



Avdeling for helsefag i Namsos
Bachelorgradsoppgave i Farmasi
Reseptarutdanningen

Sykdomsmodifiserende behandling av Revmatoid Artritt Desease Modifying Antirheumatic Drug treatment



*

Skrevet av:

Lillian Svartvassmo Lenningsvik

Februar 2015

Innhold

1. SAMMENDRAG	1
2. FORKORTELSER	2
3. INNLEDNING	4
3.1. Bakgrunn	7
3.2. Avgrensninger.....	7
4. TEORI	8
4.1. Revmatoid artritt	8
4.2. Klassifikasjonskriterier for tidlig RA fra 2010	10
4.3. Behandling	10
4.3.1. Symptommodifiserende legemidler	13
4.3.2. Syntetiske DMARD	14
4.3.3. Virkemekanisme og bivirkninger.....	14
4.3.4. Biologiske DMARD	16
4.3.5. Virkemekanisme og bivirkninger.....	17
4.4. Behandlingsmål	18
4.5. Retningslinjer	19
4.6. Kliniske studier	21
5. METODE	25
5.1. Litteraturstudie.....	26

5.2. Valg av metode.....	26
5.3. Fremgangsmåte	27
5.3.1. Søk etter artikler.....	27
5.3.2. Søk i reseptregistret	28
5.4. Kilde- og metodekritikk	29
6. DISKUSJON	31
7. KONKLUSJON	37
Litteratur	39
Vedlegg 1	48
Vedlegg 2	49
Vedlegg 3	50

ANTALL ORD:10 756

1. SAMMENDRAG

Revmatoid artritt er en kronisk autoimmun betennelseslidelse som angriper kroppens friske ledd. Det antas at mellom 20 000 og 30 000 mennesker i Norge er rammet av sykdommen. Vanlige symptomer er hevelse, stivhet og smerter i leddene som uten behandling kan føre til irreversibel ødeleggelse av leddene. Det finnes ingen helbredende behandling mot lidelsen, men en tverrfaglig tilnærming med blant annet fysioterapi og medikamenter har vist seg nyttige. Det brukes mange forskjellige legemidler i behandlingen der symptommodifiserende legemidler tar sikte på å redusere symptomene, og sykdomsmodifiserende(DMARD) behandling har til hensikt å bremse eller stoppe sykdomsutviklingen. Det brukes mange ulike kombinasjoner av DMARDs i behandlingen, og området er vanskelig å få oversikt over. Derfor ble målet med oppgaven å se på effekten og bivirkningen ved bruk av to forskjellige kombinasjoner. Den ene omfatter Metotreksat (MTX) i kombinasjon med en tumornekrose alfa hemmer (TNF-a hemmer), og den andre består av MTX, Hydoksyklorokin(HCQ) og Sulfasalazin(SSZ). Jeg valgte å bruke litteraturstudie som metode for denne oppgaven på grunn av at det allerede er forsket mye på behandling av denne sykdommen, og studier beskriver både effekt og bivirkninger ved de alternativene for behandling som jeg valgte å se nærmere på. Resultatene viser at kombinasjonsbehandling med MTX og TNF-a hemmer gir bedre effekt på leddødeleggelse på kort sikt, men over tid vil effekten av de to alternativene være tilnærmet lik. Bivirkningene som ble rapportert var jevnt fordelt mellom de to kombinasjonene, men det viser seg at de mest alvorlige bivirkningene oppsto i gruppene som fikk TNF-a hemmer. Ut fra forskningen så langt er det vanskelig å konkludere med at MTX i kombinasjon med en TNF-a hemmer er et bedre alternativ enn trippelbehandlingen i behandlingen av RA. Behandling med TNF-a hemmere passer ikke for alle på grunn av faren for alvorlige bivirkninger noe som kan være en indikasjon på at syntetiske DMARD i kombinasjon bør forsøkes først på grunn av bedre sikkerhet.

Jeg ønsker å benytte anledningen til å rette en stor takk til min veileder Maren Duun for uvurderlig støtte og oppmuntring underveis i denne prosessen.

Bleikvassli

10 februar 2015

Lillian Svartvassmo Lenningsvik

2. FORKORTELSER

Tabell 1.

RA	Reumatoid artritt
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drugs Sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler
TNF-a hemmer	Tumornkrose alfa hemmer
MTX	Metotreksat
ACR	American College of Rheumatology
EULAR	European League Against Rheumatism Collaborative Initiative
RF	Reumatoid faktor
NSAID	Non Steroidal Anti Inflammatory Drug Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler
COX	Syklooksigenase
GI	Gastrointestinale
CRP	C reaktivt protein
FH2	Dihydrofolat
FH4	Tetrahydrofolat
DNA	Deoksyribonukleinsyre
DAS	Disease Activity Score
HCQ	Hydroksyklorokin
SSZ	Sulfasalazin
MS	Multipel sklerose
IL-1	Interleukin -1
IL-6	Interleukin -6
NICE	National Institute for health and Care Excellence
PPH	Protonpumpehemmer
ATC	Anatomisk Terapeutisk Kjemisk legemiddelregister
T2T	Treat to Target

cAMP	syklisk adenosinmonofosfat
NOKBIL	Norsk kvalitetsregister for biologiske legemidler
ETN	Etanercept
ADA	Adalimumab
INFL	Infliximab

3. INNLEDNING

Revmatoid artritt(RA) er en autoimmun og kronisk betennelseslidelse som angriper kroppens ledd. (Norsk Legemiddelhåndbok[NLH], 2014, b) Det anslås at mellom 20 000 og 30 000 personer har denne sykdommen i Norge. (Movik E, et. al, 2011)Årsakene til sykdommen er noe uklare, men kvinner ser ut til å rammes oftere enn menn, og genetisk disposisjon samt røyking er nevnt som mulige risikofaktorer. Selv om man vet lite om årsaken til sykdommen er betennelsesreaksjonene som ligger til grunn godt kjent, og man vet at immunsystemet er involvert. Vanlige symptomer ved RA er hovne, stive og smertefulle ledd, og uten behandling kan sykdommen over tid føre til irreversibel ødeleggelse av brusk og bein i leddene.(NLH, 2014, b).

