt behandling. Ved høy sykdomsaktivitet kontroll hver måned, ved moderat hver 2. måned, og ved lav sykdomsaktivitet eller remisjon hver 3. måned. Ved vedvarende oppnådd behandlingsmål i minimum 6 måneder kontroll hver 6. måned innenfor de første to år etter igangsatt behandling.

### Forslag til behandling med steroider ved RA

Dersom det er sykdomsoppbluss ved etablert RA, og det ikke er indikasjon for å endre DMARD, kan det være aktuelt å gi steroider:

- **Kort (7 uker) prednisolonkur:** 15 mg x1 i 1 uke, 10 mg x1 i 1 uke, 7.5 mg x1 i 1 uke, 5 mg x1 i 2 uker, 2.5 mg x1 i 2 uker, deretter seponere (denne kuren er også aktuell ved «bridging»)
- **Svært kort (6 dager) prednisolon kur:** 20 mg x1 i 2 dager, 15mg x1 i 2 dager, 10 mg x1 i 2 dager, deretter seponere
- **Betametason:** 2.0 ml (6 mg/ml) intramuskulær injeksjon
- **Triamcinolon heksacetamid:** 0.2 – 2.0 ml (20 mg/ml) intraartikulær injeksjon i aktuelle inflammerte ledd, dosering pr. ledd avhengig av størrelse på leddet

### 8.4 Kontrollhyppighet

Ved oppstart av førstegangs DMARD hos RA pasienter skal sykdomsaktiviteten monitoreres hver måned de første 3 månedene (**tabell 11**). Etter 3 måneder vurderes behandlingsrespons, og dersom det ikke er respons skal medikamentell behandling endres. Det er lite sannsynlig at en pasient som ikke har noen respons på 3 måneder vil oppnå remisjon etter 6 måneder. Behandlingsmålet skal oppnås i løpet av 6 måneder etter igangsatt behandling. Kontrollhyppighet etter responsvurdering baseres på aktuell sykdomsaktivitet: Ved høy sykdomsaktivitet skal pasienten til kontroll hver måned, ved moderat sykdomsaktivitet hver 2. måned og ved lav sykdomsaktivitet eller remisjon hver 3. måned. Ved vedvarende oppnådd behandlingsmål monitoreres pasienten hver 6. måned innenfor de første to årene. Hos enkelte pasienter som har etablert sykdom, hvor behandlingsmålet er nådd, compliance er god, og hvor det over tid har vært stabil lav/ingen sykdomsaktivitet og stabil DMARD behandling, kan det vurderes lengre intervall mellom kontrollene. Uavhengig av sykdomsaktivitet er Treat-to-Target oppfølging å foretrekke fremfor ikke-målstyrt behandling (2, 61-64).

Revmatologer er spesialister på inflammatorisk revmatisk sykdom, og skal ha hovedansvaret for oppfølging og behandling av mennesker med RA (1). Ved vedvarende lav sykdomsaktivitet eller remisjon kan enkelte kontroller delegeres til sykepleier. Revmatologiske avdelinger som bruker sykepleiedelegerte kontroller bør ha rutiner for hvilke pasienter som skal følges og hvilken oppfølging som skal gjøres av sykepleier med kompetanse innenfor revmatologi.

### **8.5 Vurdering av nivå på sykdomsaktivitet**

Sykdomsaktivitet vurderes ved alle kontroller med validerte sykdomsaktivitetsmål som inkluderer leddtelling. (Se kapittel 5: Sykdomsaktivitet og remisjonsdefinisjoner for DAS28 + føtter, DAS, SDAI, CDAI og ACR EULAR Boolean remisjon). Dersom det ikke er tilstrekkelig respons på 3 måneder etter start/skifte av DMARD-behandling, eller behandlingsmålet ikke er nådd ved 6 måneder, skal en gå videre på neste trinn i behandlingsstigen. Hos enkeltpasienter vil det være tilfeller hvor pasienten ikke har nådd, men er nær, behandlingsmålet ved 6 måneder. En andel av disse pasientene vil likevel kunne ha en ytterligere bedring, og i slike tilfeller bør det vurderes å fortsette samme behandling i ytterligere noen uker.

### **8.6 Vurdering av respons på behandling**

Tre måneder etter start/skifte av csDMARD er det aktuelt å vurdere om det er tilstrekkelig respons på behandling, hvis det er respons er det aktuelt å fortsette på samme trinn i behandlingen selv om pasienten ennå ikke har oppnådd remisjon. Respons på behandling kan vurderes med EULAR god eller moderat respons, alternativt ACR50/70 respons, eller SDAI70/85 eller CDAI70/85 respons. Se kapittel 5.

### **8.7 Sykdomsoppbluss**

Hvis det kommer sykdomsoppbluss hos pasient som behandles med csDMARD, bDMARD eller tsDMARD, vurderes og følges dette opp på samme måte som om behandlingsmålet ikke er oppnådd.

## 8.8 Bildediagnostiske undersøkelser

Tabell 12: Anbefalinger av bildediagnostiske undersøkelser

Bildemodalitet	Hypighet	Indikasjon
Røntgen av hender og føtter	Ved diagnose, deretter etter 12 og 24 måneder, deretter hvert 5. år.	For å følge sykdomsskade, dersom det tilkommer leddskade vurderer endring i DMARD.
Ultralyd av ledd	Ved indikasjon.	For å avklare diagnose, dersom klinisk undersøkelse ikke er tilstrekkelig (35). For å vurdere sykdomsaktivitet ved endring av DMARD, dersom klinisk undersøkelse ikke er tilstrekkelig. Ingen grunn til systematisk ultralyd undersøkelse dersom det ikke er symptomer eller tegn til aktivitet i leddgikten (4).
MR dominant hånd	Ved indikasjon.	For å avklare diagnose og/eller grad av inflammasjon dersom klinikk/UL ikke er tilstrekkelig. For å vurdere om det foreligger dårlige prognostiske markører. Benmargsødem på MR ved RA er en viktig prognostisk markør for senere radiologisk leddskade (17).
Røntgen thorax	I forbindelse med oppstart MTX, og eventuelt nye bilder i før oppstart med TNFi dersom flere år siden forrige gang. Deretter ved indikasjon.	For å ha utgangspunkt i forbindelse med oppstart MTX, samt vurdere om det er holdepunkter for lungefibrose, tuberkulose eller annen lungepatologi.
HRCT thorax	Ved indikasjon.	For å avklare interstitiell lungesykdom.
Røntgen av nakke med funksjonsbilder, gapebilder og skråbilder	Ved langvarig aktiv RA. Før eventuell kirurgi med intubasjon.	Vurdere instabilitet i nakke. Ved fremre atlanto-axial sublaksasjon >7mm henviser til vurdering av nakkekirurg.
MR nakke	Ved symptomer fra nakke.	Vurdere instabilitet i nakke, vurdere affeksjon av medulla og nerverøtter, vurdere inflammasjon.
DXA-måling	Avhengig av risikofaktorer, og tidligere funn.	Vurdere indikasjon for osteoporosebehandling (se kapittel 9.1).

## **9. Screening før oppstart DMARD**

### **9.1 Standard screening før oppstart DMARD**

Screeningprøver før oppstart DMARD er for å utelukke eventuelle kontraindikasjoner for csDMARD, bDMARD eller tsDMARD. Relevante screeningprøver er også tatt med under kapittel 4: Utredning, siden det er hensiktsmessig å avklare både hepatitt og TBC-status før oppstart csDMARD og prednisolon kur, og tiden er knapp dersom det blir nødvendig å legge til bDMARD/tsDMARD etter 3 måneder behandling. Rtg thorax skal gjøres i forbindelse med oppstart MTX, samt at det da er avklart før TNF-hemmer eventuelt legges til (også beskrevet under kapittel 6.7).

- Rtg thorax
- Hepatitt B og C
- TBC-screening – anamnese på TBC og Interferon Gamma Release Assays (IGRA) test, f.eks. QuantiFERON®
- Varicellastatus – særlig med tanke på JAK-hemmere, vurdere indikasjon
- HIV – dersom indikasjon ut fra anamnese

### **9.2 Risiko for tuberkulose og bDMARD behandling**

Før behandling med bDMARDs skal pasienter med følgende risikofaktorer henvises spesialist med spesiell tuberkulosekompetanse (spesialist i infeksjonssykdommer eller lungesykdommer)

- Tidligere kjent eksponering for tuberkulose
- Tidligere behandling for tuberkulose
- Symptomer på aktiv tuberkulose
- Positiv IGRA-test eller inkonklusivt svar i to ulike prøver
- Unormale funn på lungerøntgenbilde

Forebyggende behandling av latent tuberkulose er ingen garanti mot senere tuberkulose

[Folkehelseinstituttet - Behandling med biologiske DMARDs \(sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler\) og risiko for tuberkulose - råd om vurdering, forebygging og behandling \(Supplement smittevern 7 - Forebygging og kontroll av tuberkulose\)](#)

Henvisningsskjema til tuberkuloseundersøkelse:

[Folkehelseinstituttet - Henvisning for tuberkuloseundersøkelse hos spesialist i barne-, lunge- eller infeksjonsmedisin før behandlingsoppstart med biologiske DMARDs\\* \(sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler\)](#)

## **10. Monitorering av RA pasienter som bruker DMARD**

Vurdering av sykdomsaktivitet er beskrevet i kapittel 6. Her beskrives anbefalinger for ytterligere oppfølging.

