

National Behandlingsvejledning (NBV): Reumatoid Arthritis

Udarbejdet for Dansk Reumatologisk Selskab af:

Annette Schlemmer (formand), Line Uhrenholt (tovholder). Mads Ammitzbøll Danielsen, Torkell Ellingsen, Ellen Hauge, Mette Holland-Fischer, Kresten Keller, Hanne Lindegaard, Tove Lorenzen, Dzenan Masic, Anne Rødgaard og Lene Terslev. Ole Rintek Madsen (osteoporose)

Acknowledgement: Mikkel Østergaard (billeddiagnostik)

Godkendt den:

Revideres (hver 4. år):

Ansvarlig for den løbende revidering af dokumentet er Annette Schlemmer (formand) i samarbejde med Line Uhrenholt (tovholder).

nøring

1. INDHOLDSFORTEGNELSE.....	2
2. HVAD OMFATTER DENNE NBV.....	4
3.1. Kort beskrivelse og inddeling ifølge diagnosekoder (ICD10).....	4
3.2. Forekomst.....	5
3.3. Ætiologi og patogenese.....	5
4. DIAGNOSE OG KLINISK PRÆSENTATION.....	5
4.1. Klassifikationskriterier.....	5
4.2. Symptomer og kliniske fund.....	6
4.2.1. Ekstraartikulære manifestationer.....	7
4.2.2. Øvre cervikal involvering.....	7
5. VISITATION.....	7
6. UDREDNING HOS REUMATOLOG.....	8
6.1. Røntgenundersøgelse.....	8
6.2. Ultralydsundersøgelse.....	8
6.3. MR-scanningsundersøgelse.....	8
7. BEHANDLING.....	8
7.1. Algoritme.....	8
7.2. Glukokortikoid.....	9
7.3. Methotrexat.....	10
7.4. Indikation for bDMARD/tsDMARD behandling.....	10
7.4.1. Præparatvalg.....	11
7.4.2. Skift mellem biosimilære.....	11
7.5. Afvigelser fra Treat-to-Target.....	12
7.6. Graviditet eller graviditetsønske og moderat til svær sygdomsaktivitet.....	12
7.7. Hyppige problemstillinger under behandling med DMARD.....	12
7.8. Udtrapning af behandling.....	12
7.9. Information til patienten og pårørende.....	13
7.10. Træning.....	13
7.11. Vederlagsfri fysioterapi.....	13
8. KOMORBIDITET.....	14
8.1. Kardiovaskulær komorbiditet.....	14
8.1.1. Modificerbare kardiovaskulære risikofaktorer.....	14
8.1.2. Effekt af anti-inflammatorisk behandling.....	14
8.1.3. Kardiovaskulær farmakoterapi.....	15
8.1.4. Forebyggelse af hjertekarsygdom – principper.....	15
8.2. Pulmonal komorbiditet.....	15
8.2.1. Interstitiel lungesygdom.....	15
8.2.2. Kronisk obstruktiv lungesygdom.....	15
8.2.3. Syndromet BROS.....	15
8.2.4. Forebyggelse af pulmonale komorbiditeter – principper.....	16

8.3. Neoplasi.....	16
8.4. Osteoporose.....	16
9. OPFØLGNING OG MONITORERING.....	16
9.1. Monitorering og vurdering af behandlingseffekt.....	16
9.2. DANBIO.....	18
9.3. Paraklinisk kontrol.....	19
9.3.1. Biokemi.....	19
9.3.2. Røntgenkontrol.....	19
9.3.3. Ultralydskontrol.....	19
9.3.4. MR-scanningskontrol.....	20
9.3.5. DXA-scanningskontrol.....	20
9.3.5.1. Biokemiske undersøgelser.....	20
9.3.5.2. Behandlingsindikationer.....	20
9.3.5.3. Farmakologisk behandling.....	20
9.3.5.4. Non-farmakologisk frakturprofylakse.....	21
9.4. Uddelegering af ambulante kontroller til andre faggrupper.....	21
9.5. Patientens perspektiv.....	21
10. DEKLARATIONER.....	21
11. BILAG.....	21
11.1. Flowchart for behandling af reumatoid arthritis.....	21
11.2. Billedgenerende modaliteter.....	21
11.2.1. Røntgenundersøgelse.....	21
11.2.2. Ultralydsundersøgelse.....	21
11.2.3. MR-scanningsundersøgelse.....	22
11.3. Indikatorer.....	22
12. FORKORTELSER.....	22
13. REFERENCER.....	23

2. HVAD OMFATTER DENNE NBV

National behandlingsvejledning for seropositiv og seronegativ reumatoid arthritis (RA)

3. DEFINITION

3.1. Kort beskrivelse og inddeling ifølge diagnosekoder (ICD10)

RA er en kronisk, autoimmun, inflammatorisk, symmetrisk, perifer arthritis, som karakteriseres ved primært at afficere de små led i hænder og fødder. Sygdommen er den hyppigste forekommende kroniske autoimmune ledsygdom og karakteriseres som seropositiv ved tilstedeværelse af IgM Reumafaktor (IgM-RF) og/eller anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP). RA kan være ledsaget af ekstraartikulære manifestationer som tenosynovitis, bursitis, reumatoide noduli samt organinvolvement.

Nedenstående diagnoser for RA er implementeret i den landsdækkende kliniske kvalitetsdatabase for reumatologi DANBIO, jævnfør ICD-10 koderne.

Tabel 1: Diagnoser omfattet af NBV og ICD10 koder (International Classification of Diseases 10th Revision)

Diagnoser omfattet af NBV	ICD-10 koder
RA seropositiv, Feltys syndrom	DM05.0
RA med lungemanifestationer	DM05.1 DM05.1A RA med Caplans syndrom DM051B RA med pleural effusion DM051.C RA med interstitiel diffus lungefibrose DM05.1D RA med pleuritis DM05.1E RA med noduli rheumatici pulmonis DM05.1F RA med granulomer i lungerne
RA vaskulitis	DM05.2
RA med involvering af andre organsystemer	DM05.3
Anden form for seropositiv RA	DM05.8
RA UNS	DM05.9
RA Seronegativ	DM06.0
RA UNS*	DM06.9

*Diagnosen M06.9 (RA uden specifikation (UNS)) er en midlertidig, uspecifik diagnose, som bør konverteres til en specifik diagnose snarest muligt.

Diagnoser ikke omfattet af NBV	
Juvenil Idiopatisk Arthritis (JIA)	M08.0 – M08.9
Polyarthritis UNS	M13.0

3.2. Forekomst

RA forekommer globalt, men med geografisk og etnisk variation. I Danmark antages 0,7% af befolkningen svarende til 36.000 at lide af RA og 3 ud af 4 patienter er kvinder (1). Der er ca. 2000 nydiagnosticerede tilfælde af RA hvert år (2). Sygdommen kan debutere i alle aldre, men typisk i 40 til 60-års alderen.

I DANBIO var der ultimo 2016 registreret 30.739 patienter med RA, hvoraf 5.152 (17%) modtog biologisk behandling (1).

3.3. Ætiologi og patogenese

Ætiologien til RA er ukendt, men antages at være betinget af et komplekst samspil mellem genetisk disposition og miljømæssige faktorer (3). Den genetiske disposition er bl.a. påvist i tvillingestudier (4,5) samt i et stort svensk registerstudie, der undersøgte incidensen af RA hos personer med familiær disponering (6). Den stærkeste genetiske association hos anti-CCP positive patienter med RA omfatter Class II major histocompatibility complex (MHC) gener (7), også kaldet HLA-associeret "shared epitope". Det antages, at MHC-modificerede peptider bindes med høj affinitet, førende til et T-celle drevet adaptivt immunrespons (7,8). Et nyligt studie har dog vist, at > 100 gener er involveret i immunprocessen, illustrerende den genetiske kompleksitet for RA (3).

Autoantistoffer som IgM-RF og især anti-CCP har vist at have en høj specificitet for RA (op mod 90% for anti-CCP(9), og er oftest til stede flere år før klinisk sygdomsdebut (10). Høje titre af både IgM-RF og anti-CCP er associeret til et dårligt prognostisk forløb (11,12).