Det finnes ingen helbredende behandling for denne sykdommen. Lidelsen behandles ofte med en tverrfaglig tilnærming, hvor pasienten kan få tilbud om blant annet fysioterapi, ergoterapi og undervisning om sykdommen, samt medikamentell behandling(Helse Sør-Øst, 2010; NLH, 2014, b)

Legemiddelbehandlingen deles inn to hovedgrupper: symptommodifiserende legemidler og sykdomsmodifiserende legemidler. Symptommodifiserende legemidler tar sikte på å redusere symptomer som smerte og stivhet, og i denne gruppen er Anti-inflammatoriske legemidler som Non Steroidal Anti Inflammatory Drug (NSAIDs) og glukokortikoider mye brukt. For den andre gruppen legemidler brukes benevnelsen DMARD, og har til hensikt å stoppe eller bremse sykdomsutviklingen som fører til leddødeleggelse og funksjonsproblemer. (NLH, 2014,b)

Sykdomsmodifiserende behandling er også kjent som Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD). Dette er en stor gruppe legemidler med ulik kjemisk struktur og ulike virkningsmekanismer som deles inn i syntetiske DMARD og biologiske DMARD. Eksempler på syntetiske DMARDs er MTX, HQC og SSZ. I gruppen biologiske DMARDs finner vi blant annet Etanercept(ETN) og Adalimumab(ADA). (NLH, 2014,b) I Norge ble de biologiske legemidlene godkjent for bruk i behandlingen av RA i 1999.(Prytz Berset I, et. al, 2009)

European League Against Rheumatism Collaborative Initiative recommendations (EULAR) og American College of Rheumatology (ACR) utarbeidet i 2010 nye klassifikasjonskriterier for diagnostisering av RA (Aleatha D, et.al, 2010; Tidsskrift for den norske legeforening, [Tidsskriftet], 2012), og i 2013 publiserte EULAR oppdaterte anbefalinger for behandling av RA-pasienter. Hensikten med disse anbefalingene er at pasienten tidlig skal få en diagnose slik at behandling raskt kan settes i gang. (Smolen J S, et.al, 2013) Behandlingen tar sikte på å redusere smerter og generell sykdomsfølelse hos pasienten, samt hindre funksjonsnedsettelse på grunn av leddødeleggelse. (NLH, 2014,b) Målet er fravær av symptomer som tyder på aktiv sykdom, det vil si remisjon. (Haavardsholm E A, 2013)

Fagområdet som omhandler sykdommen er ganske omfattende, og man ser at det er forsket mye på selve behandlingen av lidelsen. Som nevnt ble nye kriterier for diagnostisering innført i 2010, (Aleatha D, et.al, 2010; Tidsskriftet, 2012) og nye retningslinjer for behandling ble utarbeidet i 2013. (Smolen J S, et.al, 2013) Samtidig har det skjedd mye på legemiddelsiden. Sykdommen behandles med mange ulike legemidler, og en del av disse er relativt nye på markedet. (NLH, 2014; b Prytz Berset I, et. al, 2009) Disse faktorene gjør dette til et spennende felt, men det kan være noe utfordrende og vanskelig å få oversikt på området. Å finne konkrete retningslinjer for behandling av sykdommen i Norge har vist seg å være vanskelig.

Etter en del søk for å finne ut mer om hvilke behandlinger som anbefales ved RA kom jeg over «The Arctic trial» som er en pågående Norsk studie jeg syntes var interessant. Dette er en 2 års studie der man ønsker å se på 5 ulike behandlingstrinn i forhold til remisjon hos RA-pasienter. I trinn 1 blir pasienter satt på MTX som monoterapi, så fremt det ikke foreligger kontraindikasjoner eller intoleranse. Dette samsvarer med de fleste studier og anbefalinger jeg har lest. (Sing J A, et.al, 2012; Smolen J S, et.al, 2013) Trinn 2 kombineres Metotreksat (MTX) med Plaquenil (HCQ) og Salzopyrin (SSZ). I trinn 3 blir MTX kombinert med en TNF-a hemmer. Trinn 4 og 5 tilsvarer trinn 3 med henholdsvis 2. og 3. valg innen biologiske legemidler. (Haavardsholm E A, 2013)

Ifølge EULARS anbefalinger er MTX førstelinjebehandling, men videre blir det anbefalt enten MTX i kombinasjon med TNF-a hemmer eller en kombinasjon av syntetiske DMARDs avhengig av prognostiske faktorer hos pasienten. Se figur 2. (Smolen J S, et.al, 2013) Det kommer ikke fram av noen anbefalinger om hvilke kombinasjoner med syntetiske DMARDs

som bør prøves, eller hvilke som gir best effekt. I beste fall kan anbefalinger for bruk av syntetiske DMARD karakteriseres som diffuse. I Arctic studien har de satt dette i et system med bestemte kombinasjoner for de ulike behandlingstrinn. (Haavardsholm E A, 2013)

I Namdals-Avisa fra 17. april 2010, kunne man lese at overlege Ola Karoliussen ved Namsos sykehus har fått en advarsel fra Statens Helsetilsyn for det de mener er uforsvarlig bruk av TNF-a hemmere i behandlingen av RA. Kan det tenkes at det forskrives for mye av denne typen legemidler, uten at man vet hvilke konsekvenser dette vil få for pasienter på lang sikt, og kan det være slik at andre behandlingsregimer kan være et godt alternativ med tanke på effekt og sikkerhet? Totalt ble elleve saker vurdert, og helsetilsynet fant bruk av TNF-a hemmer uforsvarlig i seks av tilfellene i forhold til Nasjonale retningslinjer for bruk av biologiske legemidler.(Aardal J, 2010)

Søk i Nasjonalt reseptbasert legemiddelreseptregister (Reseptregisteret) viser en økt trend til forskrivning av TNF-a hemmere i perioden 2009 til 2013. I denne femårsperioden økte forskrivningen av TNF-a hemmere med 36,9 %. Se vedlegg 1, tabell 2(Reseptregisteret, 2014)

Hensikten med oppgaven er å se på, og sammenligne effekten og bivirkninger av trinn 2 og 3 som er beskrevet i The Arctic Trial, samt om det finnes dokumentasjon som tyder på at kombinasjonsbehandling med MTX og TNF-a hemmer er et bedre alternativ enn trippelbehandling med MTX, HCQ og SSZ. Er det hensiktsmessig å prøve trippelbehandling, eller bør man gå direkte fra MTX som monoterapi til MTX i kombinasjon med en TNF-a hemmer?

Jeg har valgt å definere min problemstilling på følgende måte:

Kan MTX i kombinasjon med en TNF-a hemmer være et like godt alternativ som MTX i kombinasjon med HCQ og SSZ i behandlingen av RA med tanke på effekt og bivirkning?

Effekt eller farmakodynamikk beskriver en ønsket virkning av et legemiddel i kroppen. (Bergman J, 2010) Effekten av behandling med DMARDs er forbundet med lindring av symptomer, og bremse eller stoppe utviklingen av leddødeleggelse. (NLH, 2014, b; Rang H.P, et. al, 2012, s. 327)

Bivirkninger er uønskede og skadelige virkninger av et legemiddel ved normale terapeutiske doser. (Spigset O, 2013). Vanlige bivirkninger ved bruk av DMARD er GI plager, hodepine, tretthet, beinmargssuppresjon, infeksjoner, utvikling og reaktivering av kreft, tuberkulose og Multippel Sklerose(MS). (Rang H.P, et. al, 2012, s. 327-328; Viktil K, 2014)

3.1. Bakgrunn

Jeg har i denne oppgaven valgt å se på legemidler til behandling av RA. Jeg synes temaet er interessant, og det har skjedd mye på dette området de siste årene med relativt nye legemidler, nye kriterier for å stille diagnose, og nye anbefalinger for behandling. Min kunnskap om sykdommen er basert på teoriundervisning i farmakologi. I tillegg til dette har jeg hatt kontakt med personer som har denne sykdommen fra tidligere arbeid. Denne kunnskapen begrenser seg i hovedsak til deres egne erfaringer i forhold til opplevelsen av å leve med en slik lidelse. Jeg har lite erfaring når det kommer til behandlingen utenom det vi lærte i farmakologikurset, men jeg har fått et inntrykk av at en introduksjon av biologiske agenter ser ut til å ha bidratt positivt for mange pasienter.