## 10.1 Laboratoriemonitorering

CRP og/eller SR bør foreligge til hver kontroll hos revmatolog. Nedenfor er anbefalinger for monitorering i forhold til bivirkninger av medikamentell behandling. Det bør alltid tas blodprøver som angitt nedenfor ved oppstart av DMARD.

**Tabell 13:** Anbefalinger for blodprøvekontroller hos RA pasienter som bruker DMARDs\*

Medikament	Monitoreringsintervall basert på tid etter oppstart av behandlingen†		
	<3 måneder	3-6 måneder	>6 måneder
Hydroksyklorokin‡	ingen	Ingen	Ingen
Leflunomid§	2–4 uker	8–12 uker	12 uker
Metotreksat	2–4 uker	8–12 uker	12 uker
Sulfasalazin	2–4 uker	8–12 uker	12 uker
TNF-hemmer	4–6 uker	8–12 uker	8–12 uker
Tocilizumab	4–6 uker**	8–12 uker	8–12 uker
Rituksimab	4–6 uker	8–12 uker	8–12 uker
Abatacept	4–6 uker	8–12 uker	8–12 uker
tsDMARD	4–6 uker**	8–12 uker	8–12 uker

Blodprøver som anbefales ved monitorering: Hemoglobin, hvite blodlegemer med diff.telling, trombocytter, ALAT, kreatinin, (SR og CRP med tanke på effektkontroll/infeksjon).

\* Monitorering anbefales som angitt i tabellen hyppigere de første 3 måneder etter oppstart/bytte av DMARD og etter doseøkning av DMARD, og de lengste intervallene anbefales etter >6 måneder stabil behandling og hvor det har vært normale blodprøver tidligere i forløpet(2, 65).

† Pasienter med komorbiditet, unormale blodprøver, og/eller polyfarmasi som behandles med DMARD kan ha behov for hyppigere laboratorieprøver enn de generelle anbefalingene i tabellen.

‡ Ikke nødvendig med blodprøver, men øyebunnsundersøkelse i forbindelse med oppstart hydroksyklorokin, etter 5 år, og deretter årlig (66).

§ Blodtrykket skal kontrolleres før behandling starter, og deretter med jevne mellomrom.

\*\* Måling av lipidverdier bør gjøres 8-12 uker etter oppstart.

## 10.2 Serummålinger av bDMARD og anti-legemiddel antistoffer

Det er store individuelle forskjeller i serumkonsentrasjonen av legemiddel hos pasienter på standard dose TNF-hemmer og andre bDMARD. Ikke optimal serumkonsentrasjon av legemiddel og utvikling av anti-legemiddel antistoff (Anti Drug Antibodies (ADAb)) er antatt å være årsaker til behandlingssvikt (67). ADAb øker også risikoen for hypersensitivitetsreaksjoner (68). Risikoen for utvikling av ADAb reduseres ved samtidig bruk av csDMARD, og best dokumentasjon for dette foreligger ved samtidig bruk av MTX (69).

**Tabell 14:** Tentativt målområde for medikamentserumnivå for ulike bDMARD\*

Medikament	Tentativt målområde for medikament-serumnivå
s-infliksimab	3–8 mg/L (bunnkonsentrasjon)
s-adalimumab	5–12 mg/L (tilfeldig tidspunkt)
s-etanercept	2–5 mg/L (tilfeldig tidspunkt)
s-golimumab	2–5 mg/L (bunnkonsentrasjon)
s-certolizumab pegol	15–30 mg/L (tilfeldig tidspunkt)
s-tocilizumab	10–25 mg/L (bunnkonsentrasjon)
s-abatacept	10–25 mg/L (bunnkonsentrasjon) †

\* Det er begrenset erfaring og lite litteratur på anbefalte målområder for serumnivå av bDMARD, men dette er anbefalinger fra Guro L. Goll (Revmatologisk avdeling, Diakonhjemmet Sykehus) og Nils Bolstad (Avdeling for medisinsk Biokjemi, Radiumhospitalet) basert på erfaring og kommunikasjon med europeiske miljøer med bred erfaring på serummålinger av biologiske legemidler.

† Stor usikkerhet, liten erfaring.

### Hvis behandlingssvikt og:

- Medikament-serumnivå i anbefalt område (da gjøres ikke ADAb analyse); bytte til bDMARD/tsDMARD med annen virkningsmekanisme
- Medikament-serumnivå under anbefalt område og utvikling av høye ADAb; bytte til annen bDMARD/tsDMARD
- Medikament-serumnivå under anbefalt område og ikke ADAb; her kan det være mest hensiktsmessig å øke dose eller redusere intervall mellom infusjon/injeksjon, fremfor å bytte til annen bDMARD/tsDMARD. Vurderes opp mot LIS-anbefalinger, og bakgrunn for beslutning journalføres.

### Hvis velbehandlet og:

- Medikament-serumnivå <1 mg/L; vurdere å avslutte bDMARD
- Høyt medikament-serumnivå; vurdere å redusere bDMARD

## **11. Komorbiditet ved RA**

### **11.1 Osteoporose (steroidindusert)**

Pasienter med RA som får kortikosteroidbehandling er i en høyrisikogruppe for utvikling av osteoporose, i tillegg til at RA i seg selv gir en økt risiko (70, 71). Kalsium og 25-OH vitamin D tilskudd (Vitamin D 800IE og kalsium 500-1000mg daglig avhengig av kalsium i kosten) anbefales så lenge prednisolon brukes. Ved planlagt bruk av glukokortikoider tilsvarende  $\geq 5$  mg prednisolon i  $> 3$  måneder og tidligere lavenergi-brudd eller T-score  $< -1,0$ , bør pasienten starte med spesifikk osteoporosebehandling

[Helsebiblioteket - Norsk endokrinologisk forening - Nasjonal veileder i endokrinologi - Osteoporose](#)

### **Vurdering av risiko for osteoporose hos RA pasienter**

Det anbefales osteoporosevurdering med DXA-måling hos alle RA pasienter som er:

- Kvinner over 55 år (eller 5 år etter menopause)
- Menn over 70 år

Eller har:

- Prednisolonbruk over 5 mg/døgn  $>3$  måneder uavhengig av alder
- Flere risikofaktorer for osteoporose slik som: høy sykdomsaktivitet, tidligere lavenergifraktur, arvelig disposisjon, lav kroppsvekt, røyker, falltendens, nedsatt mobilitet, tidlig menopause, alkohol inntak  $>3$  enheter per dag, insulinavhengig diabetes, hyperthyreose, Cushing syndrom, hyperparathyreoidisme, malabsorpsjon (cøliaki, inflammatorisk tarmsykdom) osv.

Hypighet av DXA avhenger av funn og risikofaktorer, men i utgangspunktet ikke hyppigere enn 2. hvert år.

FRAX er et nyttig verktøy som anbefales for å beregne risiko for osteoporotisk brudd og for å vurdere indikasjon for forbyggende behandling.

[FRAX - Fracture Risk Assessment Tool - Calculation Tool \(Norway\)](#)

Ellers vises det til:

NRF sin prosedyre for Osteoporose utredning, behandling og oppfølging 2015

[Den norske legeforening - Norsk revmatologisk forening - Ferdige norske prosedyrer](#)

Nasjonal veileder i endokrinologi/osteoporose: [Helsebiblioteket - Norsk endokrinologisk forening - Nasjonal veileder i endokrinologi - Osteoporose](#)

Folkehelseinstituttet sin informasjon, råd og nyheter om generell osteoporose

[Folkehelseinstituttet - Beinskjørhet og brudd](#)



## 11.2 Hjerte-kar risiko

Mennesker med RA har en økt risiko for kardiovaskulær sykdom (CVD) sammenliknet med den generelle befolkningen, og revmatologer er ansvarlig for at CVD-risiko vurderes\* hos den enkelte pasient, og at det initieres CVD-protektiv behandling (livsstilintervensjon, antihypertensiva og lipidsenkende behandling) dersom det er indisert (72).

For å redusere CVD-risiko er det viktig med optimal DMARD behandling av inflammatorisk sykdomsaktivitet. I tillegg anbefales estimering av CVD risiko minst hvert 5. år ved f.eks. SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) hvor følgende parametere inngår: kjønn, alder, røykestatus, blodtrykk, lipidverdier og diabetes status. Denne scoren multipliseres med 1.5 ved RA.

SCORE er utviklet for mennesker i alderen 40-65 år.

[HeartScore - The interactive tool for predicting and managing the risk of heart attack and stroke](#)

eller

[ESC - SCORE Risk Charts - The European cardiovascular disease risk assessment model](#)

Det er et alternativ for fastleger å bruke NORRISK2 for å estimere CVD risiko, siden de er mer fortrolig med å bruke denne skåren i allmennpraksis. Denne scoren skal multipliseres med 1.4 ved RA.