Blandt miljøfaktorer er cigaretrykning en stærk risikofaktor for udvikling af anti-CCP positiv RA, særligt hos personer med "shared epitope" (13). Et stort, dansk case-kontrolstudie har estimeret, at rygning blandt bærere af "shared epitope" kan forklare 36% af anti-CCP positiv RA (14). Det er usandsynligt, at én specifik miljøfaktor spiller en afgørende rolle (2,7,15).

4. DIAGNOSE OG KLINISK PRÆSENTATION

I daglig klinisk praksis anvendes American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) 2010 klassifikationskriterierne (16), som har til formål at sikre en tidlig diagnose med henblik på hurtig iværksættelse af effektiv behandling.

Vi vil i denne NBV gøre opmærksom på, at man som reumatolog har mulighed for at stille diagnosen RA, også selv om patienten ikke strikt opfylder klassifikationskriterierne. Egentlige diagnosekriterier findes ikke.

4.1. Klassifikationskriterier

RA klassificeres på basis af The 2010 ACR/EULAR klassifikationskriterierne for leddegigt (17). Der er

fire domæner: ledinvolvering, serologi, akutte fasereaktanter og sygdomsvarighed, som hver især vægtes og tildeles point.

Klassifikationskriterierne kan anvendes til patienter, som har mindst ét led med klinisk synovitis (bløddelshævelse), som ikke kan forklares bedre ved en anden tilstand.

Patienter som opnår mindst 6 point over tid og ikke har tegn på anden sygdom, der forklarer tilstanden opfylder klassifikationskriterierne og diagnosen RA anses for sikker. Ved 5 point er diagnosen sandsynlig.

Ledinvolvering*	
1 stort led	0 point
2-10 store led	1 point
1-3 små led (uafhængig af antal store led)	2 point
4-10 små led (uafhængig af antal store led)	3 point
Over 10 led (≥ 1 skal være et lille led)	5 point
Serologi	
IgM-RF og anti-CCP under øvre normalgrænse**	0 point
IgM-RF eller anti-CCP forhøjet	2 point
IgM-RF eller anti-CCP forhøjet mindst 3 gange over øvre normalgrænse	3 point
Akutte fasereaktanter	
Normal sænkingsreaktion (SR) og normal C-reaktiv protein (CRP)**	0 point
Forhøjet SR og/eller forhøjet CRP (over øvre normalgrænse)	1 point
Symptomvarighed	
< 6 uger	0 point
≥ 6 uger	1 point

* Ledinvolvering vedrører ethvert hævet eller ømt led. Ledinvolvering kan evt. bekræftes ved billeddiagnostisk påvisning af synovialisinflammation. Fingrenes yderled, tommelfingrenes rodled og storetæernes grundled regnes ikke med.

Små led: MCP, PIP, IP1, håndled og MTP 2-5. Store led: skuldre, albuer, hofter, knæ, ankler.

** Gældende referenceværdier for det laboratorium, hvor prøver er taget, anvendes.

4.2. Symptomer og kliniske fund

Karakteristisk udvikles RA gradvist over uger til måneder med smerter, stivhed og hævelse af flere led. Mindre hyppig er den akutte og den palindromiske debut. Ubehandlet kan sygdommen sprede sig til samtlige ægte led. Ved debut og senere ved periodisk opblussen kan patienter med RA have almensymptomer i form af subfebrilia, træthed og vægttab. På baggrund af den nedsatte mobilitet og sygdomsaktivitet kan udvikles kroniske forandringer i form af muskelatrofi, kontrakturer og degenerative forandringer svarende til sener og ledbånd. Det er særlig tydeligt på hænderne, hvor der efter langvarig eller insufficient behandlet sygdom kan opstå karakteristiske defor-

teter (ulnardeviation, svanehals- og knaphulsdeformitet). Senere i forløbet kan patienter, specielt de seropositive og dem med svigtende behandling, udvikle ekstraartikulære sygdomsmanifestationer.

4.2.1. Ekstraartikulære manifestationer

- Hud/underhud
 - Noduli reumatici
 - Vasculitis
- Kardiopulmonale manifestationer
 - Noduli reumatici
 - Pleuritis
 - Fibroserende alveolitis/bronchioliits
 - Interstitiel pneumonitis
 - Pericarditis
- Øjen manifestationer
 - Sekundær Morbus Sjögren (15-20%)
 - Episcleritis og scleritis
- Perifere nervestystem
 - Trykneuropati
 - Mononeuritis multiplex.
- Hæmapoetiske og lymfoide system
 - Feltys syndrom (splenomegali og granulocytopeni)*

* en sjælden manifestation hos RA patienter med lang sygdomsvarighed. En undergruppe af disse har indolent T-celle large granular lymfocyt leukæmi (TLGL) eller den mere aggressive TLGL. Begge tilstande er kendetegnet ved neutropeni, lymfocytose og tilbagevendende infektioner.

4.2.2. Øvre cervikal involvering

Hos patienter med langvarig RA kan det ægte led mellem C1 og C2 afficeres. Ved progression i erosive forandringer kan opstå instabilitet og derved risiko for neurologiske komplikationer.

5. VISITATION

Da behandlingsmulighederne er særligt gunstige i det meget tidlige forløb af sygdommen (< 3 måneders sygdomsvarighed) anbefales det, at patienter med hævede led og mistanke om RA henvises til reumatolog inden for 6 uger efter mistanken er opstået (18–20). Henvisningen skal ikke nødvendigvis afvente parakliniske prøvesvar, men det anbefales at følge lokale retningslinjer.

Følgende undersøgelser forstås taget inden forundersøgelsen: IgM-RF, anti-CCP, CRP, hæmoglobin, leukocyt- og differentialtælling, trombocytter, kreatinin, albumin, alanintransaminase (ALAT), laktatdehydrogenase (LDH), thyroidea stimulerende hormon (TSH) og D-vitamin. Som led i udredningen af RA anbefales, af differentialdiagnostiske årsager, røntgen af thorax (21,22).

6. UDREDNING HOS REUMATOLOG

Udredningen skal initialt sikre dokumentation af synovitis ved klinisk undersøgelse og evt. i kombination med ultralydsundersøgelse af relevante led.

Anamnesen skal afdække anden ledinvolverende sygdom af differentialdiagnostisk interesse.

Hvis relevant kan infektioner med ledsymptomer også afkræftes med serologi (hepatitis og parvovirus B19 serologi). Urat, human leukocyte antigen subtype B27 (HLA-B27) og ferritin kan overvejes hos grupper af patienter.

Den objektive undersøgelse skal afspejle ovenstående samt dokumentere tilstedeværelse af synovitis (inkl. lokalisation), reumatoide noduli, tenosynovitis (hyppigst ved håndleddet).

Hvor der ved den kliniske undersøgelse er fundet et hævet led (som ikke bedre kan forklares ved anden tilstand), kan ultralyd (UL) supplere den objektive undersøgelse med henblik på underbygning af RA diagnosen. Der henvises til UL-afsnit for gradering af positive fund (se nedenfor). Magnet resonans (MR) skanning kan endnu ikke anbefales til rutinemæssig brug i klinikken.

6.1. Røntgenundersøgelser

Ved mistanke om RA ved diagnosetidspunkt foretages røntgen undersøgelse af hænder, håndled og fødder mhp. påvisning af erosive forandringer (23,24).

6.2. Ultralydsundersøgelse

UL-skanning indgår i EULAR 2010 klassifikationskriterier for RA, idet metoden kan anvendes til påvisning af ledinvolvering **efter** verificering af et klinisk, objektive hævet led (16,17,25). Synovialis hypertrofi \geq grad 2 og/eller Doppler \geq grad 1 som cut off giver bedst specificitet (26). Ved udredning med gråtone ultralyd og Doppler vil scanning af håndled, MCP- og MTP-led øge den diagnostiske sikkerhed (26,27).