Formålet med oppgaven er å få en bedre forståelse av sykdommen samt å få mer kunnskap om noen av legemidlene som brukes i behandlingen, og hvilken risiko og nytteverdi som knyttes opp mot de to behandlingsregimene.

Farmasifaglig er dette et relevant tema på grunn av at relativt mange voksne rammes av denne lidelsen, og at det skjer mye spennende på dette feltet med stadig ny forskning og nye legemidler som man må holde seg oppdatert på. Dessuten har de biologiske legemidlene vært brukt i behandlingen i ganske kort tid i forhold til de syntetiske, og man vet lite om langtidsvirkningene ved å bruke dem. Biologiske legemidler blir omtalt en del i media noe som kan føre til at kunder kommer innom apoteket med behov for informasjon. Som framtidig farmasøyt vil økt kunnskap om disse legemidlene være nødvendig for å kunne gi god og riktig veiledning til denne pasientgruppen.

3.2. Avgrensninger

I anbefalingene for behandling av RA finnes mange ulike legemidler, og det har blitt utført studier med utallige kombinasjoner av disse. På grunn av oppgavens omfang og tiden til rådighet ble det tidlig klart at jeg måtte velge ut noen få legemidler. Samtidig ser det ikke ut til å finnes klare retningslinjer for bruk av syntetiske DMARDs i Norge, heller ikke hvilke som bør kombineres for best effekt. De fleste studier og anbefalinger ser ut til å være enige om MTX som førstelinjebehandling, (Sing J A, et.al, 2012; Smolen J S, et.al, 2013) men dersom effekten uteblir er neste trinn i behandlingen noe uklar. Ifølge nasjonale retningslinjer for biologiske legemidler anbefales det en kombinasjon av MTX og TNF-a hemmer i neste trinn. (Prytz Berset I, et.al, 2010) Det ble derfor naturlig å inkludere TNF-a hemmere. Kombinasjoner av syntetiske DMARD var noe mer utfordrende å finne anbefalinger for, og derfor valgte jeg å ta utgangspunkt i Arctic studien som er en nasjonal studie som dekker 11 revmatologiske avdelinger i Norge. Studien tar sikte på remisjon av RA, og kan gi svar på hvilken behandlingsstrategi som vil gi best resultat ved tidlig RA.(Haavardsholm E A, 2013)

I denne studien er det satt opp et veldig konkret behandlingsregime. Med MTX i oppstarten av behandlingen, og videre med trippelbehandling i trinn 2 med en kombinasjon av MTX, SSZ og HCQ. Til slutt ønsker jeg å inkludere trinn 3 bestående av MTX og TNF-a hemmer, som er 1.valg innen biologiske legemidler. (Prytz Berset I, et.al, 2010, s.9) Ut fra artikkelen i NA kan det se ut som om det fortsatt er noe usikkerhet rundt bruken av TNF-a hemmere, og det vil være naturlig inkludere dette trinnet av behandlingen i oppgaven.

Jeg har valgt å se på behandlingen som brukes til voksne over 18 år. Personer under 16 år med sykdommen får diagnosen juvenile kronisk artritt (barneleddgikt), og behandlingen for denne gruppen er mer tilpasset på grunn av barns vekst og utvikling. (NLH, 2014, a).

4. TEORI

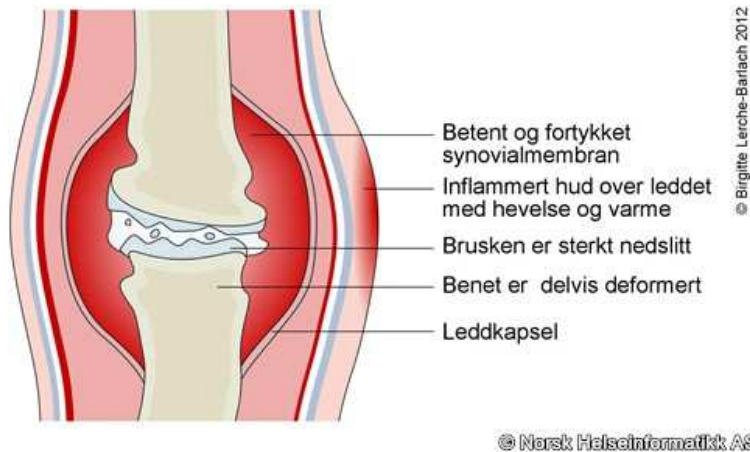
4.1. Revmatoid artritt

RA er en kronisk inflammatorisk sykdom som vanligvis gir seg utslag i symmetrisk påvirkning av fingrenes grunn og midtledd, håndledd og tærnes grunnledd. Det vil si at det ofte rammer de samme leddene på høyre og venstre side. (NLH, 2014, b)Det anslås at

sykdommer rammer mellom 0,5 og 1 % av den voksne befolkningen. (Arentz-Hansen H, et.al, 2012; Norsk Helseinformatikk, [NHI], 2012) RA kan debutere i alle aldre men man ser at forekomsten øker med alderen, kvinner rammes i større grad enn menn og røykere ser ut til å rammes i større grad enn ikke-røykere. (NLH, 2014, b) I Norge omtaler vi RA som leddgikt. (Movik E, et. al, 2011).

RA er en autoimmun sykdom noe som innebærer at immunforsvaret som normalt skal bekjempe infeksjoner begynner å angripe kroppens friske celler og vev. Ved RA er det leddene som rammes, men sykdommen kan også føre til forandringer utenfor leddene. (National Institute for health and Care Excellence,[NICE], 2012) Betennelsen rammer synovialvevet som ligger innsiden av leddkapselen. Synovialhinnen eller leddhinnen omslutter, og har til hensikt å beskytte leddet. Inflammasjonen bidrar til økt dannelse av blodårer, økt celledeling og invasjon av makrofager, lymfocytter samt ulike signalsubstanser. Eksempelvis Interleukiner og TNF- α . Dette medvirker til en fortykning av leddhinnen, og økt dannelse av væske i leddkapselen som forårsaker hevelser og smerter tidlig i sykdomsforløpet. Videre vil betent vev vokse over brusken i leddene, og lede til nedsatt bevegelighet, og redusert muskelfunksjon. Samtidig vil generell tretthetsfølelse og stivhet være plagsomt. I senere fase av sykdommen vil destruksjon av ledd oppstå som vist i figur 1.(NLH, 2014,b) Dårligere kondisjon er også vanlig med RA. Fysisk aktivitet og styrketrening kan bedre symptomene og øke bevegeligheten. (Opava C H, Nisell R, s. 511, 2011)

Årsaken til denne autoimmune sykdommen er ukjent, men noen kan ha en svak genetisk predisposisjon. Patofysiologien bak sykdommen er kompleks, men som tidligere nevnt vet man at en rekke immunceller og inflammatoriske signalsubstanser er involvert.(NLH, 2014, b; NHI, 2012) Disse substansene produseres av det aktiverte immunsystemet og er sentrale i betennelsesprosessen, som fører til en kronisk ødeleggelse av leddene.(Molberg Ø, 2014) Et av disse substansene er TNF- α som spiller en viktig rolle i betennelsesprosesser, og forhøyede konsentrasjoner av dette signalstoffet er funnet i leddene hos RA pasienter. Forhøyet konsentrasjon av TNF- α ser ut til å ha sammenheng med økt sykdomsaktivitet. (The European Medicines Agency [EMA], 2010, s.14-15)



Figur 1. Kronisk artritt. (NHI, 2006)

4.2. Klassifikasjonskriterier for tidlig RA fra 2010

ACR og EULAR har samarbeidet om nye kriterier for å klassifisere tidlig RA. Målet er å diagnostisere og behandle lidelsen på et tidlig tidspunkt for å hindre varige skader.