[Helsedirektoratet - Kalkulator for hjerterisiko](#)

*\* Revmatolog vurderer om dette gjøres ved revmatologisk avdeling, indremedisinsk avdeling eller hos fastlege.*

### 11.3 DMARD hos RA pasienter med høy-risiko komorbiditet

Tabell 15: Anbefalt behandling av RA ved høyrisikokomorbiditet (2)

Høyrisiko komorbiditet	Anbefalt DMARD behandling av RA
<b>Hjertesvikt</b>	
Hjertesvikt (NYHA klasse III-IV)	Bruk csDMARD kombinasjonsterapi, non-TNF hemmer bDMARD eller tsDMARD fremfor TNF-hemmer (73, 74)
<b>Hepatitt B</b>	
Og får/har fått effektiv antiviral behandling	Tilsvarende DMARD anbefaling som ved RA generelt (75-80)
Og ikke får/ikke fått effektiv antiviral behandling	Alle kroniske bærere (HBsAg positive) bør vurderes henvist til infeksjonsmedisiner eller gastroenterolog
<b>Hepatitt C</b>	
Og får/har fått effektiv antiviral behandling	Tilsvarende DMARD anbefaling som ved RA generelt (80-91)
Og ikke får/ikke fått effektiv antiviral behandling	Bruk csDMARD fremfor TNF-hemmer (80-91)
<b>Tidligere malignitet</b>	
Tidligere behandlet eller ubehandlet hudkreft (Melanom og non-melanom)	Bruk csDMARD fremfor bDMARD Bruk csDMARD fremfor tsDMARD (92-94)
Tidligere behandlet lymfoproliferativ kreft	Bruk Rituksimab fremfor TNF-hemmer Bruk csDMARD kombinasjonsterapi eller abatacept eller tocilizumab fremfor TNF-hemmer (93, 95)
Tidligere behandlet solitær kreft (≥5 år siden)	Tilsvarende DMARD anbefaling som ved RA generelt (93, 96)
<b>Tidligere alvorlig infeksjon(er)</b>	
Tidligere alvorlig(e) infeksjon(er)	Bruk csDMARD kombinasjonsterapi fremfor TNF-hemmer Bruk abatacept fremfor TNF-hemmer Hvis TNF-hemmer brukes foretrekkes en med kort halveringstid (97-104)

## **12. Ekstra-artikulære manifestasjoner ved RA**

Det kliniske utfordringsbildet relatert til ekstra-artikulær RA har endret seg de senere år, mest sannsynlig fordi effektiv RA behandling ser ut til å forhindre eller redusere utviklingen av flere manifestasjoner, spesielt de som er relatert til vaskulitt (105). Livstidsrisikoen for RA assosiert interstitiell lungesykdom faller ikke og nye studier ligger fortsatt på 8-15% (106).

Det finnes ingen randomiserte, kontrollerte studier på behandling av ekstra-artikulære manifestasjoner, og datagrunnlaget for de anbefalingene som faktisk finnes i litteraturen er relativt spinkelt.

Helt generelt anbefales det at ved ekstra-artikulære manifestasjoner skal pasienten fortsette med aktiv DMARD behandling, dels for å redusere risikoen for ytterligere ekstra-artikulære komplikasjoner, og dels for å forebygge alvorlig sykdomsutvikling for øvrig (107). Dette forutsetter naturligvis at en ikke mistenker at aktuelle DMARD kan være årsaken til den (nylig oppståtte) ekstra-artikulære manifestasjonen. Denne problemstillingen er nok vanligst i forhold til bDMARDs og nylig oppstått interstitiell lungesykdom (108). Valg av behandling for ekstra-artikulær RA vil som regel være avhengig av flere ulike faktorer, så som alder, aktivitet i grunnsykdom, ko-morbiditet, antatt infeksjonsrisiko og tidligere medikament-historikk.

Ved alvorlige ekstra-artikulære manifestasjoner ved RA skal det vurderes om pasienten bør henvises til universitetssykehus.

Tabellen nedenfor bygger på svenske retningslinjer ([Svensk Reumatologisk Förening - Riktlinjer för läkemedelsbehandling vid reumatoid artritt](#)) for alvorlige ekstra-artikulære manifestasjoner, men er oppdatert med ferske referanser på de viktigste manifestasjonene.

**Tabell 16: Anbefalt behandling av ekstra-artikulære manifestasjoner ved RA**

<b>Ekstraartikulær manifestasjon</b>	<b>Anbefalt behandling</b>
<b>Systemisk vaskulitt</b> (med eller uten alvorlige øyekomplikasjoner som skleritt eller retinal vaskulitt)	Cyklofosamid og høydose steroider (tilsvarende som primær småkarsvaskulitt) (109, 110) TNF-hemmere (111) Rituksimab (112)
<b>Perifer nevropati</b> (vaskulitt assosiert)	Cyklofosamid og høydose steroider (tilsvarende som primær småkarsvaskulitt) (109, 113)
<b>Interstitiell lungesykdom</b> (med raskt progredierende symptomer)	Rituksimab (114) Cyklofosamid og høydose steroider (tilsvarende som primær småkarsvaskulitt) (115) TNF-hemmere (116) Cyklosporin (117, 118)
<b>Systemisk amyloidose</b> (med alvorlig organpåvirkning)	Tocilizumab (119, 120) Chlorambucil (121) Cyklofosamid (121)
<b>Feltys syndrom</b>	Metotreksat kan bedre leukocyttnivå ved nøytropeni hos pasienter med Feltys syndrom (122, 123) Rituksimab (124)
Høydosesteroider kan være hensiktsmessig ved alvorlige ekstra-artikulære manifestasjoner hvor pasienten må avstå fra andre immunsupprimerende medikamenter (107).	

### **13. Vaksiner ved RA**

Rådene bygger på EULAR og ACR sine vaksineanbefalinger, samt generelle anbefalinger og innspill fra FHI.no (2, 125-128).

#### **13.1 Hovedregler for vaksinasjon ved RA behandlet med DMARD**

1. Vaksinerings bør fortrinnsvis skje før oppstart av immunsupprimerende behandling, men det må gjøres individuell nytte-risiko vurdering om DMARD skal startes raskt, eller gjennomføre vaksinasjon først.
2. Etter vaksinerings bør det være et tidsvindu på minst 4 uker etter levende vaksine er satt og før immunsupprimerende behandling (csDMARD/bDMARD/tsDMARD) startes. I utgangspunktet er det ikke nødvendig med tidsvindu etter ikke-levende vaksiner og før immunsupprimerende behandling fortsetter eller starter, men et unntak er Rituksimab hvor det anbefales 4 ukers tidsvindu etter vaksinerings og før neste infusjon.
3. Alle ikke-levende vaksiner kan gis på vanlig måte.
4. Influensavaksine bør tilbys alle årlig.
5. Pneumokokkvaksine bør tilbys alle over 65 år. Se også avsnitt 13.3.
6. Hepatitt B, Humanpapillomavirus og Skogflåttencefalitt er alle ikke-levende vaksiner, og gis på samme indikasjon til de som bruker DMARD som befolkningen for øvrig. Se FHI.no for detaljert informasjon vedrørende doseringsregime for vaksinerne, og kontroll av antistoffnivå for hepatitt B.
7. Herpes zoster vaksine kan være aktuell før oppstart TNF-hemmer (TNFi) og JAK-hemmer (JAKi) hos de med RA som er  $\geq 50$  år. Vent 2-4 uker etter vaksine før oppstart TNFi/JAKi. (2, 129, 130) Se også avsnitt 13.4.
8. Levende vaksiner skal i utgangspunktet ikke gis under pågående DMARD behandling.
9. Hvis det er medisinsk god grunn for å gi levende vaksine bør dette tidligst gis 6 uker etter seponering av csDMARDs, 3 måneder etter seponering av bDMARDs eller høydose steroider, og 6 måneder etter seponering av Rituksimab. Dette bygger på ekspertuttalelser, siden lite dokumentasjon foreligger.
10. Mistanke om risiko for dårlig vaksinerespons utgjør ikke kontraindikasjon mot en vaksine som er indisert.

#### **13.2 Oversikt over ikke-levende og levende vaksiner**

##### **Ikke-levende (inaktiverte) vaksiner**

Innebærer ingen økt risiko for pasienter med nedsatt immunforsvar, og bør tilbys alle med RA på lik linje som til befolkningen for øvrig, uavhengig om de bruker DMARD eller ikke.

##### **Levende svekket vaksiner**

Kan utløse sykdom hos mennesker med nedsatt immunforsvar, og er kontraindisert som hovedregel hos de som bruker DMARD. En skal også være tilbakeholden med å gi levende vaksiner under aktiv sykdom, uavhengig om personen bruker DMARD. Levende vaksiner til baby hvor mor har brukt bDMARD under svangerskapet bør som hovedregel ikke gis før barnet har passert 6 måneder (alternativt minimum 6 måneder fra siste dose bDMARD hos mor til levende vaksine settes hos baby), dette er en konservativ anbefaling. I praksis betyr dette at barnet ikke skal få rotavirusvaksine og at tidspunkt for eventuell BCG vaksinasjon skal avklares med lege.

Et annet praktisk tilfelle er helsefagstudenter som ikke har fått BCG-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet, de får nå tilbud om dette under studiet pga. mulig framtidig yrkesrisiko. Hovedregelen er at de som står på bDMARD/tsDMARD ikke skal ha levende vaksiner, men vurderes i hvert enkelt tilfelle ut fra risiko for smitte vs. risiko for sykdomsforverring ved pause i bDMARD/tsDMARD.