6.3. MR-scanningsundersøgelse

MR-skanning indgår i 2010 ACR/EULAR klassifikationskriterier for RA, idet metoden kan anvendes til påvisning af ledinvolvering **efter** verificering af mindst et klinisk, objektive hævet led (16,17,25,28). Tilstedeværelse af osteitis/knoglemarvsødem i hånd- eller tåled øger den diagnostiske sikkerhed (29).

7. BEHANDLING

7.1 Algoritme

På baggrund af den lægefaglige indikation fastlægges en behandlingsplan mellem lægen og patienten. Det er vigtigt at drøfte, at behandlingsplanen er dynamisk og afhængig af blandt andet behandlingsresultaterne og patientens livsvilkår. Målet med behandlingen er at opnå vedvarende remission (uden hævede led) – eller, hvis dette ikke er muligt, da lav sygdomsaktivitet (LDA) (se afsnittet omkring monitorering). I beslutningsprocessen indgår blandt andet drøftelser omkring patientens livsvilkår og ønsker samt lægens vurdering af behandlingsmuligheder og prognose.

Behandlingen af RA indledes ved diagnosetidspunktet (30) og der anbefales tæt monitorering indtil remission eller LDA er opnået. Det anbefales, at afdelinger/praksis implementerer og vedligeholder en behandlingsalgoritme for såvel ny-diagnosticerede RA patienter som RA patienter med flare, for derved at sikre behandlingssucces i henhold til Treat-to-Target (T2T) strategien. Der henvises til vedhæftet flow chart.

Denne NBV tager udgangspunkt i EULAR rekommandationen for behandlingen af RA (30). EULAR anbefaler, at conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (csDMARD) initieres når RA diagnosen stilles, og at behandlingsplanen sigter mod at opnå vedvarende remission eller LDA (se monitoreringsafsnittet) hos alle patienter, dette skal søges opnået inden for 3-6 måneder.

Methotrexat anbefales som førstevalg (der henvises til afsnit om methotrexat). Hvor methotrexat er kontraindiceret eller ikke tåles, vil leflunomid eller sulfasalazin erstatte methotrexat.

Intraartikulær glukokortikoid anbefales i forbindelse med behandlingsinitiering og flares for at opnå hurtig effekt. I særlige tilfælde anvendes intramuskulært glukokortikoid eller evt. en kortvarig lavdosis peroral kur. Det understreges, at glukokortikoid behandlingen bør udtrappes så hurtigt, den kliniske tilstand tillader dette (30).

Kombinationsbehandling fra diagnosetidspunktet kan overvejes, hvor sygdomsdebut er aggressiv vurderet på de prognostiske faktorer.

Ved utilstrækkelig behandlingseffekt (remission eller LDA) efter 3-4 måneders behandling tilføjes kombinationsbehandling. Her er der bedst evidens for triple behandling med methotrexat, sulfasalazin og hydroxyklorokin. Som alternativ kan anvendes to-stof-behandling med methotrexat og hydroxyklorokin eller methotrexat og leflunomid (31,32). Hvor patienten ikke tåler methotrexat, skiftes til enten leflunomid eller salazopyrin og hydroxyklorokin.

Efter yderligere 3-4 måneder uden tilstrækkelig behandlingseffekt (remission eller LDA), er der indikation for tilføjelse af biologisk DMARD (bDMARD)/targeted synthetic DMARD (tsDMARD). Der henvises til RADS/Medicinrådets anbefalinger.

7.2. Glukokortikoid

Glukokortikoid gives primært som lokal behandling (intraartikulært eller senenært). Undtagelsesvis givet intramuskulært eller som en kort peroral behandling. Med en kortvarig og lavdosis peroral behandling menes maksimalt 15 mg prednisolon dagligt, nedtrapning med 2.5-5 mg pr uge til seponering efter 3-8 uger. Glukokortikoidbehandling bør være temporær, indtil virkningseffekten af den samtidigt indledte/optimering af csDMARD eller bDMARD/tsDMARD er indtruffet.

Hos enkelte patienter, hvor det ikke vurderes muligt eller hensigtsmæssigt med behandling med csDMARDs eller bDMARDs/tsDMARDs kan langvarig behandling med lavdosis glukokortikoid være relevant. Der bør da iværksættes strategier for at minimere bivirkninger, eksempelvis monitoring for og behandling af osteoporose.

Lokal injektionsbehandling bør tilbydes ved inflammerede led og sener (33). Det anbefales at benytte injektionsalgoritme kendt fra de store danske studier CIMESTR, OPERA og DanACT, hvor der injiceres 10 mg Triamcinolon i små led, 20 mg Triamcinolon i mellemstore led og 40 mg

Triamcinolon i knæled. Jævnt før disse studier injiceres i maksimalt 4 led og maksimalt 80 mg Triamcinolon per injektionsbesøg – og med 14. dages intervaller (34,35). Anden lokal steroid end Triamcinolon i ækvipotente doser kan anvendes.

7.3. Methotrexat

Methotrexat er førstevalgspræparatet samt hjørnестenen i kombinationsbehandling med andre csDMARDs og bDMARDs/tsDMARDs, hvorfor der bør være særligt fokus på patientens adhærence til methotrexat. Det anbefales således at informere patienten om methotrexats vigtige placering i behandlingen, samt at give den fornødne tid til eventuelle overvejelser omkring behandlingen med methotrexat, da accept er essentielt for den senere adhærence.

Dosering:

Det anbefales at initiere methotrexatbehandling med mindst 15 mg/uge, og dosisøge med 5 mg hver 2. uge til en maksimal dosis på 25 mg (30 mg), såfremt patientens komorbiditeter og/eller alder tillader dette.

Flere studier har indikeret at subjektive og/eller biokemiske bivirkninger til oral methotrexatbehandling ikke var relateret til dosis (36). Et enkelt randomiseret, dobbelt-blindet, parallel, single-site, pilot studie som sammenlignede to startdoser af methotrexate (15 og 25 mg/uge) hos methotrexat naive voksne med RA, kunne ikke vise forskelle i tolerabilitet (36,37).

Skift til subkutan behandling:

For opnåelse af remission/LDA indenfor 3-6 måneder, anbefales det at skifte til subkutan (sc.) methotrexatbehandling, såfremt forbedring ikke er opnået, eller hvor patienten oplever gastrointestinale bivirkninger trods folinsyre tilskud. Der kan ikke peges på en laveste effektive orale dosis for methotrexat (36,38).

Folin og folininsyre tilskud:

Det anbefales at give patienter i methotrexatbehandling folinsyretilskud (5 mg 1-6 gange pr uge) for derigennem at øge patientens adhærence til behandlingen og reducere gastrointestinale og hepatiske bivirkninger. Et enkelt studie antyder, at folinsyre administreret samme dag som methotrexate reducerer den kliniske effekt (36,39). Ved manglende effekt af folinsyretilskud på bivirkninger til methotrexat kan folininsyretilskud (Levofolininsyre (Isovorin)) 7,5 mg taget 10 timer efter methotrexat forsøges i stedet (40,41).

Særlige forhold i forbindelse med methotrexatbehandling

Ved behandlingsinitiering anbefales det at aftale, hvilken ugedag methotrexat skal indtages, samt at notere ugedagen for indtagelsen på recepten. Dette for at undgå misforståelse omkring den ugentlige dosering.

7.4. Indikation for bDMARD/tsDMARD behandling

Følgende kriterier for biologisk behandling skal, jf. baggrundsnotatet fra Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin (RADS og fremadrettet Medicinrådet), være til stede:

1. Aktuell og vedvarende (> 3 måneder) høj sygdomsaktivitet dokumenteret ved mindst to på hinanden følgende konsultationer, eller behandlingsmål for remission/LDA ikke er opnået ved højst 6 måneder, dokumenteret ved hyppige kontroller (hver 1 til 3 måneder).
2. Ekspertvurderet inflammatorisk aktiv og derved forventet reversibel sygdom.
3. Behandlingserfaring med kombinationsbehandling, primært fortrukne er triple csDMARD terapi (methotrexat og salazopyrin og hydroxychloroquin) i relevant dosering. Ved brug af methotrexat tages stilling til optimeret peroral eller subkutan administration op til 25 mg/uge, under hensyntagen til effekt og bivirkninger.
4. Temporær behandling med glukokortikoid som intraartikulær injektion eller systemisk afprøvet.