Utgangspunktet for bruk av kriteriene er funn av leddbetennelse som ikke kan forklares med andre sykdommer. Kriteriene vektlegger blant annet tilstedeværelse av akutfasereaktanter, og det blir utført serologiske prøver som kan avdekke tilstedeværelse av biomarkører som for eksempel revmatoid faktor (RF) og anti-citrullinert peptid-antistoff (ACPA). (Aleatha D, et.al, 2010; Tidsskriftet, 2012) RA klassifiseres som seropositiv eller seronegativ avhengig av revmatoid faktor i serum. (NLH, 2014, b; NHI, 2012) Tilstedeværelse av RF og ACPA passer med at RA er en autoimmun sykdom og det kan utvikles auto-antistoffer lenge før symptomer oppstår. I tillegg til serologiske prøver blir blant annet sykdommens varighet vurdert, samt antall ledd med betennelse. Se vedlegg 2, tabell 3. (Aleatha D, et.al, 2010; Tidsskriftet, 2012)

4.3. Behandling

Ved mistanke om RA bør pasienter henvises til revmatolog slik at behandling kan starte så tidlig som mulig. Lidelsen behandles ofte med en tverrfaglig tilnærming, hvor pasienten i tillegg til medikamentell behandling blant annet kan få tilbud om fysioterapi, ergoterapi og undervisning om sykdommen (Helse Sør-Øst, 2010; NLH, 2014, b)

Ifølge Karolinska Institutt ble sykdommen behandlet med gullsalter allerede på 1920 tallet. Utviklingen av legemidler mot denne lidelsen har utviklet seg mye fra den gang. På 1980-tallet ble MTX tatt i bruk, og på 2000-tallet ble biologiske legemidler introdusert i behandlingen. (Karolinska Institutet, 2014) I Norge ble biologiske legemidler tatt i bruk i behandlingen av RA i 1999. (Movik E, et. al, 2011)

Medisinsk behandling av RA-pasienter skal alltid initieres av spesialist. For å behandle sykdommen brukes symptommodifiserende legemidler ofte i kombinasjon med DMARD. Ofte vil det ta litt tid før pasienten opplever effekt av DMARD behandlingen, og ved å kombinere med antiinflammatoriske legemidler kan man dempe og lindre symptomer i starten. (NLH, 2014, b) I tillegg til medisinsk behandling kan kirurgi være et alternativ for noen pasienter. (Arentz-Hansen H, et.al, 2012) Pasienter med nyoppdaget RA blir i samarbeid med revmatolog enige om et egnet behandlingsopplegg. EULAR utarbeidet i 2013 nye anbefalinger for behandling av RA. Se figur 2. (Smolen J S, et.al. 2013)

Figur 2 viser hva som anbefales i de ulike trinnene av behandlingen. I den første fasen anbefales MTX enten som monoterapi eller i kombinasjon med andre syntetiske DMARDs. Ved intoleranse kan MTX erstattes med SSZ eller Leflunomid, eller en kombinasjon av disse. I tillegg til DMARD behandlingen anbefales det at pasienten får lav-dose glukokortikoider. Dersom behandlingen ikke fører til oppnåelse av behandlingsmål innen 6 måneder bør fase 2 vurderes. Ved dårlige prognostiske faktorer bør det vurderes å legge til en TNF-a hemmer, og dersom det ikke foreligger dårlige prognostiske faktorer bør det byttes til et annet syntetisk DMARD regime. (Smolen J S, et.al. 2013) I Norge ser det ikke ut til å være utarbeidet klare og konkrete retningslinjer for behandling med syntetiske DMARD, utenom at det anbefales MTX som monoterapi ved nyoppdaget RA. (NLH, 2014)

Tidlig introduksjon av DMARD gir økt helsemessig gevinst og færre bivirkninger enn sen behandling. I Norge skal minst ett DMARD prøves før man kan starte med biologiske legemidler på grunn av at kostnadene ved bruk av biologiske legemidler er betydelig høyere. (Movik E, et. al, 2011)

Generelt ønsker man at behandlingen skal gi en bedring i løpet av 3 måneder, men dersom man ikke har oppnådd behandlingsmålet på remisjon eller lav sykdomsaktivitet innen 6 måneder skal det vurderes dosejustering eller en annen type behandling. (Smolen J S, et.al. 2013)

4.3.1. Symptommodifiserende legemidler

Symptommodifiserende legemidler brukes for å dempe smerter og stivhet, men disse legemidlene har ingen effekt på sykdomsutviklingen. Anti inflammatoriske legemidler som NSAIDs og glukokortikoider er mest brukt. Glukokortikoider kan også brukes lokalt som injeksjon direkte i betente ledd.(NLH, 2014,b; Rang H.P, et. al, 2012, s.406) Disse legemidlene har betennelsesdempende og smertestillende effekt. Noen ser ut til å ha tilstrekkelig effekt av rene analgetika som paracetamol. (NLH, 2014,b)

4.3.2. Syntetiske DMARD

DMARD er en gruppe legemidler som bedrer symptomene og reduserer sykdomsaktiviteten. Sykdomsaktiviteten kan måles i antall hovne og ømme ledd, hvordan pasienten opplever smerte, og serumkonsentrasjon av akutfaseproteiner. Akutfaseproteiner kan for eksempel være C-reaktiv protein (CRP) som øker når det oppstår en infeksjon eller vevskade i kroppen. Effekten av disse legemidlene kommer først etter noen uker. DMARDs kan kombineres med NSAIDs, glukokortikoider og rene analgetika. Kombinasjonen av flere DMARDs har også vist seg effektive. Syntetiske DMARDs kan kombineres med hverandre, og med biologiske DMARDs. Pasienter som har god effekt av DMARD behandling bør fortsette behandlingen selv om man oppnår lav sykdomsaktivitet på grunn av faren for at sykdommen blusser opp igjen. I gruppen syntetiske DMARDs finnes det mange legemidler. Videre i oppgaven har jeg valgt å fokusere på MTX, HQC og SSZ. (NLH, 2014, b; Rang H.P, et. al, 2012, s. 327)