**Tabell 17: Oversikt over levende svekket vaksiner (pr. september 2017)**

Levende svekket vaksiner
Vaksiner mot meslinger, kusma og røde hunder (rubella, MMR)
BCG-vaksiner (mot tuberkulose)
Varicella (vannkoppe) vaksiner (Varilrix og Varivax)
Herpes zoster (helvetsild) vaksiner (Zostavax)
Gulfebervaksiner
Rotavirus
Oral vaksiner mot tyfoidfieber
Influenza nasal

[Folkehelseinstituttet - Vaksinasjonsveilederen \(Vaksinasjonsboka\)](#)

[Folkehelseinstituttet - Vaksinasjonsveilederen for helsepersonell - 10. Vaksinasjon og sykdom](#)

### 13.3 Pneumokokkvaksiner ved RA

**Tabell 18: Anbefalinger for pneumokokkvaksinering ved RA**

	Pneumovax (PPV23)* Polysakkarid	Prevenar (PKV13) † Konjugert
Alle ≥65 år	<b>Anbefalt</b> (vaksiner gis før oppstart av alle DMARD, alternativt under pågående DMARD behandling)	<b>Ikke anbefalt</b>
Alle <65 år som starter bDMARD eller tsDMARD (uavhengig av risikofaktorer, siden RA er en risikofaktor i seg selv)	<b>Anbefalt</b> (vaksiner gis før oppstart bDMARD eller tsDMARD, alternativt under pågående DMARD behandling)	<b>Ikke anbefalt</b>
Revaksinasjon	<b>Anbefalt</b> Som hovedregel revaksinasjon ca. hvert 10. år.	<b>Ikke anbefalt</b>

\* *Pneumovax (PPV23) er anbefalt til hele befolkningen over 65 år.*

† *Prevenar (PKV13) er ikke lenger anbefalt til voksne.*

### 13.4 Herpes zoster vaksiner ved RA

Anbefalingene bygger på ekspertuttalelser, siden lite evidensbasert kunnskap foreligger. I USA anbefales herpes zoster (helvetsild) vaksiner til alle over 50 år før de starter med bDMARD og før de starter med tsDMARD. Produsent av tofacitinib anbefaler at man har spesiell oppmerksomhet i forhold til pasienter som har hatt RA over lengre tid, og tidligere brukt to eller flere bDMARDs. Zostavax gir beskyttelse for maksimalt 5 år. Hvis pasienten har hatt herpes zoster tidligere er det usikkert om Zostavax gir ytterligere beskyttelse, men det anbefales likevel å gi vaksinen til de som tidligere har hatt utbrudd.

Får pasienten herpes zoster utbrudd er det aktuelt med rask antiviral behandling.

Før en gir herpes zoster vaksine gjøres varicella (vannkopper) anamnese. Dersom pasienten ikke har hatt vannkopper undersøkes antistoffer mot varicella virus. 90-95 % av den norske befolkningen har hatt vannkopper, så de fleste har likevel antistoffer, og det er trygt å gi herpes zoster vaksine. De som ikke har antistoffer mot varicella virus skal ha varicella vaksine og ikke herpes zoster vaksine. Revmatologer håndterer sjelden voksne pasienter som ikke har hatt varicella, det anbefales derfor å konsultere vaksinepoliklinikk/infeksjonsmedisiner.

Herpes zoster vaksine bør settes av de som har rutine på å sette vaksiner. Det bemerkes at kjøle-kjede må opprettholdes, dvs. vaksinen må være kontinuerlig nedkjølt under oppbevaring, transport og fram til den skal brukes, hvis ikke blir den ødelagt. Pasienten bør få tips om å ha med seg kjølebag til apoteket, slik at kjøle-kjede for vaksinen opprettholdes. Avdeling for Vaksineforebyggbare sykdommer ved FHI svarer gjerne på spørsmål vedrørende dette.

I utgangspunktet anbefales det pause i DMARD før levende herpes zoster vaksine gis (avsnitt 13.1, punkt 8), tidligst gi levende vaksine 6 uker etter seponering av csDMARDs, 3 måneder etter seponering av bDMARDs eller høydose steroider, og 6 måneder etter seponering av Rituksimab. Dette er norske anbefalinger, internasjonalt er det stor variasjon; fra 6 måneder pause i MTX før levende vaksine gis

([https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/147824/Green-Book-Chapter-6-v2\\_0.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147824/Green-Book-Chapter-6-v2_0.pdf)), til at Zostavax kan gis under pågående behandling med MTX opp til 25mg/uke, og under pågående Prednisolon opp til 20mg/dag (muntlig meddelelse Prof. Kevin Winthrop, Oregon Health and Science University, Portland, United States).

Det forventes at en ny konjugert ikke-levende herpes zoster vaksine kommer på markedet innen 2-5 år (HZ/su) (131, 132).

## 14. Svangerskap og RA

Følge veileder til Nasjonalt kompetansesenter for svangerskap og revmatisk sykdom:

[St. Olavs Hospital - Veileder i svangerskap og revmatiske sykdommer \(2017\)](#)

## 15. Nedtrapping av DMARD ved RA

Foreløpig foreligger ikke tilstrekkelig kunnskap om utkomme på lang sikt for RA pasienter som har vært i vedvarende remisjon, og hvor en starter nedtrapping av bDMARD, eller nedtrapping av csDMARD monoterapi (133). Prednisolon skal seponeres først, og så opprettholde remisjon over tid uten steroider (1). Ved eventuell nedtrapping/seponering av bDMARD/tsDMARD skal en fortsette behandling med csDMARD (1, 2). Nedtrapping og seponering av csDMARD, bDMARD og tsDMARD oppfattes fortsatt som utprøvende behandling (133), spesielt gjelder dette seponering. Det er holdepunkter for at nedtrapping kan fungere hos noen pasienter, dette gjelder særlig RA pasienter som har vært i vedvarende remisjon og har kort sykdomsvarighet (1).

## 16. Ikke-farmakologisk behandling av RA

### 16.1 Alle med RA bør få evidensbasert ikke-farmakologisk behandling ved behov

- Pasientopplæring og undervisning er en integrert del av standard behandling og den bør inneholde informasjon om sykdommen i et format tilpasset pasientens behov, råd om helsebringende livsstil og om hvordan få kontakt med helsepersonell ved behov (134-138).
- Alle med RA bør få informasjon om de gunstige effektene av en sunn livsstil, inkludert tema som tobakk, alkohol, søvn, fysisk aktivitet og kosthold. Helsepersonell bør veilede pasienter i å oppnå og opprettholde en helsebringende livsstil (134, 139) Hovedanbefalingene for et sunt kosthold finnes på <https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/anbefalinger-om-kosthold-ertering-og-fysisk-aktivitet>
- Noen med RA har behov for å lære teknikker for å optimalisere mestring (135, 140).

### 16.2 Fysisk aktivitet og trening

- Individuelt tilpasset informasjon og veiledning i fysisk aktivitet og trening bør tilbys tidlig i forløpet. Fysisk aktivitet og trening har gunstige helseeffekter som bedre fysisk og psykisk helse, forebygging av sykdom, og risiko for tidlig død (141).
- Anbefalinger for fysisk aktivitet og trening for mennesker med RA er i prinsippet lik anbefalingene for normalbefolkningen: Det anbefales kondisjonstrening (150 min moderat eller 75 min hardt/uke) hvor intensitetsnivået bør være moderat til hardt (dvs. 60% til 85% av maksimal hjerterefrekvens), og styrke øvelser som skal utføres minst to ganger ukentlig med et intensitetsnivå moderat til hardt (dvs. 50-80% av 1 repetisjon maksimum) (142).  
<https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/anbefalinger-om-kosthold-ertering-og-fysisk-aktivitet>
- Trening bør tilpasses individuelt og justeres fortløpende ved endringer i fysisk form, komorbiditet, og ved omfattende leddskade (143, 144) (13, 14).

- Styrketrening og kondisjonstrening er trygt ved RA og bedrer fysisk funksjon, styrke, smerte og livskvalitet (141, 145, 146), med en tendens til høyere effekt med høyere treningsintensitet (147)
- RA gir en økt risiko for hjerte- og karsykdom sammenliknet med normalbefolkningen (17) og trening kan ha gunstig effekt på vaskulær funksjon og inflammasjon (IL-6 og TNF- $\alpha$ ) (142, 144, 148, 149).
- Noen mennesker med RA oppnår god symptomlindring ved trening i vann (146, 150-152).
- Håndtrening kan bedre funksjon (153), redusere smerte og gi økt styrke, med en trend mot bedre effekt ved høyere øvelsesintensitet (154, 155).

### 16.3 Hands-on teknikker og modaliteter

- Hands-on teknikker kan benyttes for å hjelpe med smertekontroll, leddbevegelighet og generell funksjon, i tillegg til fysisk aktivitet og trening.
- Mennesker med begrenset bevegelsesutslag i perifere ledd kan ha nytte av passiv mobilisering, men det er ingen god evidens for effekten av disse teknikkene.