Ovenstående delkriterier kan fraviges i følgende situationer:

- Serielle røntgenoptagelser viser signifikant, aktuell og klinisk betydende progressiv, erosiv sygdom uanset Disease Activity Score28crp (DAS28crp) (delkriterium 1 fraviges, men ikke 2, 3 og 4). Det afgøres ved ekspertvurdering, om den observerede røntgenologiske progression er signifikant og klinisk betydende.
- Serielle røntgenoptagelser, som er udført med flere års mellemrum og under forskellige behandlingsregimer, og som viser erosiv progression kan ikke isoleret set begrunde biologisk behandling.
- Kontinuerlig (adskillige måneder) systemisk brug af glukokortikoid ækvipotent med $\geq 7,5$ mg prednisolon/døgn hos patient som opfylder delkriterium 2, 3 og 4, men ikke nødvendigvis delkriterium 1, og hvor biologisk behandling forventes at nedbringe/ophøre forbrug af glukokortikoid.

7.4.1. Præparatvalg

Af hensyn til "forsigtighedsprincippet" vil førstevalgspræparaterne (1. linje) primært være præparater, der har været anvendt i en årrække, og hvor der foreligger data fra større registreringsstudier. Af hensyn til forsigtighedsprincippet anbefales det ligeledes, at nye præparater først kommer i betragtning som 2. linje valg.

Der henvises til gennemgang af lægemiddelrekommandationen fra RADS/Medicinrådet vedrørende valg af præparat og dosering.

Første linje: anti-TNF- α , tocilizumab eller abatacept

Anden line: anden anti-TNF- α , tocilizumab, abatacept, rituximab eller JAK inhibitor

7.4.2. Skift mellem biosimilære

Skifte mellem biosimilære præparater hhv. originalpræparat henvises til udtalelse fra Dansk Reumatologisk Selskab (www.danskreumatologiskselskab.dk).

7.5. Afvigelser fra Treat-to-Target

I forbindelse med ovennævnte algoritme findes der afvigelser, som det er vigtigt at have in mente. Eksempelvis vil nogle patienter opleve behov for behandlingspauser der medfører, at effektmålene ved hhv. 3 og 6 måneder ikke kan vurderes. Det anbefales at have særskilt fokus på, at også disse patienter når målet om remission hhv. LDA gennem tæt opfølgning.

7.6. Graviditet eller graviditetsønske og moderat til svær sygdomsaktivitet

Ved graviditetsønske eller graviditet, og hvor patientens RA er moderat til svær aktivt, skal patienten i henhold til specialeplanen henvises til højt specialiseret enhed (www.sst.dk/da/planlaegning/specialeplanlaegning/gaeldende-specialeplan/intern-medicin-reumatologi).

7.7. Hyppige problemstillinger under behandling med DMARD

- Infektioner:
 - Pauser behandling til infektionen er velbehandlet (fraset f.eks. mindre og ukomplerede infektioner som en let forkølelse, lokaliseret urinvejsinfektion hos kvinder eller lokaliserede hudinfektioner).
- Operation:
 - Elektive operationer planlægges mindst et doseringsinterval efter den sidste givne b- og tsDMARD dosis
 - MTX og øvrige csDMARDs fortsættes (42).
 - Behandlingen kan genoptages ved sikker sårheling uden tegn til infektion.
- Vaccinationer:
 - Der må ikke vaccineres med levende svækkede vacciner under biologisk behandling.
 - Der henvises til planlagt NBV vedr. dette.
- Graviditet:
 - Der henvises til RADS baggrundsnotatsamt planlagt NBV vedr. dette.

7.8. Udtrapning af behandlingen

Glukokortikoid bør altid udtrappes hurtigt. Hvor patienten har været i langvarig glukokortikoidbehandling bør udtrapningen strække sig over en lang periode (udtrappingsperioden kan eksempelvis ved årelang glukokortikoidbehandling strække sig over år, for derigennem at opnå succes). Hos patienter, der har været i glukokortikoidbehandling, også efter injektioner, bør man være opmærksom på udvikling af sekundær binyrebarkinsufficiens (43).

Idet ACR/EULAR klassifikationskriterierne fokuserer på tidlig diagnostik og behandling, bør der være opmærksomhed på, at diagnosen evt. skal justeres over tid. Ved fravær af subklinisk synovitis ved UL og/eller MR kan udtrapning af csDMARD overvejes efter en 12-24 måneders remissionspe-

riode, hvor patienten har haft god initialeffekt og er velbehandlet uden problemer/komplikationer.

I fravær af robust evidens må regelsæt for dosisreduktion og seponering af bDMARD/tsDMARD behandling ved opnået remission opfattes som pragmatisk. Der foregår aktuelt flere dosisreduktionsstudier, og resultaterne af disse afventes.

7.9. Information til patienten og pårørende

Information tilbydes individuelt eller i grupper (44). Informationen omfatter sygdommens natur, mulige komorbiditeter, anbefaling af rygeophør, vægttab, motion, behandling og prognose.

Ergoterapeut vejledning initialt i forløbet kan være indiceret, hvor patienten har behov for instruktion, håndledsskinner eller hjælpemidler.

Herudover gives vejledning omkring sociale forhold ift. uddannelse, tilknytning til arbejdsmarkedet samt mulighed for evt. hjælpemidler. Der kan i forbindelse med sådanne vejledninger trækkes på hjælp og viden fra eksempelvis studievejledere, Gigtforeningen og Borgerservice.

7.10. Træning

Alle RA patienter bør anbefales at tilrettelægge en dagligdag, hvori træning kan indgå som et naturligt element.

Den kliniske erfaring taler for, at mange patienter har god effekt af regelmæssig fysisk træning i forhold til smerter i bevægeapparatet, også selv om deres sygdom skulle være aktiv (45). Ved aktivt inflammerede led bør patienten anbefales at undgå belastning i leddets yderstilling og imod leddets bevægerektion.

Såfremt patientens sygdom giver begrænsninger i forhold til træning kan der henvises til fysioterapeutisk vejledning.

7.11. Vederlagsfri fysioterapi

Følgende kriterier skal være opfyldt for at få vederlagsfri fysioterapi(46):

- Diagnosen RA er etableret af speciallæge.
- Tilstanden er varig.

Desuden enten:

- Personen har et svært fysisk handicap. Det vil sige, at personen har brug for hjælp eller hjælpemidler 24 timer i døgnet for at klare hverdagen.

Eller:

- Personen har funktionsnedsættelse som følge af progressiv sygdom. Her er progressiv sygdom defineret som RA. Funktionsnedsættelse defineres som problemer i kroppens funktioner eller kroppens strukturer, som en væsentlig afvigelse eller mangel fra en normal funktion.

8. KOMORBIDITET

Defineres som tilstedeværelse af en anden sygdomsmanifestation udover RA. Generelt anbefales, at man følger de nationale guidelines mhp opsporing og behandling af disse tilstande i samarbejde med de relevante specialer, herunder også almen praksis.

Hyppigst forekommende komorbiditeter:

- Osteoporose, kardiopulmonale og neoplasi.

Reumatologen er nøgleperson for regelmæssigt at vurdere og vejlede omkring den enkelte patients komorbiditeter i forhold til patientens sygdom og mulige behandlinger – optimalt i samarbejde med patientens egen læge. Ved mistanke om interstitiel lungesygdom udredes og behandles patienten i et samarbejde med lungemedicinsk enhed, afhængig af sygdommens kompleksitet/sværhedsgrad i et højt specialiseret forløb.

8.1. Kardiovaskulær komorbiditet

Ved RA er der ca. 60% højere kardiovaskulær mortalitet end i baggrundsbefolkningen (47,48).

- Risiko for AMI viser sig at være omtrent den samme som for diabetespatienter. En række studier tyder på, at graden af sygdomsaktivitet, varigheden af RA samt seropositiv status øger risikoen for udvikling af kardiovaskulær sygdom.
- Hjertesvigt forekommer med øget hyppighed ved RA med en ca. 50% øget forekomst. RA-patienter med hjertesvigt har en dårligere prognose sammenlignet med ikke RA-patienter.
- Atrieflimmer og AV-blok ses også hyppigere ved RA.