4.3.3. Virkemekanisme og bivirkninger

Metotreksat

MTX er en folsyreantagonist med cytotoksisk og immunosuppressiv effekt. MTX binder seg til, og hemmer enzymet dihydrofolat(FH₂)reduktase. Dette enzymet vil normalt omdanne folat til den aktive folatformen tetrahydrofolat(FH₄). FH₄ fungerer som et koenzym i DNA syntesen, og alle cellene er avhengige av tetrahydrofolat. Når konsentrasjonen av MTX er høy vil celledelingen reduseres og cellene dør. Ved lavere dose vil MTX ha en dempende effekt på immunforsvaret ved at den hemmer byggesteiner som er viktige i dannelsen av enkelte betennelse- og immunceller. (NLH, 2014, b; Rang H.P, et. al, 2012, s. 327)Den betennelsesdempende effekten kommer trolig fra dannelsen av adenosin som øker nivået av syklisk adenosinmonofosfat(cAMP) inne i cella. Økt cAMP fører til undertrykkelse av immunreaksjoner ved blant annet å bremse sekresjon av TNF- α og Interleukiner. (Cutolo M, et.al, 2001)Behandling med MTX er ofte førstevalget ved RA. (NLH, 2014, b; Smolen J S, et.al. 2013)

Lette bivirkninger som uvelhet og kvalme kan oppstå. Mer alvorlige bivirkninger kan være beinmargssuppresjon som innebærer nedsatt produksjon av blodceller i beinmargen. Risikoen øker dersom man kombinerer MTX med NSAIDs, samt MTX og penicilliner. Antall

blodceller må monitoreres. Dersom dosen blir for høy kan det dannes mindre hvite blodlegemer som i sin tur kan føre til økt risiko for infeksjoner. (Viktil K, 2014) Bivirkningene er ofte doserelaterte, og i de fleste tilfeller reversible dersom de oppdages tidlig. (Felleskatalogen, 2015) Ved antiinflammatorisk og immunsuppressiv behandling doseres MTX med 7,5-15 mg i uken på fast ukedag. (NLH, 2014, e) Ønsket virkning inntreffer ofte fra 6-8 uker til noen måneder, og dersom man ikke opplever effekt etter 3-6 måneder skal annen behandling vurderes. (Viktil K, 2014)

Folsyretilskudd gis i enkelte tilfeller for å redusere risikoen for bivirkninger. Det er viktig at folsyre ikke tas samtidig som MTX. Ideelt bør det gå minimum 12 timer mellom dosene, og helst bør de tas på ulike dager. Dette kommer av at folsyre konkurrerer med MTX om samme transportør for opptak i tarmen. 1-3 mg 2 ganger daglig er vanlig ved folsyremangel. (NLH, 2014, b)

Hydroksyklorokin

HCQ er et antimalariamiddel. Virkningsmekanismen er ukjent, men legemidlene har en dempende effekt på betennelsesprosessen i synovialhinnen. Problemer med fordunkling av hornhinnen kan oppstå de første timene etter inntatt legemiddelet, og det bør doseres på kvelden for å unngå komplikasjoner. Pasienter på denne typen behandling bør ha et opphold i behandlingen hvert 2-4 år på grunn av fare for å utvikle Retinopati, som er skader på regnbuehinnen. Samtidig er det viktig å gå jevnlig til øyelege for tidlig å avdekke eventuelle skader på øynene. (Bjørnstad C, 2014; NLH, 2013, f)

Sulfasalazin

SSZ virker ved å nøytralisere giftige oksygenmetabolitter som blir produsert av nøytrofile granulocytter, monocytter og makrofager. (Rang H.P, et. al, 2012, s. 327-328). Dette vil hemme aktiveringen av TNF- α , og redusere dannelsen av Interleukin 1 og 2 samt andre immun- og betennesceller som er sentrale ved RA. (Wahl C, et.al, 1998) Symptomene dempes, og ødeleggelse av bein bremses (Viktil K, 2010). SSZ er ofte førstevalg i behandlingen av RA i England. Vanlige bivirkninger er GI- plager, hodepine og utmattelse. Absorpsjon av folsyre kan reduseres under behandlingen, men kan gjenopprettes ved å gi tilskudd. (Rang H.P, et. al, 2012, s. 327-328)

4.3.4. Biologiske DMARD

Norsk kvalitetsregister for biologiske legemidler(NOKBIL) definerer biologiske legemidler som: *Legemiddel med immunmodulerende virkningsmekanisme og med behandlingsindikasjon innenfor autoimmune og kroniske inflammatoriske sykdommer.* (Nordvåg B-Y, 2014).

Biologiske legemidler består som regel av proteiner, og har en direkte effekt på biologiske prosesser ved at de binder seg til, og selektivt hemmer signalsubstanser mellom cellene, (cytokiner/interleukiner) eller deres reseptorer på overflaten av cellene. (Movik E, et. al, 2011) På den måten kan de blokkere stoffene som skilles ut og forårsaker betennelse og ødeleggelse av ledd. (NHI, 2013) De ble i 1999 inkludert i behandlingen av RA, men disse blir brukt i mindre grad enn syntetiske DMARD. Legemidlene består som nevnt av proteiner som brytes ned i fordøyelseskanalen, og de må derfor gis som subkutane injeksjoner eller som intravenøs infusjon.(Rang H.P, et. al, 2012, s.330) Biologiske legemidler med godkjent indikasjon RA i Norge deles inn i TNF-a hemmere, cellehemmere og interleukin hemmere. (Movik E, et. al, 2011) TNF-a hemmere og Interleukin 1- og 6 hemmere har virkning på det medfødte/uspesifikke immunsystemet, B- og T- celle hemmere har virkning på det ervervede/spesifikke immunsystemet. (Rang H.P, et. al, 2012, s. 77-86) Vanligvis er TNF-a hemmere førstevalg ved revmatoid artritt, (Prytz Berset I, et.al, 2010)men dersom det foreligger intoleranse ovenfor TNF-a hemmere, eller det ikke oppnås ønsket effekt kan cellehemmere eller interleukin hemmere brukes. (Movik E, et. al, 2011)

Denne gruppen legemidler har mindre dokumentasjon på effekt/bivirkninger og man vet lite om langtidsvirkningene. I Norge er det et krav om at minst ett DMARD, fortrinnsvis MTX i doser mellom 20-25 mg ukentlig,(Prytz Berset I, et. al, 2009) skal prøves ut før man kan starte opp behandling med slike legemidler ettersom disse er betydelig dyrere. Bruk av biologiske legemidler kan være kostnadseffektive ved tidlig RA, men ikke som førstevalg. (Movik E, et. al, 2011).

TNF-a hemmere

Dersom ikke behandlingsmålet nås med DMARD monoterapi er TNF-a hemmere førstevalg i gruppen biologiske legemidler.(Prytz Berset I, et.al, 2010) Dokumentasjon viser at

biologiske legemidler har bedre effekt i kombinasjon med DMARD enn som monoterapi. TNF-a hemmere bør derfor kombineres med DMARDs i denne typen behandling. (Prytz Berset I et.al, 2010), og fortrinnsvis MTX. Effekten av det biologiske legemidlet kan svekkes ved utvikling av antistoffer, og mye tyder på at denne utviklingen reduseres ved samtidig bruk av MTX. (NLH, 2014, b) TNF-a hemmere med godkjent indikasjon RA kan leses i tabell 4.