### 16.4 Ortoser, innleggssåler, sko og hjelpemidler

- Håndledd og fingre er ofte involvert ved RA, og ortoser kan tilpasses for å bedre håndfunksjon hos disse (156, 157).
- Fotproblematikk er også vanlig og det anbefales derfor gjerne å bruke egnet fottøy, for eksempel sko med god dempning. Ofte tilpasses det også en kombinasjon av ortopediske sko, ortoser, polstringer, og innleggssåler for å bedre funksjonen (158-160).
- Pasienter med nakkesmerter og inflammatorisk revmatisk sykdom anbefales å unngå manuell behandling da dette kan ha varige alvorlige negative konsekvenser, (161, 162) og myk nakkekrage bør brukes med forsiktighet på dagtid da støttemuskulaturen på den måten raskt kan miste sin funksjon. Ved endringer av nakkesmerter vurderes alltid billediagnostikk.
- Tekniske hjelpemidler brukes hyppig for å redusere smerte og kompensere for funksjonsproblemer men det er en generell mangel på studier som evaluerer effekten av disse tiltakene (163). En årsak til mangelen på studier kan være at effekten av noen hjelpemidler synes ganske opplagt, for eksempel fordelene ved å bruke krykker. Er det varig funksjonstap og behov for individuelt tilpassede ortoser kan dette søkes om, og ergoterapeut eller ortopediverksted kontaktes. Småhjelpemidler refunderes som hovedregel ikke lenger, men det kan søkes tilbakebetaling for inntil kr 2000 hvert 4 år ved synlige deformiteter i ledd eller aktiv betennelsesaktivitet uten tilfredsstillende effekt av medikamentelle tiltak.
- Tilfeller av varig funksjonstap eller alvorlige feilstillinger og deformiteter til tross for utprøvd medikamentell og ikke-medikamentell behandling vurderes av ortoped (134).

### 16.5 Rehabilitering

- Å redusere forekomsten av tap av arbeid er fortsatt en stor utfordring for personer med etablert RA. Både produktivitetstap i jobben, sykefravær og uføretrygd fører til betydelige individuelle og samfunnsmessige



kostnader. Forebygging av arbeidsuførhet er mer effektivt enn tiltak iverksatt i etterkant av tapt arbeid (164), og det er positive langsiktige resultater av yrkesrettede rehabiliteringstiltak (165-167).

- Tverrfaglige behandlingstiltak for mennesker med RA tar sikte på å opprettholde eller forbedre fysisk, psykisk og sosial funksjon og helse. Noen ganger er det behov for en bredere tilnærming for å møte sammensatte utfordringer. Revmatologisk rehabilitering innebærer koordinerte tverrfaglige behandlingstiltak i tidsavgrensede planlagte prosesser med klare mål og virkemiddel der flere aktører samarbeider for å oppnå best mulig funksjons og mestringsevne, selvstendighet og deltakelse (168). Det er behov for nyere studier på effekten av tverrfaglig behandling og rehabilitering etter omleggingen av medikamentell behandling (169, 170).
- Rehabilitering i varmere klima for mennesker som ønsker det, kan ha positive effekter på smerte, utmattelse og sykdomsaktivitet (171).
- Rehabiliteringsopphold søkes primært av fastlege via regional koordinerende enhet. Det fins muligheter til å søke behandlingsreiser via Oslo Universitets Sykehus (<https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/direktorens-stab/stab-samhandling-og-internasjonalt-samarbeid/behandlingsreiser>).
- Ved behov for kompleks tverrfaglig rehabilitering av pasienter som ikke får dekket sitt behov for rehabilitering i spesialisthelsetjenesten regionalt kan det henvises til Nasjonal behandlingstjeneste for revmatologisk rehabilitering, NBRR (nbrr.no).

## 17. Nasjonale kvalitetsmål

Nasjonale kvalitetsindikatorer kan brukes som kvalitetsmål for intern forbedring og sammenligning mellom avdelinger. For at en kvalitetsindikator skal kunne være hensiktsmessig må den beskrives nøyaktig.

[Helsedirektoratet - Nasjonale kvalitetsindikatorer](#)

**En nasjonal kvalitetsindikator skal være:**

- **Betydningsfull.** Det innebærer at helsepolitisk og samfunnsmessig betydning er beskrevet.
- **Vitenskapelig begrunnet.** Det vil si at de nasjonale kvalitetsindikatorerne måler etablert praksis i helsetjenesten basert på eksisterende lovverk, nasjonale retningslinjer, veiledere og forskning.
- **Nyttig.** Det vil si at målegruppene kan bruke de nasjonale kvalitetsindikatorerne til sitt formål.
- **Gjennomførbar.** Det innebærer at de nasjonale kvalitetsindikatorerne er basert på tilgjengelig data og relevante rapporteringer.
- **Jevnlig oppdatert.** De nasjonale kvalitetsindikatorerne skal ha oppdaterte resultater for at de skal kunne benyttes i henhold til formålet.

### **Forslag til kvalitetsindikatorer for RA i Norge:**

1. Tid fra diagnose er stilt til behandlingsstart med førstegangs csDMARD. Sykdomsmodifiserende medikamentell behandling skal startes straks diagnosen RA er stilt (1).

2. Andel av pasienter med nydiagnostisert RA som oppnår ACR/EULAR remisjon innen 6, 12 og 24 måneder etter behandlingsstart. Anslagsvis 30/40/50% av pasientene som har en nyoppstått RA bør oppnå ACR/EULAR remisjon innen 6/12/24 måneder etter behandlingsstart (4).
3. Andel av alle pasienter med RA som har oppnådd henholdsvis CDAI remisjon/lav/moderat/høy sykdomsaktivitet ved siste kontroll innenfor de siste 12 måneder.

### **Norsk Kvalitetsregister for Artrittsykdommer**

Alle pasienter med revmatoid artritt skal informeres om- og tilbys inklusjon i Norsk Kvalitetsregister for Artrittsykdommer (NorArtritt). Hver avdeling kan organisere inklusjon og rapportering til NorArtritt tilpasset egen drift, men avdelingene er pliktige til å rapportere til registeret. Det foreligger to alternativer for innrapportering til registeret: gjennom GoTreatIT eller direkte i NorArtritt sin registreringsløsning (MRS).

## **Litteraturliste**

- (1) Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017.
- (2) Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(1):1-26.
- (3) Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016;75(1):3-15.
- (4) Haavardsholm EA, Aga AB, Olsen IC, Lillegraven S, Hammer HB, Uhlig T, et al. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *BMJ* 2016;354:i4205.
- (5) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, III, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69(9):1580-8.
- (6) van der Heijde D, van der Helm-van Mil AH, Aletaha D, Bingham CO, Burmester GR, Dougados M, et al. EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2013;72(4):479-81.
- (7) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-24.
- (8) Smolen JS, Han C, van der Heijde DM, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):823-7.
- (9) van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Sluiter WJ, van Riel PL, Kuper IH, van de Putte LB, et al. Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system. *J Rheumatol* 1997;24(1):20-7.
- (10) Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 2006;54(3):702-10.
- (11) van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol* 1992;31(8):519-25.

- (12) Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 1987;1(8542):1108-11.
- (13) Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, St Clair EW, Smolen JS. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(9):1114-21.
- (14) Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Roday HK, Seys PE, Kerstens PJ, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(7):1333-7.
- (15) Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000;43(1):22-9.
- (16) Kiely P, Walsh D, Williams R, Young A, Early Rheumatoid Arthritis N. Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity--the early RA network (ERAN). *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(5):926-31.
- (17) Haavardsholm EA, Boyesen P, Ostergaard M, Schildvold A, Kvien TK. Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression. *Ann Rheum Dis* 2008;67(6):794-800.
- (18) Hetland ML, Ejjberg B, Horslev-Petersen K, Jacobsen S, Vestergaard A, Jurik AG, et al. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTRA). *Ann Rheum Dis* 2009;68(3):384-90.
- (19) Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi HK. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(6):1530-42.
- (20) Wolfe F, Michaud K, Pincus T. Development and validation of the health assessment questionnaire II: a revised version of the health assessment questionnaire. *Arthritis Rheum* 2004;50(10):3296-305.
- (21) Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):404-13.
- (22) Landewe R, van der Heijde D, van der Linden S, Boers M. Twenty-eight-joint counts invalidate the DAS28 remission definition owing to the omission of the lower extremity joints: a comparison with the original DAS remission. *Ann Rheum Dis* 2006;65(5):637-41.
- (23) Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39):S93-9.

- (24) Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum* 2005;52(9):2625-36.
- (25) Aletaha D, Smolen JS. The definition and measurement of disease modification in inflammatory rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32(1):9-44, vii.
- (26) ARCTIC REWIND trial, REmission in rheumatoid arthritis – assessing Withdrawal of disease-modifying antirheumatic drugs in a Non-Inferiority Design [Internet]. *ClinicalTrials.gov* 2013.
- (27) Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014;73(1):3-5.
- (28) Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, Boers M, Caeyers N, Cutolo M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis* 2016;75(6):952-7.
- (29) Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, Andrews T, Boers M, Buttgereit F, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2013;72(12):1905-13.
- (30) Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Alvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016.
- (31) Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(7):1771-4.
- (32) O'Dell JR. Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? *Arthritis Rheum* 2002;46(2):283-5.
- (33) Quinn MA, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(5 Suppl 31):S154-7.
- (34) Raza K, Saber TP, Kvien TK, Tak PP, Gerlag DM. Timing the therapeutic window of opportunity in early rheumatoid arthritis: proposal for definitions of disease duration in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2012.
- (35) Aletaha D, Hawker G, Neogi T. Re:Clarification of the role of ultrasonography, magnetic resonance imaging and conventional radiography in the ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria - comment to the article by Aletaha et al. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011.
- (36) Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016;388(10055):2023-38.
- (37) Aletaha D, Martinez-Avila J, Kvien TK, Smolen JS. Definition of treatment response in rheumatoid arthritis based on the simplified and the clinical disease activity index. *Ann Rheum Dis* 2012;71(7):1190-6.