8.1.1. Modificerbare kardiovaskulære risikofaktorer

Flere studier har fundet en let til moderat forhøjet forekomst af modificerbare, traditionelle kardiovaskulære risikofaktorer hos RA patienter, som fx:

- Hypertension
- Dyslipidæmi
- Diabetes
- Rygning
- Fysisk inaktivitet
- Overvægt

8.1.2. Effekt af anti-inflammatorisk behandling

Non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID)

Risikoen for hjertesvigt synes generelt øget ved alle NSAID. Risikoen for aterotrombose ved NSAID-behandling af inflammatorisk ledsygdom synes ikke overordnet øget (fraset diclofenac), men må betragtes som relativt kontraindiceret ved manifest hjertekarsygdom (49).

Dansk Kardiologisk Selskab og Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF) anbefaler naproxen eller lavdosis ibuprofen som første valg ved behov for NSAID.

Glukokortikoid

Det er uklart, om der er en direkte virkning af glukokortikoidbehandling på risikoen for aterosklerotiske hændelser hos inflammatorisk aktive patienter, idet behandlingen primært gives ved sygdomsaktivitet, som i sig selv øger risikoen for kardiovaskulær sygdom. Samtidig er glukokortikoidbehandling på sigt associeret med kardiovaskulære risikofaktorer som hypertension, dyslipidæmi, iatrogen binyrebarkinsufficiens og insulinresistens/diabetes.

DMARD

Syntetiske og biologiske Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (hhv. csDMARD og bDMARD) er generelt associeret med en reduceret mortalitet og kardiovaskulære hændelser. Leflunomid kan inducere arteriel hypertension. Januskinase (JAK) og interleukin 6 (IL6) hæmmere er vist at medføre dyslipidæmi.

8.1.3. Kardiovaskulær farmakoterapi

Der foreligger ikke publicerede klinisk kontrollerede data for effekten af kardiovaskulær profylakse specifikt ved RA. Statinbehandling har vist en lille, men signifikant effekt på sygdomsaktiviteten ved RA.

8.1.4. Forebyggelse af hjertekarsygdom– principper

- Adækvat inflammatorisk kontrol
- Kontinuerlig opmærksomhed på afdækning og forebyggende behandling af kardiovaskulær sygdom eller øget risiko herfor (herunder rygning) efter gældende nationale retningslinjer
- Omtanke ved NSAID- og steroidbehandling

8.2. Pulmonal komorbiditet

8.2.1. Interstitiel lungesygdom

Mange tilfælde af interstitiel lungesygdom (ILD) forbliver ikke klassificerbare til trods for specialiseret, multidisciplinær diagnostik. Medicin induceret interstitiel lungesygdom kan ses i relation til alle DMARDs. Multidisciplinær, tværfaglig konference anbefales til både diagnostik, behandling og monitorering.

8.2.2. Kronisk obstruktiv lungesygdom

Der findes ikke specifikke rekommandationer for RA patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), men bør følge de nationale guidelines.

8.2.3. Syndromet BROS

Bronkiektasier (BR) og RA, overlapssyndromet (BROS), er associeret til øget mortalitet (50). Disse patienter anbefales udredt og behandlet i samarbejde lungemedicinsk speciale.

8.2.4. Forebyggelse af pulmonale komorbiditeter – principper

- Rygestop
- Tidlig opsporing – evt i samarbejde med praktiserende læge eller lungemedicinsk afdeling

8.3. Neoplasi

RA er forbundet med to-fold øget risiko for lymfom – især non-Hodgkin. Denne risiko er højest hos patienter med høj sygdomsaktivitet og udbredt systemisk sygdom med ekstraartikulære manifestationer. Der er ikke påvist øget risiko for solide tumorer ved langtidsbehandling med anti-TNF α -hæmmende behandling (51–53).

8.4. Osteoporose

RA er en risikofaktor for udvikling af osteoporose. Den inflammatoriske tilstand i sig selv, behandling med glukokortikoider og reduceret fysisk aktivitet medvirker alle til tab af knoglemasse og reduceret knoglekvalitet (54,55).

9. OPFØLGNING OG MONITORERING

9.1. Monitorering og vurdering af behandlingseffekt

Behandlingen af RA bør sigte mod vedvarende klinisk remission eller LDA (30,56). Klinisk remission defineres som fravær af symptomer på betydelig inflammatorisk sygdomsaktivitet (56). Der anbefales behandling efter T2T, hvilket indebærer, at man intensiverer/skifter behandling indtil target (klinisk remission eller LDA) er opnået (56,57).

Til vurdering af sygdomsaktivitet anbefales anvendelse af kompositsscores, som indeholder ledvurdering (56). Følgende kan anbefales:

DAS28:

Sygdomsaktivitet vurderes ved hjælp af DAS28, et statistisk indeks der kombinerer:

- Antal ømme led (ledscore 28)
- Antal hævede led (ledscore 28)
- C-reaktivt protein
- Patientens VAS-global

Definitioner af DAS28 sygdomsaktivitet:

- DAS28 >5,1: Høj sygdomsaktivitet
- DAS28 \leq 5,1 og > 3,2: Moderat sygdomsaktivitet
- DAS28 \leq 3,2 og \geq 2,6: Lav sygdomsaktivitet
- DAS28 < 2,6: Remission.

Ved anvendelse af DAS28 bør man være opmærksom på tilstedeværelsen af evt residual sygdomsaktivitet, som kan ses selv ved DAS28 < 2,6 (56) - dette især i fødderne, som ikke indgår i DAS28 leddscore.

Clinical Disease Activity Index (CDAI): Sygdomsaktiviteten vurderes ved hjælp af CDAI, en kompositscore, der udregnes ved multiplikation af:

- Antal ømme led(ledscore28)
- Antal hævede led(ledscore28)
- Patientens VAS-global (0-10)
- Lægens VAS-global (0-10)

Definitioner af CDAI sygdomsaktivitet (28 led):

- CDAI $\geq 22,1$: Høj sygdomsaktivitet
- CDAI $< 22,1$ og $\geq 10,1$: Moderat sygdomsaktivitet
- CDAI $< 10,0$ og $\geq 2,9$: Lav sygdomsaktivitet
- CDAI $< 2,98$: Remission

Udover vurderingen af sygdomsaktiviteten vha. kompositscores bør tilstedeværelse af inflammatorisk aktivitet (ledhævelse, RA relateret CRP-forhøjelse) medføre intensivering af behandling. Såfremt der findes forhøjet DAS28 og/eller CDAI *uden* samtidig tilstedeværelse af ledhævelse og/eller CRP-forhøjelse, må anden årsag end sygdomsaktivitet overvejes og behandlingen ikke nødvendigvis intensiveres.

Hverken DAS28 eller CDAI kan stå alene, når det gælder vurdering af sygdomsaktiviteten. Der skal være fokus på øvrige led, som ikke indgår i disse scores, specielt fødderne. Vurdering af RA aktivitet omfatter også vurdering af seneskeder, strukturel ledskade, funktionsnedsættelse, ekstraartikulære manifestationer og komorbiditet, som kan have betydning for behandlingsplanen.

Ved symptomer på cervikal involvering foretages røntgen med funktionsoptagelse, og er denne abnorm da MR-skanning. Hvis der tillige er neurologiske udfald altid MR-scanning og neurokirurgisk vurdering.

I forbindelse med behandlingsstart (baseline) anbefales det, at man beslutter, hvilket effektmål patienten skal vurderes efter ved de kommende kontroller. Ved høj/moderat gigtaktivitet skal sygdomsaktiviteten vurderes og dokumenteres jævnligt fx månedligt og behandlingen bør justeres mindst hver 3. måned indtil behandlingsmålet er nået (56). Der anbefales behandling efter T2T-princippet, hvilket betyder, at man intensiverer/skifter behandling indtil behandlingsmålet er nået. Behandlingsskift på grund af manglende sygdomskontrol repræsenterer en ny baseline og udløser hyppigere kontroller. Når behandlingsmålet er nået, skal dette fastholdes gennem resten af gigt-sygdommens varighed.