Tabell 4. TNF-a hemmere

Virkestoff	Preparatnavn
Etanercept	Enbrel®
Certolizumab pegol	Cimzia®
Golimumab	Simponi®
Infliksimab	Remicade®, Inflectra®, Remsima®
Adalimumab	Humira®
Rituximab	MabThera®
Tocilizumab	RoActemra®

TNF-a hemmere med indikasjon RA i Norge. (Prytz Berset I, et. al, 2010, s.9)

Dosering av TNF-a hemmere er veldig individuell, og kan varierer ut fra virkestoff og hvilken respons pasienten har av behandlingen. Det er vanlig med alt fra to injeksjoner i uken for ETN (Felleskatalogen, 2014, a) til injeksjoner hver åttende uke for INFL. (Felleskatalogen, 2014, b)

4.3.5. Virkemekanisme og bivirkninger

TNF-a hemmere er antistoffer som blokkerer reseptoren for TNF-a eller binder seg til TNF-a og nøytraliserer dette. Dette fører til en inaktivering av TNF-a, og vil ha en dempende effekt på betennelses- og immunprosessene slik at sykdomsaktiviteten reduseres hos RA-pasienter. Ved å hemme kroppens eget immunforsvar på denne måten kan sykdomsutviklingen bremses eller stoppes for å redusere leddskade og øke fysisk funksjon. (NHI, 2013)

Hemming av immunforsvaret kan gi økt risiko for alvorlige infeksjoner som i verste fall kan gi dødelige utfall. Pasienter bør derfor undersøkes for infeksjoner før oppstart med TNF-a hemmere, underveis i behandlingen og etter avsluttet behandling. Alvorlige bivirkninger ved bruk av TNF-a hemmere er blant annet faren for å utvikle tuberkulose og ulike krefttyper, reaktivering av Hepatitt B, forverring av Hepatitt C, og utvikling av MS. Undersøkelser for å utelukke blant annet tuberkulose og kreft hos pasienten er nødvendig før behandling kan settes i gang. Andre bivirkninger som beinmargssuppresjon og allergiske reaksjoner kan også knyttes opp mot bruken av disse medikamentene. (EMA, 2009a, s.10-15; EMA, 2009b, s. 12-21; EMA, 2010, s.5-15; EMA, 2014, s.8-13)

4.4. Behandlingsmål

Målet med behandlingen er å redusere smerter og generell sykdomsfølelse hos pasienten, samt hindre funksjonsnedsettelse på grunn av leddødeleggelse.(NLH, 2014,b)Man ønsker fravær av symptomer som tyder på aktiv sykdom, det vil si remisjon. (Haavardsholm E A, 2013)

Treat to Target(T2T) er et internasjonalt tiltak som fastsetter behandlingsmålet for RA, måler i hvor stor grad sykdommen har utviklet seg og gjør det mulig å stille diagnosen tidlig slik at behandling kan settes i gang. Målet med T2T er en mer systematisk tilnærming hvor samarbeid med pasienten om utarbeiding av behandling, og evaluering av sykdomsaktivitet hver 3 eller 6 måned skal bidra til riktig behandling og eventuelt endring av regime helt til målet er oppnådd. Behandlingsmålet kan være remisjon eller lav sykdomsaktivitet. På denne måten kan man hindre leddskade og påfølgende nedsatt funksjonsevne hos pasienter med RA. Tiltakene i T2T tar sikte på en mer individuell tilnærming for hver enkelt pasient. Man har blant annet tatt i bruk ultralydundersøkelser, samt utarbeidet standardiserte sjekklister som brukes ved oppfølging.(Vestaby H. K, 2011).

For å måle sykdomsaktivitet brukes forskjellige system. Eksempler på slike systemer er DAS, DAS28, HAQ, VAS, ACR og Sharp. To av disse systemene går ofte igjen i litteraturen. Det ene systemet som måler antall ømme og hovne ledd, SR eller CRP. I tillegg regnes også pasientens egen følelse av sykdom. Tallverdien fra disse målingene kalles Disease Activity Score 28 (DAS28), og rangeres på følgende måte:

- Remisjon <2,6
- Lav sykdomsaktivitet 2,6-3,2
- Moderat sykdomsaktivitet >3,2-5,1
- Høy sykdomsaktivitet >5,1

(Kiely P, 2007; Sing J A, et.al, 2012; Sørlandet sykehus, 2010)

Ønsket behandlingsrespons tilsvarer en forbedring i DAS28 med 1,2. Individuelle forskjeller kan bidra til at denne verdien avviker, men i de fleste tilfeller er det ønskelig med en forbedring slik at det oppnås lav sykdomsaktivitet. Ifølge tallverdiene tilsvarer dette en DAS 28 på under 3,2. (Prytz Berset I, et.al, 2010)

Det andre systemet som blir mye brukt er ACR forbedring. ACR skår måler en prosentvis forbedring av hovne og ømme ledd, funksjonsnivå, inflammatorisk effekt, pasient og leges vurdering av sykdomsaktivitet, samt pasientens egen vurdering av smerter. ACR-respons defineres som 0, 20, 50 eller 70 % forbedring. (Bakland G, Nordvåg B.Y, Nossent H.C. 2003)

4.5. Retningslinjer

I Norge ser det ikke ut til å være utarbeidet klare felles nasjonale retningslinjer for behandling med syntetiske DMARD. Det vanligste ser ut til å være oppstart av symptommodifiserende behandling med for eksempel NSAIDs i kombinasjon med MTX eller annen DMARD. Dersom effekten uteblir, eller bivirkningene blir for plagsomme kan det vurderes bruk av biologiske legemidler. (NLH, 2014, b) Som nevnt tidligere er TNF-a hemmere førstevalget ved RA blant de biologiske medikamentene ifølge nasjonale retningslinjer for bruk av biologiske legemidler. (Prytz Berset I, et.al, 2010)

I Sverige anbefales det oppstart med MTX hos pasienter med både lav og moderat sykdomsaktivitet. MTX kan eventuelt byttes ut med HQC eller SZZ. DMARD behandlingen bør kombineres med intraartikulær steroidbehandling.

Ved moderat sykdomsaktivitet er behandlingen delt inn i tre steg.

Steg 1: anses som primærbehandling og innebærer MTX i økende dose opp mot 20-30 mg ukentlig. Det anbefales at det også her gis kortikosteroider i lave doser (5-7,5 mg daglig), og intraartikulære injeksjoner.

Steg 2: blir iverksatt dersom pasienten ikke har tilstrekkelig effekt av MTX. Her anbefales at man legger til en TNF-a hemmer. Ved intoleranse for MTX kan et alternativ være SSZ og HQC, gjerne i kombinasjon, eller andre DMARDs.

Behandlingen bør evalueres etter en tid for å avdekke hvilken effekt og hvilke bivirkninger som følger behandlingen. Ved mangel på effekt eller intoleranse for legemidlet bør det byttes til et annet DMARD. Ved utilstrekkelig effekt av kombinasjonene nevnt ovenfor kan man forsøke å bytte TNF-a hemmeren med en annen, eller bytte til Interleukin-1 reseptorantagonist eller en cellehemmer.