- (38) Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(2):244-57.
- (39) de Jong PH, Hazes JM, Han HK, Huisman M, van Zeben D, van der Lubbe PA, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73(7):1331-9.
- (40) Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74(1):27-34.
- (41) Smolen JS, Aletaha D, Keystone E. Superior efficacy of combination therapy for rheumatoid arthritis: fact or fiction? *Arthritis Rheum* 2005;52(10):2975-83.
- (42) Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010(4):Cd008495.
- (43) Rezaei H, Saevarsdottir S, Forslind K, Albertsson K, Wallin H, Bratt J, et al. In early rheumatoid arthritis, patients with a good initial response to methotrexate have excellent 2-year clinical outcomes, but radiological progression is not fully prevented: data from the methotrexate responders population in the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71(2):186-91.
- (44) Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum* 2012;64(9):2824-35.
- (45) van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, Albertsson K, Ernestam S, Petersson IF, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet* 2012;379(9827):1712-20.
- (46) van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Garcia Meijide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367(6):508-19.
- (47) Ostergaard M, Emery P, Conaghan PG, Fleischmann R, Hsia EC, Xu W, et al. Significant improvement in synovitis, osteitis, and bone erosion following golimumab and methotrexate combination therapy as compared with methotrexate alone: a magnetic resonance imaging study of 318 methotrexate-naive rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2011;63(12):3712-22.
- (48) Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, van der Heijde D, Citera G, Elegbe A, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):86-94.

- (49) Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9865):451-60.
- (50) O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med* 2013;369(4):307-18.
- (51) Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, et al. Etanercept (ETN) with methotrexate (MTX) is better than ETN monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: a randomized trial. *Mod Rheumatol* 2010;20(6):531-8.
- (52) Kremer J, Ritchlin C, Mendelsohn A, Baker D, Kim L, Xu Z, et al. Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor alpha antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: Forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2010;62(4):917-28.
- (53) Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):789-96.
- (54) Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Ann Rheum Dis* 2006;65(10):1357-62.
- (55) Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363(9410):675-81.
- (56) van Riel PL, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Nab HW, Pedersen R, et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65(11):1478-83.
- (57) Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. *Ann Rheum Dis* 2016;75(8):1479-85.
- (58) Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009;68(7):1086-93.
- (59) Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses  $\geq$ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis* 2014;73(8):1549-51.

- (60) Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013;381(9877):1541-50.
- (61) Verstappen SM, Jacobs JW, Van D, V, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. *Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial)*. *Ann Rheum Dis* 2007;66(11):1443-9.
- (62) Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9430):263-9.
- (63) Fransen J, Moens HB, Speyer I, van Riel PL. Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64(9):1294-8.
- (64) Symmons D, Tricker K, Roberts C, Davies L, Dawes P, Scott DL. The British Rheumatoid Outcome Study Group (BROSG) randomised controlled trial to compare the effectiveness and cost-effectiveness of aggressive versus symptomatic therapy in established rheumatoid arthritis. *Health Technol Assess* 2005;9(34):iii-iv, ix-x, 1-78.
- (65) Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59(6):762-84.
- (66) Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology* 2016;123(6):1386-94.
- (67) van Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9(3):164-72.
- (68) Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated Inflammatory conditions: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2013;173(15):1416-28.
- (69) Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis* 2012;71(11):1914-5.
- (70) Haugeberg G, Orstavik RE, Kvien TK. Effects of rheumatoid arthritis on bone. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15(4):469-75.



- (71) Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69(8):1095-110.
- (72) Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):17-28.
- (73) Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109(13):1594-602.
- (74) Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107(25):3133-40.
- (75) Thong BY, Koh ET, Chng HH, Chow WC. Outcomes of chronic hepatitis B infection in Oriental patients with rheumatic diseases. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 2007;36(2):100-5.
- (76) Lan JL, Chen YM, Hsieh TY, Chen YH, Hsieh CW, Chen DY, et al. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis* 2011;70(10):1719-25.
- (77) Kim PS, Ho GY, Prete PE, Furst DE. Safety and efficacy of abatacept in eight rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(8):1265-8.
- (78) Tamori A, Koike T, Goto H, Wakitani S, Tada M, Morikawa H, et al. Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts. *Journal of gastroenterology* 2011;46(4):556-64.
- (79) Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Safety of anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(10):1294-7.
- (80) Li S, Kaur PP, Chan V, Berney S. Use of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) antagonists infliximab, etanercept, and adalimumab in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective record review of 11 patients. *Clin Rheumatol* 2009;28(7):787-91.
- (81) Pompili M, Biolato M, Miele L, Grieco A. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors and chronic hepatitis C: a comprehensive literature review. *World journal of gastroenterology* 2013;19(44):7867-73.

- (82) Lin MV, Blonski W, Buchner AM, Reddy KR, Lichtenstein GR. The influence of anti-TNF therapy on the course of chronic hepatitis C virus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences* 2013;58(4):1149-56.
- (83) Marotte H, Fontanges E, Bailly F, Zoulim F, Trepo C, Miossec P. Etanercept treatment for three months is safe in patients with rheumatological manifestations associated with hepatitis C virus. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(1):97-9.
- (84) Zein NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of hepatology* 2005;42(3):315-22.
- (85) Terrier B, Saadoun D, Sene D, Sellam J, Perard L, Coppere B, et al. Efficacy and tolerability of rituximab with or without PEGylated interferon alfa-2b plus ribavirin in severe hepatitis C virus-related vasculitis: a long-term followup study of thirty-two patients. *Arthritis Rheum* 2009;60(8):2531-40.
- (86) Iannone F, La Montagna G, Bagnato G, Gremese E, Giardina A, Lapadula G. Safety of etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection: a multicenter randomized clinical trial. *J Rheumatol* 2014;41(2):286-92.
- (87) Ferri C, Ferraccioli G, Ferrari D, Galeazzi M, Lapadula G, Montecucco C, et al. Safety of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2008;35(10):1944-9.
- (88) Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis* 2003;62(11):1078-82.
- (89) Parke FA, Reveille JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum* 2004;51(5):800-4.
- (90) Cavazzana I, Ceribelli A, Cattaneo R, Franceschini F. Treatment with etanercept in six patients with chronic hepatitis C infection and systemic autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews* 2008;8(2):104-6.
- (91) Cansu DU, Kalifoglu T, Korkmaz C. Short-term course of chronic hepatitis B and C under treatment with etanercept associated with different disease modifying antirheumatic drugs without antiviral prophylaxis. *J Rheumatol* 2008;35(3):421-4.
- (92) Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *Bmj* 2013;346:f1939.
- (93) Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Mercer LK, Hyrich KL, Symmons DP. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results

from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62(6):755-63.

- (94) Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol* 2005;32(11):2130-5.
- (95) Kameda T, Dobashi H, Miyatake N, Inoo M, Onishi I, Kurata N, et al. Association of higher methotrexate dose with lymphoproliferative disease onset in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(9):1302-9.
- (96) Raaschou P, Frisell T, Askling J. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015;74(12):2137-43.
- (97) Yun H, Xie F, Delzell E, Chen L, Levitan EB, Lewis JD, et al. Risk of hospitalised infection in rheumatoid arthritis patients receiving biologics following a previous infection while on treatment with anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1065-71.
- (98) Toussiro E, Pertuiset E, Sordet C, Auge B, Wendling D, Pallot-Prades B, et al. Safety of rituximab in rheumatoid arthritis patients with a history of severe or recurrent bacterial infection: observational study of 30 cases in everyday practice. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* 2010;77(2):142-5.
- (99) Xanthouli P, Sailer S, Fiehn C. Rituximab (RTX) as an Alternative to TNF-Alpha Antagonists in Patients with Rheumatoid Arthritis and High Risk of Severe Infections: A Systematic Analysis of the Experience in One Center. *The open rheumatology journal* 2012;6:286-9.
- (100) Denis B, Lefort A, Flipo RM, Tubach F, Lemann M, Ravaud P, et al. Long-term follow-up of patients with tuberculosis as a complication of tumour necrosis factor (TNF)-alpha antagonist therapy: safe re-initiation of TNF-alpha blockers after appropriate anti-tuberculous treatment. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2008;14(2):183-6.
- (101) Aggarwal R, Manadan AM, Poliyedath A, Sequeira W, Block JA. Safety of etanercept in patients at high risk for mycobacterial tuberculosis infections. *J Rheumatol* 2009;36(5):914-7.
- (102) Jo KW, Hong Y, Jung YJ, Yoo B, Lee CK, Kim YG, et al. Incidence of tuberculosis among anti-tumor necrosis factor users in patients with a previous history of tuberculosis. *Respiratory medicine* 2013;107(11):1797-802.
- (103) Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, Weisman MH, Reveille JD. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67(5):710-2.
- (104) Nobre CA, Callado MR, Lima JR, Gomes KW, Martiniano GV, Vieira WP. Tuberculosis infection in rheumatic patients with infliximab therapy: experience with 157 patients. *Rheumatology international* 2012;32(9):2769-75.