Hypigheden af kliniske kontroller ved fremmøde på den reumatologiske afdeling afhænger af graden af sygdomskontrol og behandlingsplan, dog som minimum en gang årligt. Telemedicin kan overvejes til udvalgte patientgrupper – men skal altid være et tilbud til patienten og efter en vurdering af den behandlende læge. Såfremt kontroller varetages af sygeplejersker anbefales det, at de har gennemgået et sufficient uddannelsesprogram, der sikrer at de kan håndtere denne type patienter samt har betydelig erfaring indenfor området, før de får selvstændige konsultationer.

Når det besluttet hvorledes den enkelte patient skal følges, bør man have de prognostiske faktorer in mente.

Dårlige prognostiske faktorer er blandt andet:

- Høj/moderat sygdomsaktivitet målt ved kompositscore efter behandling med syntetisk DMARD efter 3 måneder
- Høj CRP ved baseline
- Mange hævede led ved baseline ledundersøgelse
- Positiv anti-CCP og/eller IgM-RF, særligt høje titre
- Tidlige erosive forandringer eller knoglemarvsødem ved en evt. baseline MR skanning
- Utilstrækkelig effekt af ≥ 2 syntetiske DMARDs efter 3 – 6 måneder

9.2. DANBIO

Da databasen er godkendt af Sundhedsstyrelsen, både som klinisk kvalitets- og behandlingsdatabase, er registreringen **obligatorisk** for alle der behandler og følger patienter med kronisk leddegigt. Samtykke fra patienterne er ikke nødvendig. Patienterne følges i princippet livslangt i databasen.

Der skelnes mellem minimumsregistreringer i DANBIO (indikatorerne, se bilag) og behandlingsdokumentationer til eget brug.

Patienterne registreres i DANBIO med stamdata – som minimum:

- Navn og CPR
- Diagnosetidspunkt
- Specifik diagnose iht. diagnosekoderne (se afsnit 3.1)

Herudover tilstræbes, hvor det er muligt, at registrere:

- Behandlende læge

Man kan med fordel anvende siden med kriterier, så det registreres, hvorledes diagnosen er stillet.

Et fuldt besøg i DANBIO inkluderer:

- *VAS (Visual Analog Scale) smerte*: Smerteintensitet (Hvor mange gigtsmerter har du for tiden?) vurderes ved hjælp af horisontal VAS på 10 cm.
- *VAS træthed*: Graden af træthed (Hvor træt er du for tiden?) vurderes ved hjælp af horisontal VAS på 10 cm.
- *VAS global*: Vurdering af global sygdomsaktivitet (Hvor meget påvirker gigten som helhed din tilværelse for tiden?). Vurderes ved hjælp af horisontal VAS på 10 cm.
- *VAS behandler*: Behandlers vurdering (både ved læge- og sygeplejerske konsultationer) af patientens samlede sygdomsaktivitet vurderes ved hjælp af horisontal VAS på 10 cm. VAS-behandler har karakter af en ekspertvurdering hvor røntgen, DAS28-crp og patientens håndtering af sin situation vurderes samlet
- *Ledscore – 28 led (DAS28)* samt også fokus på fødderne
- *CRP*

Patientens medicin skal registreres og løbende opdateres, ligesom eventuelle steroidinjektioner skal registreres.

Ved akutte besøg anbefales det at disse registreres som sådanne i DANBIO. Disse behøver ikke være "fulde" besøg med mindre der initieres behandlingsændringer og besøget dermed indgår som et nyt "baseline"-besøg.

Røntgen registreres (se nedenfor). Baseline DXA-scanning skal registreres (se indikatorbilag).

9.3. Paraklinisk kontrol

9.3.1. Biokemi

Kontrolprøver under behandling: CRP, hæmoglobin, leukocytter med differentieltælling, trombocytter, ALAT, kreatinin med 2-4 ugers interval indtil stabil dosis og herefter 4-8 ugers interval afhængig af præparat (eksempelvis hyppigere ved leflunomid) og individuelle forhold.

Såfremt patienten er seronegativ ved diagnosen anbefales det at gentage IgM-RF og anti-CCP efter to år.

9.3.2. Røntgenkontrol

Erosioner på røntgen ved baseline er kendt som en af de stærkeste prognostiske faktorer for erosiv udvikling. Derudover udvikler en lille gruppe patienter betydende erosioner indenfor de første år, trods klinisk remission.

Der anbefales derfor følgende røntgenkontroller af hænder, håndled og fødder til monitorering (58–61):

- Ved opnåelse af remission/LDA
- 12 måneder efter opnået remission/LDA
- Herefter efter individuel skøn, afhængigt af risiko faktorer, fx hver 5-10 år.
- Hos RA patienter som endnu ikke har opnået klinisk remission/LDA anbefales som udgangspunkt ikke opfølgende røntgen af hænder, håndled og fødder, medmindre det vurderes at kunne have en behandlingsmæssig konsekvens.

Røntgen af øvrige afficerede led, inklusive funktionsoptagelser af columna cervicalis ved mistanke om evt. kirurgisk behandlingskrævende dysfunktion.

9.3.3. Ultralydskontrol

Foreløbige studier har vist at ultralyd ikke skal anvendes rutinemæssigt til alle RA kontroller (62,63). UL kan anvendes til vurdering af gråtone og doppleraktivitet i tilfælde med diskrepans mellem lægens vurdering og patientens opfattelse af sygdomsaktivitet.

Ved behov for bekræftelse af aktuel remissions status, kan overvejes UL (led og seneskedler i hænderne), idet Doppler grad ≥ 1 øger risiko for erosiv progression hos csDMARD samt for flare ved nedtrapning (62–69).

9.3.4 MR-scanningskontrol

MR-skanning kan påvise ændringer i synovial inflammation og subkondral osteit/ødem over tid, ved brug af Rheumatoid arthritis MRI scoring system (RAMRIS) scoring (24), men anbefales endnu ikke til rutinemæssig brug i klinikken. Tilstedeværelse af osteit/knoglemarvsødem øger risikoen for erosiv progression (28,70).

9.3.5. DXA-scanningskontrol

DXA anvendes til diagnostik af osteoporose.

- DXA bør som hovedregel udføres, når diagnosen RA er stillet.
- Osteodensitometrisk osteoporose hos postmenopausale kvinder og mænd over 40 år er defineret ved en t-score $\leq -2,5$.
- Hos yngre personer er osteoporose defineret ved en z-score ≤ -2 .
- DXA kan overvejes ca. hvert 2. år afhængigt af den samlede risikoprofil og bør i de fleste tilfælde effektueres mindst hvert 5. år, ved steroid-behandling i kritiske doser (se nedenfor) dog ca. én gang om året.

9.3.5.1. Biokemiske undersøgelser

Ved osteoporose bør der screenes for D-vitamin-mangel, primær og sekundær hyperparathyreoidisme og hyperthyreoidisme. Hos yngre mænd overvejes androgenstatus. Ved vertebrale sammenfald bør man overveje muligheden for malignitet og evt bestemme M-komponent og prostata specifik antigen (PSA). Den glomerulære filtrationsrate (GFR) bestemmes altid, da antiresorptiv og knogleanabol behandling som hovedregel ikke anvendes ved GFR < 35 ml/min (55,71).

9.3.5.2. Behandlingsindikationer

Ved RA skal der skal påbegyndes forebyggende behandling:

- Hos postmenopausale kvinder og mænd over 40 år med en T-score $\leq -2,5$.
- Hos personer med T-score < -1 og i aktuel eller planlagt systemisk glukokortikoidbehandling (svarende til prednisolon >5 mg/døgn i mere end 3 måneder eller intermitterende glukokortikoidbehandling med en samlet varighed på mere end 3 måneder indenfor 1 år).
- Hos personer som ved et lav-energi traume har pådraget sig hoftenær fraktur og/eller røntgenverificeret vertebralt sammenfald med højdereduktion > 20 %.