Ved høy sykdomsaktivitet anbefales i hovedsak de samme kombinasjonene som ved moderat aktivitet. (Baeclund, E, et.al, 2014)

I Storbritannia behandles RA etter «NICE guidelines». (NICE, 2012) Man bør starte behandlingen så tidlig som mulig, og helst innen 3 måneder etter vedvarende symptomer oppstår. Da bør pasienten få MTX i kombinasjon med ett annet DMARD, i tillegg til glukokortikoider. Når tilstrekkelig terapeutisk effekt oppnås bør man prøve å redusere dosen for å finne den optimale doseringen slik at sykdommen holdes under kontroll. For pasienter som ikke kan få DMARD i kombinasjonsterapi bør få DMARD som monoterapi med rask økning i dosen opp til effektiv dose uavhengig av hvilke DMARD som blir valgt. I tillegg til sykdomsmodifiserende behandling bør pasienter som har smerter tilbys symptommodifiserende behandling i form av smertestillende for eksempel Paracetamol, og NSAIDs. Ved forskrivning av NSAIDs bør en protonpumpehemmer(PPH) forskrives til samme pasient for å unngå GI bivirkninger.

Ved intoleranse eller manglende effekt av overnevnte behandling bør pasienten få tilbud om MTX i kombinasjon med en TNF-a hemmer. Denne behandlingen bør bare fortsette dersom pasienten har en forbedring i forhold til DAS28 med 1,2 poeng eller mer i løpet av de seks første måneder. (NICE, 2012)

4.6. Kliniske studier

The Arctic trial er en pågående studie i Norge med oppstart 15. mai i 2013. Arctic studien er et samarbeid mellom 11 revmatologiske avdelinger i Norge. Dette er en åpen, randomisert studie med 2 års varighet. Studien har inkludert 240 pasienter for en periode på 2 år, med påfølgende oppfølging i 24 måneder. Her ønsker man å undersøke effekten av ulike behandlingstrinn hos RA pasienter med tett oppfølging ved bruk av blant annet ultralydundersøkelser. Ved å sammenligne bruk av ultralyd med måling av antall ømme og hovne ledd vil man kunne vurdere hvilken metode som gir best resultat på lang sikt. Målet med studien er å se på sykdomsforløpet hos pasienter med nyoppdaget RA. (Kvien T K, 2010)

I studien er behandlingen delt inn i fem trinn, der man tidlig i sykdomsforløpet starter behandlingen med MTX i kombinasjon med glukokortikoid/prednisolon. (Haavardsholm E A, 2013). Dette stemmer godt med EULARs anbefalinger fra 2013 i forhold til førstevalget av syntetiske DMARD.(Smolen J S, et.al, 2013)

Trinn 2 beskriver en trippelbehandling med MTX, SSZ og HCQ, eventuelt med tillegg av prednisolon. Først i trinn 3 blir 1.valget innen biologiske legemidler inkludert i regimet, i kombinasjon med MTX. Trinn 4 og 5 tilsvarer trinn 3 med henholdsvis 2. og 3. valg innen biologiske legemidler. Oversikt i tabell 5. Målet med tidlig behandling og tett oppfølging er remisjon. Studien bruker blant annet moderne behandlingsstrategier som T2T. (Haavardsholm E A, 2013).

Tabell 5. Behandlingsstrategi i The Arctic Trial. (Haavardsholm E A, 2013).

Nivå	Tid	Medikamentregime
1	4 måneder	Behandling med metotrexat, med innledningsvis prednisolonkur i nedtrappende doser. Doseøkning ved manglende respons.
2	4 måneder	Trippelbehandling med metotrexat, plaquenil og salazopyrin, eventuelt med tillegg av prednisolon ved manglende respons.
3	4 måneder	Behandling med kombinasjon av metotrexat og biologisk legemiddel (1. valg*), eventuelt med dosejustering ved manglende respons.
4	4 måneder	Behandling med kombinasjon av metotrexat og biologisk legemiddel (2. valg*), eventuelt med dosejustering ved manglende respons.
5	8 måneder	Behandling med kombinasjon av metotrexat og biologisk legemiddel (3. valg*), eventuelt med dosejustering og tillegg av prednisolon ved manglende respons.

I tillegg til Arctic studien er det gjennomført flere andre studier på de behandlingskombinasjonene denne oppgaven ønsker å belyse.

IMPROVED studien er en randomisert, singel-blindet klinisk studie. Studien har sammenlignet kombinasjoner av MTX, HCQ og SSZ med MTX i kombinasjon med TNF-a hemmeren Adalimumab(ADA). Målet med studien var å se om tidlig kombinasjonsbehandling kunne føre til remisjon hos pasienter som befant seg tidlig i sykdomsforløpet. Pasienten som ikke hadde oppnådd DAS lavere enn 1,6 etter 4 måneders behandling med MTX og prednisolon ble tilfeldig valgt til behandling med en av de to alternativene for DMARDs. Etter 1 år viste det seg at pasientene som ble behandlet med ADA og MTX oppnådde 41 % remisjon mens den andre gruppen som fikk trippelkombinasjonen oppnådde 25 % remisjon. Det ser ut til at flere av pasientene som tidlig fikk behandling med et biologisk legemiddel oppnådde en DAS28 score på mindre enn 1,6.

Totalt ble det rapportert om 527 bivirkninger der økte leverenzymer, kvalme, luftveisinfeksjoner, infeksjoner i hud og slimhinner og utslett. 3 pasienter døde underveis, 1 i

gruppen som kun fikk MTX, av karsinom på tungen. 2 døde i gruppen som fikk TNF-a hemmer, 1 av hjernesvulst, og 1 av eggstokkreft. (Heimans L, et.al, 2013)

En annen studie, **SWEFOT** fra Sverige, er en åpen randomisert studie som sammenlignet kombinasjonene MTX og TNF-a hemmeren Infliximab(INFL) med MTX, HCQ og SSZ. Pasientene ble evaluert etter 3-4 måneder med MTX monoterapi. De som ikke hadde oppnådd lav sykdomsaktivitet med en DAS score på 3,2 eller mindre ble med videre i studien. Pasientene ble tilfeldig tildelt videre behandling med enten MTX+INFL eller trippelbehandling.

Evaluerings etter 1 års studievarighet viste at kombinasjonen MTX og INFL hadde en bedre effekt enn trippelbehandlingen. Av 130 pasienter som ble tilfeldig utvalgt til trippelbehandling oppnådde 7 % av disse en ACR70. Sammenlignet med de 128 som ble tilfeldig plukket til behandling med MTX og INFL oppnådde denne gruppen en ACR70 på 12 %. Dersom man sammenligner resultatene ut fra de som ble inkludert i studien, det vil si blant annet en DAS28 på 3,2 eller mer, hadde gruppen med trippelbehandling en ACR70 på 15 % etter 1 år, mens den andre gruppen oppnådde 28 % ACR70. Dette viser at mange flere oppnådde en god respons på kombinasjonsbehandling med MTX og INFL enn de som fikk trippelbehandling.