- (105) Kishore S, Maher L, Majithia V. Rheumatoid Vasculitis: A Diminishing Yet Devastating Menace. *Current rheumatology reports* 2017;19(7):39.
- (106) Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Progressive Decline of Lung Function in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(3):542-9.
- (107) Turesson C, Matteson EL. Management of extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16(3):206-11.
- (108) Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2014;43(5):613-26.
- (109) Scott DG, Bacon PA. Intravenous cyclophosphamide plus methylprednisolone in treatment of systemic rheumatoid vasculitis. *Am J Med* 1984;76(3):377-84.
- (110) Artifoni M, Rothschild PR, Brezin A, Guillevin L, Puechal X. Ocular inflammatory diseases associated with rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10(2):108-16.
- (111) Puechal X, Miceli-Richard C, Mejjad O, Lafforgue P, Marcelli C, Solau-Gervais E, et al. Anti-tumour necrosis factor treatment in patients with refractory systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(6):880-4.
- (112) Puechal X, Gottenberg JE, Berthelot JM, Gossec L, Meyer O, Morel J, et al. Rituximab therapy for systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis: Results from the AutoImmunity and Rituximab Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(3):331-9.
- (113) Foster CS, Forstot SL, Wilson LA. Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis. Effects of systemic immunosuppression. *Ophthalmology* 1984;91(10):1253-63.
- (114) Md Yusof MY, Kabia A, Darby M, Lettieri G, Beirne P, Vital EM, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology (Oxford)* 2017.
- (115) Johnson C. Recent advances in the pathogenesis, prediction, and management of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol* 2017;29(3):254-9.
- (116) Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, Tsukano M, Baba S. Efficacy of etanercept in patients with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(4):518-22.

- (117) Puttick MP, Klinkhoff AV, Chalmers A, Ostrow DN. Treatment of progressive rheumatoid interstitial lung disease with cyclosporine. *J Rheumatol* 1995;22(11):2163-5.
- (118) Ogawa D, Hashimoto H, Wada J, Ueno A, Yamasaki Y, Yamamura M, et al. Successful use of cyclosporin A for the treatment of acute interstitial pneumonitis associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(12):1422-4.
- (119) Courties A, Grateau G, Philippe P, Flipo RM, Astudillo L, Aubry-Rozier B, et al. AA amyloidosis treated with tocilizumab: case series and updated literature review. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis* 2015;22(2):84-92.
- (120) Lane T, Gillmore JD, Wechalekar AD, Hawkins PN, Lachmann HJ. Therapeutic blockade of interleukin-6 by tocilizumab in the management of AA amyloidosis and chronic inflammatory disorders: a case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(6 Suppl 94):S46-53.
- (121) Berglund K, Keller C, Thysell H. Alkylating cytostatic treatment in renal amyloidosis secondary to rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 1987;46(10):757-62.
- (122) Fiechtner JJ, Miller DR, Starkebaum G. Reversal of neutropenia with methotrexate treatment in patients with Felty's syndrome. Correlation of response with neutrophil-reactive IgG. *Arthritis Rheum* 1989;32(2):194-201.
- (123) Dillon AM, Luthra HS, Conn DL, Ferguson RH. Parenteral gold therapy in the Felty syndrome. Experience with 20 patients. *Medicine (Baltimore)* 1986;65(2):107-12.
- (124) Narvaez J, Domingo-Domenech E, Gomez-Vaquero C, Lopez-Vives L, Estrada P, Aparicio M, et al. Biological agents in the management of Felty's syndrome: a systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2012;41(5):658-68.
- (125) Folkehelseinstituttet. <https://www.fhi.no/sv/vaksine/> 2017.
- (126) van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):414-22.
- (127) Cordeiro I, Duarte AC, Ferreira JF, Goncalves MJ, Meirinhos T, Rocha TM, et al. Recommendations for Vaccination in Adult Patients with Systemic Inflammatory Rheumatic Diseases from the Portuguese Society of Rheumatology. *Acta reumatologica portuguesa* 2016;41(2):112-30.
- (128) Groot N, Heijstek MW, Wulffraat NM. Vaccinations in paediatric rheumatology: an update on current developments. *Current rheumatology reports* 2015;17(7):46.

- (129) Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, Mortensen E, Chew R, Krishnaswami S, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(10):2675-84.
- (130) Yun H, Yang S, Chen L, Xie F, Winthrop K, Baddley JW, et al. Risk of Herpes Zoster in Autoimmune and Inflammatory Diseases: Implications for Vaccination. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(9):2328-37.
- (131) Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372(22):2087-96.
- (132) Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Diez-Domingo J, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2016;375(11):1019-32.
- (133) Schett G, Emery P, Tanaka Y, Burmester G, Pisetsky DS, Naredo E, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis* 2016;75(8):1428-37.
- (134) Stoffer MA, Smolen JS, Woolf A, Ambrozic A, Bosworth A, Carmona L, et al. Development of patient-centred standards of care for rheumatoid arthritis in Europe: the eumusc.net project. *Ann Rheum Dis* 2014;73(5):902-5.
- (135) Zangi HA, Ndosu M, Adams J, Andersen L, Bode C, Bostrom C, et al. EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):954-62.
- (136) Albano MG, Giraudet-Le Quintrec JS, Crozet C, d'Ivernois JF. Characteristics and development of therapeutic patient education in rheumatoid arthritis: analysis of the 2003-2008 literature. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* 2010;77(5):405-10.
- (137) Cottrell JE, Jonas M, Bergsten U, Blaas E, de la Torre Aboki J, Howse C, et al. The nurse's role in addressing unmet treatment and management needs of patients with rheumatoid arthritis: Delphi-based recommendations. *International journal of nursing knowledge* 2013;24(2):66-76.
- (138) van Eijk-Hustings Y, van Tubergen A, Bostrom C, Braychenko E, Buss B, Felix J, et al. EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(1):13-9.
- (139) Verhoeven F, Tordi N, Prati C, Demougeot C, Mouglin F, Wendling D. Physical activity in patients with rheumatoid arthritis. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* 2016;83(3):265-70.
- (140) Sharpe L, Sensky T, Timberlake N, Ryan B, Brewin CR, Allard S. A blind, randomized, controlled trial of cognitive-behavioural intervention for patients with recent onset rheumatoid arthritis: preventing psychological and physical morbidity. *Pain* 2001;89(2-3):275-83.

- (141) Baillet A, Zeboulon N, Gossec L, Combesure C, Bodin LA, Juvin R, et al. Efficacy of cardiorespiratory aerobic exercise in rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62(7):984-92.
- (142) Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Kitas GD. The role of exercise in the management of rheumatoid arthritis. *Expert review of clinical immunology* 2015;11(10):1121-30.
- (143) Cairns AP, McVeigh JG. A systematic review of the effects of dynamic exercise in rheumatoid arthritis. *Rheumatology international* 2009;30(2):147-58.
- (144) Metsios GS, Koutedakis Y, Veldhuijzen van Zanten JJ, Stavropoulos-Kalinoglou A, Vitalis P, Duda JL, et al. Cardiorespiratory fitness levels and their association with cardiovascular profile in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(12):2215-20.
- (145) Daien CI, Hua C, Combe B, Landewe R. Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open* 2017;3(1):e000404.
- (146) Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TP, Schoones J, Van den Ende EC. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2009(4):Cd006853.
- (147) Baillet A, Vaillant M, Guinot M, Juvin R, Gaudin P. Efficacy of resistance exercises in rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(3):519-27.
- (148) Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Sandoo A, van Zanten JJ, Toms TE, John H, et al. Vascular function and inflammation in rheumatoid arthritis: the role of physical activity. *The open cardiovascular medicine journal* 2010;4:89-96.
- (149) Sveaas SH, Smedslund G, Hagen KB, Dagfinrud H. Effect of cardiorespiratory and strength exercises on disease activity in patients with inflammatory rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *British journal of sports medicine* 2017.
- (150) Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SM, Boers M, Cardoso JR, Lambeck J, de Bie R, et al. Balneotherapy (or spa therapy) for rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015(4):Cd000518.
- (151) Christie A, Hagen KB, Mowinckel P, Dagfinrud H. Aquatic Exercises were Associated with an Acceptable State of Symptoms in Patients with Inflammatory Rheumatic Diseases: Results from a Study with Interrupted Time-Series Design. *Musculoskeletal care* 2014.
- (152) Al-Qubaeissy KY, Fatoye FA, Goodwin PC, Yohannes AM. The effectiveness of hydrotherapy in the management of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Musculoskeletal care* 2013;11(1):3-18.