Behandling af yngre personer er kontroversiel, da der ikke er nogen evidens på området. Behandlingsindikationen må her bero på et lægefagligt skøn. Ved steroid-behandling bør man dog ikke afvige fra forebyggende behandling (55,71).

Behandling fortsættes alt andet lige så længe behandlingsindikationerne er opfyldte, men efter ca. 5 år kan evt pause overvejes, i givet fald under tæt monitorering med DXA ca én gang om året (53).

9.3.5.3. Farmakologisk behandling

Basisbehandling er tilskud calcium og D-vitamin, idet man stiler mod et indtag af 800 -1.000 mg calcium og 20-40 μ g D-vitamin dagligt fordelt på to doser. D-vitamin mangel (P-D-vitamin < 50

nmol/l) korrigeres med 20 - 40 µg D-vitamin dagligt i 3 - 6 måneder før antiresorptiv behandling initieres (55).

Derudover behandles med et antiresorptivt lægemiddel (71): Alendronat (peroralt én gang om ugen) er 1. valg (veldokumenteret effekt, herunder på steroid-induceret osteoporose).

Såfremt ovenstående ikke tåles eller er utilstrækkeligt (faldende knoglemasse ved DXA udover målusikkerheden og/eller fraktur under behandlingen) anbefales henvisning til Osteoporoseklinik (kan være bemandet af reumatologer, geriater og/eller endokrinologer afhængigt af regionale forhold) mhp antiresorptivt Prolia (denosumab) (subcutant hver 6. måned) eller Aclasta (zoledronsyre) (intravenøst én gang om året). Henvisning mhp knogleanabol behandling med Forsteo (teriparatid) (subcutan dgl. i 2 år) overvejes hos postmenopausale kvinder eller mænd over 40 år med T-score < - 3 samt mindst ét vertebralt sammenfald eller mindst to vertebrale sammenfald hver med en højdereduktion > 25 % ej ældre end 3 år (71,72).

For detaljer vedr. behandling: se evt NBV for osteoporose (www.endokrinologi.dk).

9.3.5.4. Non-farmakologisk frakturprofylakse

Fysisk inaktivitet og tobaksrygning frarådes. Ældre patienter kan evt. vejledes om faldprofylakse.

9.4. Uddelegering af ambulante kontroller til andre faggrupper

Det er en forudsætning for uddelegering af ambulante kontroller til andre faggrupper, at der foreligger relevant uddannelse og at denne løbende opdateres.

Der fastlægges fra DRS relevante uddannelsesprogrammer.

8. 5. Patientens perspektiv

Denne NBV har været i høring hos Gigtforeningen.

10. DEKLARATIONER

Arbejdsgruppens medlemmer er forpligtet til at opdatere deres samarbejdsrelationer med Industrien på Sundhedsstyrelsens relevante hjemmesider, hvortil der henvises.

11. BILAG

11.1. Flow chart for behandling af RA

11.2. Billedgenererende modaliteter

11.2.1. Røntgenundersøgelse

Hænder, håndled og fødder: AP-optagelser af hænder og AP optagelser af fødder

11.2.2. Ultralydsundersøgelse

High-end udstyr med sensitiv Doppler til gråtone undersøgelse \geq 14 Mhz.

11.2.3.MR-scanningsundersøgelse

MR-scanning udføres med T1-vægtede billeder før og efter intravenøs kontrastindgift i 2 planer, samt koronal vandfølsom sekvens (oftest short tau inversion recovery (STIR), af unilaterale håndled og 1.-5. MCP led.

11.3. Indikatorer DANBIO

11.3.1 Indikatorer for RA, DANBIO

12. FORKORTELSER

RA: reumatoid arthritis

IgM-RF: IgM Reumafaktor

Anti-CCP: anti-cyclic citrullinated peptide

MHC: major histocompatibility complex

ACR: American College of Rheumatology

EULAR: European League Against Rheumatism

MCPs: metacarpophalangealled

PIP: proksimale interphalangealled

IP1: første interphalangealled

MTP: metatarsophalangealled

TNF- α : tumor nekrose faktor α

TLGL: T-celle large granular lymfocyt leukæmi

NSAID: Non-steroid antiinflammatoriske midler

csDMARD: conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

bDMARD: biologiske Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs

JAK: Januskinase

IL6: interleukin 6

KOL: kronisk obstruktiv lungesygdom

BROS: Bronkiektasi overlapssyndrom

CRP: C-reaktiv protein

ALAT: alanintransaminase

LDH: laktatdehydrogenase

TSH: thyroidea stimulerende hormon

HLAB27: human leukocyte antigen subtype B27

UL: ultralyd

MR: magnet resonans skanning

AP: anterior-posterior

LDA: lav sygdomsaktivitet

T2T: Treat to target

sc.: subkutan

tsDMARD: targeted synthetic DMARD

RADS: Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin

DAS28crp: Disease Activity Score28crp

CDAI: Clinical Disease Activity Index

DXA: Dual-energy X-ray Absorptiometry

13. REFERENCER

1. DANBIO. National Årsrapport for DANBIO 2016. 2016.
2. Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen A, Ulrichsen S, Løkke A, Bendstrup E, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis- associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis.* 2017;211138.
3. Okada Y, Wu D, Trynka G, Yamamoto K, Plenge R. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 2014;506:376–81.
4. Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol.* 1986;13:899–902.
5. Silman A, MacGregor A, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol.* 1993;32:903–7.
6. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. *Arthritis Rheum.* 2009;60:661–8.
7. Malmström V, Catrina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting. *Nat Rev Immunol.* Nature Publishing Group; 2016;17(1):60–75.
8. Sokolove J, Bromberg R, Deane KD, Lahey LJ, Derber LA, Chandra PE, et al. Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2012;7:e35296.
9. Kudo-Tanaka E, Ohshima S, Ishii M, Mima T, Matsushita M, Azuma N, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptide 2 (CCP2) are superior to other potential diagnostic biomarkers for predicting rheumatoid arthritis in early undifferentiated arthritis. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1627–33.
10. Nielen MMJ, Van Schaardenburg D, Reesink HW, Van De Stadt RJ, Van Der Horst-Bruinsma IE, De Koning MHMT, et al. Specific Autoantibodies Precede the Symptoms of Rheumatoid Arthritis: A Study of Serial Measurements in Blood Donors. *Arthritis Rheum.* 2004;50:380–6.
11. Meyer O, Nicaise-Roland P, Santos M Dos, Labarre C, Dougados M, Goupille P, et al. Serial determination of cyclic citrullinated peptide autoantibodies predicted five-year radiological outcomes in a prospective cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R40.
12. Syversen SW, Goll GL, van der Heijde D, Landewé R, Lie B a, Odegård S, et al. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:345–51.
13. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21:279–83.
14. Pedersen M, Jacobsen S, Garred P, Madsen HO, Klarlund M, Svejgaard A, et al. Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis: A nationwide case-control study in Denmark. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1446–53.
15. Ray NB, Nieva DR, Seftor EA, Khalkhali-Ellis Z, Naides SJ. Induction of an invasive phenotype by human parvovirus B19 in normal human synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1582–6.
16. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis

- classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol.* 2010;69:1580–8.
17. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Wolfe F, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580–8.
 18. Kyburz D, Gabay C, Michel B, Finckh A. The long-term impact of early treatment of rheumatoid arthritis on radiographic progression: a population-based cohort study. *Rheumatology.* 2011;50:1106–10.
 19. van der Linden M, le Cessie S, Raza K. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:3537–46.
 20. Hua C, Daien C, Combe B, Landewe R. Diagnosis, prognosis and classification of early arthritis: results of a systematic review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open.* 2017;3:e000406.
 21. Anaya J, Diethelm L, Ortiz L, Welsh R, Espinoza L. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1995;24:242–52.
 22. Robles-Perez A, Luburuch P, Molina-Molina M, Narvaez-Garcia J. Preclinical lung disease in early rheumatoid arthritis. *Chron Respir Dis.* 2016;13:75–81.
 23. Hoving J, Buchbinder R, Hall S, Lawler G, Bird P, Connell D. A comparison of magnetic resonance imaging, sonography, and radiography of the hand in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:663–75.
 24. Haavardsholm EA, Østergaard M, Hammer H, Bøyesen P, Boonen A, van der Heijde D, et al. Monitoring anti-TNF α treatment in rheumatoid arthritis: responsiveness of magnetic resonance imaging and ultrasonography of the dominant wrist joint compared with conventional measures of disease activity and structural damage. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1572–9.
 25. Østergaard M. 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. *Ann Rheum Dis.* 2010;2 December.
 26. Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, Iwamoto T, Nakajima H. Ultrasound can improve the accuracy of the 2010 American College of Rheumatology/European League against rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis to predict the requirement for methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2013;65:890–8.
 27. Freeston J, Wakefield R, Stewart S, Emery P. A diagnostic algorithm for persistence of very early inflammatory arthritis: the utility of power Doppler ultrasound when added to conventional assessment tools. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:417–9.
 28. Colebatch A, Edwards C, Østergaard M, van der Heijde D, Watt I, Conaghan P. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:804–14.
 29. Duer-Jensen A, Hørslev-Petersen K, Hetland M, Ejbjerg B, Østergaard M. Bone edema on magnetic resonance imaging is an independent predictor of rheumatoid arthritis development in patients with early undifferentiated arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2192–202.
 30. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma JWJW, Burmester G, Breedveld FC, 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;76:960–77.

31. Graudal N et al. Combination Therapy with and without tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: A metaanalysis of randomized trials. *Arthritis Care Res.* 2015;67:1487–95.
32. Hazlwoos G et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *Bmj.* 2016;353:i1777.
33. Ammitzbøll-Danielsen M, Østergaard M, Fana V, Terslev L. Intramuscular versus ultrasound-guided intratenosynovial glucocorticoid injection for tenosynovitis in patients with rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:666–72.
34. Hetland M, Hørslev-Petersen K. The CIMESTRA study: intra-articular glucocorticosteroids and synthetic DMARDs in a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30:44–9.
35. Hørslev-Petersen K, Hetland M, Ørnbjerg L, Junker P, Stengaard-Pedersen K. Clinical and radiographic outcome of a treat-to-target strategy using methotrexate and intra-articular glucocorticoids with or without adalimumab induction: a 2-year investigator-initiated, double-blinded, randomised, controlled trial (OPERA). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1645–53.
36. Bello A, Perkins E, Jay R, Efthimiou P. Recommendations for optimizing methotrexate treatment for patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Res Rev.* 2017;31:67–79.
37. Hobl E, Mader R, Jilma B, Duhm B, Mustak M, Bröll H, et al. A randomized, double-blind, parallel, single-site pilot trial to compare two different starting doses of methotrexate in methotrexate-naïve adult patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther.* 2012;34:1195–203.
38. Herman R, Veng-Pedersen P, Hoffman J, Koehnke R, Furst D. Pharmacokinetics of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *J Pharm Sci.* 1989;78:165–71.
39. Griffith S, Fisher J, Clarke S, Montgomery B, Jones P, Saklatvala J, et al. Do patients with rheumatoid arthritis established on methotrexate and folic acid 5 mg daily need to continue folic acid supplements long term? *Rheumatology.* 2000;39:1102–9.
40. Shea B, Swinden M, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;31:CD000951.
41. Region Hovedstaden. GLO - Brug af Isovorin ved svigt af folinsyre som behandling af MTX bivirkninger.
42. Goodman S. Rheumatoid arthritis: Perioperative management of biologics and DMARDs. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44:627–32.
43. Borresen S, Klose M, Baslund B, Rasmussen Å, Hilsted L, Friis-Hansen L, et al. Adrenal insufficiency is seen in more than one-third of patients during ongoing low-dose prednisolone treatment for rheumatoid arthritis. *Eur Jorunal Endocrinol.* 2017;177:287–95.
44. Zangi H, Ndosu M, Adams J, Andersen L, Bode C, Boström C, et al. EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:954–62.
45. Thomsen T, Aadahl M, Beyer N, Hetland M, Esbensen B. The efficacy of motivational counselling and SMS reminders on daily sitting time in patients with rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1603–6.
46. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om adgang til vederlagsfri fysioterapi [Internet]. 12.01.2017. [cited 2017 Aug 5]. Available from:

<https://www.sst.dk/~media/4EEBF6F9AA946B4ABA729CCDFABEFA9.ashx>

47. Gabriel SE. Heart disease and rheumatoid arthritis: understanding the risks. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:61–4.
48. Mantel Å, Holmqvist M, Andersson D, Lund L, Askling J. Association Between Rheumatoid Arthritis and Risk of Ischemic and Nonischemic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1275–85.
49. Lindhardtsen J, Gislason G, Jacobsen S, Ahlehoff O, Olsen A, Madsen O, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1515–21.
50. De Soyza A, McDonnell M, Goeminne P, Aliberti S, Lonni S, Davison J, et al. Bronchiectasis Rheumatoid Overlap Syndrome Is an Independent Risk Factor for Mortality in Patients With Bronchiectasis: A Multicenter Cohort Study. 2017. 151AD;1247–54.
51. Askling J, Baecklund E, Granath F, Geborek P, Feltelius N. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:648–53.
52. Dreyer L, Mellekjær L, Andersen A, Bennett P, Hetland M. Incidences of overall and site specific cancers in TNF α inhibitor treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides - a follow-up study from the DANBIO Registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:79–82.
53. Hellgren K, Dreyer L, Arkema E, Hetland M, Askling J. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:105–11.
54. Heinlen L, Humphrey M. Skeletal complications of rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int.* 2017;doi: 10.1007/s00198-017-4170-5.
55. Pødenphant J et al. Osteoporose. In: *Reumatologi.* p. 381–92.
56. 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;75:3–15.
57. Stoffer M., Schoels M, Smolen JS, Aletaha D. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:16–22.
58. Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, Eberhardt K. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:611–6.
59. Smolen JS, Aletaha D, Grisar J. Estimation of a numerical value for joint damage-related physical disability in rheumatoid arthritis clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1058–64.
60. van der Heijde D, Klareskog L, Singh A, Tornero J, Melo-Gomes J, Codreanu C, et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:328–34.
61. Breedveld F, Weisman MH, Kavanaugh A. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previo. *Arthritis Rheum.* 2006;54:26–37.
62. Haavardsholm EA, Aga A-B, 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.
63. Dale J, Stirling A, Zhang R, Purves D, Foley J, Sambrook M, et al. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical

- trial. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1043–50.
64. Brown A, Quinn M, Karim Z, Conaghan P, Peterfy C, Hensor E, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3761–73.
 65. Saleem B, Brown A, Quinn M, Karim Z, Hensor E, Conaghan P, et al. Can flare be predicted in DMARD treated RA patients in remission, and is it important? A cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1316–21.
 66. Geng Y, Han J, Deng X, Zhang Z. Deep clinical remission: an optimised target in the management of rheumatoid arthritis? Experience from an ultrasonography study. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34:581–6.
 67. Foltz V, Gandjbakhch F, Etchepare F, Rosenberg C, Tanguy M, Rozenberg S, et al. Power Doppler ultrasound, but not low-field magnetic resonance imaging, predicts relapse and radiographic disease progression in rheumatoid arthritis patients with low levels of disease activity. *Arthritis Rheum.* 2012;64:67–76.
 68. Naredo E, Valor L, De la Torre I, Montoro M, Bello N, Martínez-Barrio J, et al. Predictive value of Doppler ultrasound-detected synovitis in relation to failed tapering of biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2015;54:1408–14.
 69. Sciré C, Montecucco C, Codullo V, Epis O, Carporali R. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical remission: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology.* 2009;48:1092–7.
 70. Hetland M, Ejbjerg B, Hørslev-Petersen K, Jacobsen S, Vestergaard A, Østergaard M. 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;68:384–90.
 71. Dansk Koglemedicinsk Selskab. Osteoporosevejledning. 2012.
 72. Pro.medicin.dk. Forsteo. 2015.