- (153) Lamb SE, Williamson EM, Heine PJ, Adams J, Dosanjh S, Dritsaki M, et al. Exercises to improve function of the rheumatoid hand (SARAH): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385(9966):421-9.
- (154) Vliet Vlieland TP, van den Ende CH. Nonpharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(3):259-64.
- (155) Bergstra SA, Murgia A, Te Velde AF, Caljouw SR. A systematic review into the effectiveness of hand exercise therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2014;33(11):1539-48.
- (156) Ekelman BA, Hooker L, Davis A, Klan J, Newburn D, Detwiler K, et al. Occupational therapy interventions for adults with rheumatoid arthritis: an appraisal of the evidence. *Occupational therapy in health care* 2014;28(4):347-61.
- (157) Adams J, Hammond A, Burridge J, Cooper C. Static orthoses in the prevention of hand dysfunction in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Musculoskeletal care* 2005;3(2):85-101.
- (158) Hennessy K, Woodburn J, Steultjens MP. Custom foot orthoses for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(3):311-20.
- (159) Farrow SJ, Kingsley GH, Scott DL. Interventions for foot disease in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Rheum* 2005;53(4):593-602.
- (160) Egan M, Brosseau L, Farmer M, Ouimet MA, Rees S, Wells G, et al. Splints/orthoses in the treatment of rheumatoid arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2003(1):Cd004018.
- (161) Ernst E, Posadzki P. Reporting of adverse effects in randomised clinical trials of chiropractic manipulations: a systematic review. *The New Zealand medical journal* 2012;125(1353):87-140.
- (162) Perle SM. Re: Gouveia LO, Castanho P, Ferreira JJ. Safety of chiropractic interventions: a systematic review. *Spine* 2009; 34:E405-13. *Spine* 2010;35(7):840.
- (163) Tuntland H, Kjekken I, Nordheim L, Falzon L, Jamtvedt G, Hagen K. The Cochrane review of assistive technology for rheumatoid arthritis. *European journal of physical and rehabilitation medicine* 2010;46(2):261-8.
- (164) Olofsson T, Petersson IF, Eriksson JK, Englund M, Simard JF, Nilsson JA, et al. Predictors of work disability during the first 3 years after diagnosis in a national rheumatoid arthritis inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2014;73(5):845-53.
- (165) Hoving JL, Lacaille D, Urquhart DM, Hannu TJ, Sluiter JK, Frings-Dresen MH. Non-pharmacological interventions for preventing job loss in workers with inflammatory arthritis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014(11):Cd010208.



- (166) Macedo AM, Oakley SP, Panayi GS, Kirkham BW. Functional and work outcomes improve in patients with rheumatoid arthritis who receive targeted, comprehensive occupational therapy. *Arthritis Rheum* 2009;61(11):1522-30.
- (167) Allaire SH, Li W, LaValley MP. Reduction of job loss in persons with rheumatic diseases receiving vocational rehabilitation: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3212-8.
- (168) Hagel S, Lindqvist E, Petersson IF, Meesters JJ, Klokke M, Aanerud GJ, et al. Which patients improve the most after arthritis rehabilitation? A study of predictors in patients with inflammatory arthritis in Northern Europe, the STAR-ETIC collaboration. *Journal of rehabilitation medicine* 2014;46(3):250-7.
- (169) Bearne LM, Byrne AM, Segrave H, White CM. Multidisciplinary team care for people with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology international* 2016;36(3):311-24.
- (170) Krishnan E, Lingala B, Bruce B, Fries JF. Disability in rheumatoid arthritis in the era of biological treatments. *Ann Rheum Dis* 2012;71(2):213-8.
- (171) Forseth KO, Hafstrom I, Husby G, Opava C. Comprehensive rehabilitation of patients with rheumatic diseases in a warm climate: a literature review. *Journal of rehabilitation medicine* 2010;42(10):897-902.

## Høringssvar

**Tabell 19:** Følgende har gitt høringssvar oktober 2017:

### **Avdeling/Organisasjon**

Styret i Norsk revmatologisk forening ved Inger Myrnes Hansen  
Revmatologisk avdeling, Dammen ved Åse Lexberg  
Revmatologisk avdeling, Ålesund sjukehus ved Karen Irgens  
Haugesund sanitetsforenings revmatismesykehus ved Lene K. Brekke  
Revmatologisk avdeling, Sykehuset Østfold, Moss ved Anne Julsrud Haugen  
Anne Grimstvedt Kvalvik nå AFP, tidligere leder for Kvalitetssatsinga,  
kvalitetsregistre og pasientsikkerhetsprogrammet i Helse Vest  
Revmatologisk avdeling, Diakonhjemmet sykehus ved Hilde Berner Hammer, Till  
Uhlig, Vera Halsaa og Pernille Bolton-King  
Revmatologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus ved Eli Brodin  
Lillehammer revmatismesykehus ved Bergljot Dahl

## Forkortelser

ACPA	Anti-Citrullinated Peptide Antibodies
ACR	American College og Rheumatology
ADAb	Anti Drug Antibodies
AE	Adverse Event
Anti-CCP	Antibodies to Cyclic Citrullinated Peptide
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CR	Conventional Radiography
CT	Computed Tomography
CRP	C-Reactive Protein
DAS	Disease Activity Score
DIP	Distal InterPhalangeal
DMARD	Disease Modifying AntiRheumatic Drug
ECU	Extensor Carpi Ulnaris
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate
EULAR	European League Against Rheumatism
FHI	Folkehelseinstituttet
GSUS	Grey Scale Ultrasound
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HLA	Human Leucocyte Antigen
IGRA	Interferon Gamma Release Assays
IL	Interleukin
JAK	Janus Kinase
JSN	Joint Space Narrowing
MCP	MetaCarpoPhalangeal
MHAQ	Modified Health Assessment Questionnaire
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MTP	MetaTarsoPhalangeal
MTX	Metotreksat

NSAIDs	NonSteriodal AntiInflammatory Drugs
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
PDUS	Power Doppler Ultrasound
PGA	Patient Global Assessment
PhGA	Physician Global Assessment
RA	Rheumatoid Arthritis
RAMRIS	Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score
RCT	Randomised Controlled Trial
RF	Rheumatoid Factor
PIP	Proximal InterPhalangeal
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SF-36	Short-Form 36
SF- 6D	Short-Form 6 Dimensions
SJC	Swollen Joint Count
SSZ	Sulfasalazine
TJC	Tender Joint Count
TNFi	Tumour Necrosis Factor inhibitor
US	Ultrasound
VAS	Visual Analogue Scale
vdHSS	van der Heijde-modified Sharp Score

### **Eksterne Referanser**

- [REF.2.2.20](#) [Helsedirektoratet - Revmatologi - Prioriteringsveileder](#)
- [REF.2.5.14](#) [Helsedirektoratet - Nasjonale kvalitetsindikatorer](#)
- [REF.2.7.4](#) [Helsedirektoratet - Kalkulator for hjerterisiko](#)
- [REF-8.2.1.3.2.1](#) [Folkehelseinstituttet - Behandling med biologiske DMARDs \(sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler\) og risiko for tuberkulose - råd om vurdering, forebygging og behandling \(Supplement smittevern 7 - Forebygging og kontroll av tuberkulose\)](#)
- [REF-8.2.1.6](#) [Folkehelseinstituttet - Vaksinasjonsveilederen \(Vaksinasjonsboka\)](#)
- [REF-8.2.1.6.1](#) [Folkehelseinstituttet - Vaksinasjonsveilederen for helsepersonell - 10. Vaksinasjon og sykdom](#)

<a href="#">REF-8.3.3.2</a>	<a href="#">Folkehelseinstituttet - Henvisning for tuberkuloseundersøkelse hos spesialist i barne-, lunge- eller infeksjonsmedisin før behandlingsoppstart med biologiske DMARDs* (sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler)</a>
<a href="#">REF-8.4.1.1</a>	<a href="#">Folkehelseinstituttet - Beinskjørhet og brudd - fakta om osteoporose og osteoporotiske brudd</a>
<a href="#">REF-8.4.1.2</a>	<a href="#">Folkehelseinstituttet - Beinskjørhet og brudd</a>
<a href="#">REF.13.20.3</a>	<a href="#">ESC - SCORE Risk Charts - The European cardiovascular disease risk assessment model</a>
<a href="#">REF.13.42.1</a>	<a href="#">Svensk Reumatologisk Förening - Riktlinjer för läkemedelsbehandling vid reumatoid artrit</a>
<a href="#">REF.17.2.7.2</a>	<a href="#">Den norske legeforening - Norsk revmatologisk forening - Pasientinformasjon om legemidler</a>
<a href="#">REF.17.2.13.3</a>	<a href="#">Den norske legeforening - Norsk revmatologisk forening - Ferdige norske prosedyrer</a>
<a href="#">REF.19.7</a>	<a href="#">Helsebiblioteket - Norsk endokrinologisk forening - Nasjonal veileder i endokrinologi - Osteoporose</a>
<a href="#">REF.40.3.1</a>	<a href="#">FRAX - Fracture Risk Assessment Tool - Calculation Tool (Norway)</a>
<a href="#">REF.40.4</a>	<a href="#">HeartScore - The interactive tool for predicting and managing the risk of heart attack and stroke</a>
<a href="#">REF.44.12.1</a>	<a href="#">St. Olavs Hospital - Nasjonal kompetansetjeneste for svangerskap og revmatiske sykdommer (NKSR)</a>
<a href="#">REF.44.12.2</a>	<a href="#">St. Olavs Hospital - Veileder i svangerskap og revmatiske sykdommer (2017)</a>