Underveis i denne studien ble det rapportert 80 tilfeller av bivirkninger. Bivirkningene fordelte seg jevnt mellom de to behandlingsgruppene. Type bivirkninger var i samsvar med det som er forventet ved bruk av disse legemidlene. Hematologiske bivirkninger(lave blodcelleverdier) og GI plager var blant de som ble rapportert i gruppen som fikk trippelbehandling. Leverpåvirkning, infeksjoner samt allergiske reaksjoner var hyppigst registrert hos gruppen som fikk TNF-a hemmer.

Etter 1 års studievarighet konkluderer SWEFOT med at pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av MTX monoterapi har best utbytte av tillegg av en TNF-a hemmer.(van Vollenhoven R F, et.al, 2009)

TEAR er en dobbeltblindet, randomisert studie. Denne hadde som målsetting å se på bruken av MTX i kombinasjon med TNF-a hemmeren Etanercept(ETN), og sammenlignet effekten

av denne kombinasjonen med trippelregime bestående av MTX, HCQ og SSZ over en to-års periode.

I oppstarten ble pasientene behandlet med MTX monoterapi. Pasientene som ikke oppnådde tilstrekkelig effekt av denne behandlingen etter 24 uker, ble tilfeldig valgt ut for behandling med en av de to kombinasjonene. De som oppnådde lav sykdomsaktivitet ble tildelt placebo. Etter 6 måneder ble det ikke observert forskjeller i ACR 20,50 og 70 mellom de to gruppene som fikk MTX+ETN og trippelbehandling., men etter 2 år kunne man observere en liten forskjell mellom de to gruppene i ACR70. 18,2 % hadde oppnådd en forbedring med 70 % mot 11,3 % forbedring i gruppen som mottok trippelbehandling. Ved måling av smerte og funksjonsnedsettelse var det lite variasjoner mellom de ulike gruppene underveis i studien.

TEAR studien viser at det totalt ble rapportert inn 573 bivirkninger der 101 av dem var alvorlige bivirkninger. Blant dem ble det rapportert om 23 alvorlige infeksjoner. 16 av bivirkningene oppsto i MTX+ETN gruppen og 7 i trippelgruppen. Det ble rapportert syv tilfeller av kreft, der fem av tilfellene var blant pasienter som ble behandlet med MTX+ETN. De to siste var i gruppen pasienter som ble behandlet med trippelregimet. Generelt var bivirkningene jevnt fordelt mellom de to gruppene.

TEAR studien konkluderer med at de to behandlingsregimene er sammenlignbare, men det ble observert noe bedre resultat etter to års behandling i forhold til destruktive leddforandringer hos pasientene som ble behandlet med MTX+ETN.(Moreland L W, et.al, 2012)

En studie med en litt annen målsetting enn de overnevnte er **NEO-RACo**. Dette er en randomisert, dobbeltblindet studie der hensikt var å se på oppstart med trippelbehandling av MTX, HCQ og SSZ, og pasientene ble tilfeldig fordelt til tilleggsbehandling med enten INFL eller placebo etter 4 måneders behandling med trippelregimet. INFL eller placebo ble injisert ved uke 4, 6, 10, 18 og 26. Ved uke 26 ble injeksjonene stoppet, og pasientene fortsatte med trippelbehandlingen. Målet med studien var å se om tillegg av en TNF-a hemmer de 6 første månedene av behandlingen utgjorde noen forskjell for å oppnå DAS28 remisjon, og ACR50 forbedring etter 2 år. Resultatet viser at 82 % av pasientene oppnådde en DAS28 remisjon etter 2 år, og 53 % av pasientene som ble behandlet med trippelregimet og placebo nådde ACR remisjon mot 66 % av de som fikk tillegg av INFL. Det ble påvist noe mindre

destruksjon av leddene for den gruppen som fikk INFL, og en veldig liten progresjon hos pasientene som hadde fått tildelt placebo. Det ble oppsummert med at de fleste pasientene nådde ønsket mål med behandlingen, og at pasientene som fikk INFL raskere nådde behandlingsmålet, og hadde en liten fordel i forhold til bremsing av leddødeleggelse i forhold til gruppen som fikk placebo. Hyppigheten av bivirkningene var jevnt fordelt på de to gruppene. 92 pasienter opplevde bivirkninger. Der bivirkningene ble for alvorlige eller plagsomme ble det byttet til tilsvarende legemidler. (Leirisalo-Repo M, et.al, 2013)

Til slutt ble det sett på en dobbeltblindet, randomisert studie utført av O'Dell J R, et.al sammenlignet trippelbehandling versus kombinasjonsbehandling lik TEAR studien. Pasienter som ikke hadde oppnådd en endring i DAS28 med 1,2 eller mer ved uke 24 ble tilfeldig valgt til en av de overnevnte behandlingene, og fulgt opp til uke 48. Av 353 som ble inkludert i studien ble 309 evaluert etter 48 uker.

Resultatene fra denne studien viser at det var liten forskjell i ACR20 og ACR50 forbedring etter uke 24 og uke 48. En større andel av pasienten i ETN-gruppen hadde en ACR70 forbedring etter 24 uker, men denne andelen var mindre ved uke 48. For pasienter med ETN behandling var DAS28 responsen høyere ved uke 24 enn gruppen som fikk trippelbehandling. Forskjellen mellom gruppene var liten ved uke 48. Utfallet fra denne studien viser at trippelterapi ikke er et dårligere alternativ enn kombinasjonen av MTX og ETN i behandlingen av RA hos pasienter med aktiv sykdom. Totalt ble det meldt om 335 tilfeller av bivirkninger. Hyppigheten av bivirkninger i de to gruppene var ganske like, men alvorlige infeksjoner syntes å dominere gruppen som fikk ETN. GI plager var de mest rapporterte i trippelgruppen. Infeksjoner, hudreaksjoner og reaksjoner på injeksjonsstedet var hyppigst rapportert i TNF-a hemmer gruppen. (O'Dell J R, et.al, 2013)

Utvalgte inklusjonskriterier for disse studiene kan leses i tabell 6, vedlegg 3.

5. METODE

Metode er en fremgangsmåte man bruker for å hente inn informasjon. Dette gjøres på en systematisk måte. På den måten kan man finne ny kunnskap eller bekrefte eller avkrefte

påstander og hypoteser. Metoden skal hjelpe oss med å besvare problemstillingen. (Dalland, 2014, s. 111)

Metode deles inn i kvalitativ metode og kvantitativ metode. Kvalitativ data karakteriseres som abstrakte, og beskriver for eksempel opplevelser og følelser. Her går man mer i dybden for å avdekke det spesielle. Metoden brukes for å oppnå en forståelse av noe. Kvantitative data kan tallfestes og oppleves mer konkrete der man går i bredden for å avdekke det som regnes som et gjennomsnitt. Hensikten med å bruke en kvantitativ metode er å kunne forklare et fenomen. (Dalland, 2014, s 112-113)

5.1. Litteraturstudie

Bakgrunnen for denne bacheloroppgaver er en litteraturstudie. En litteraturstudie er basert på kritisk og systematisk gjennomgang av eksisterende litteratur rundt en bestemt problemstilling. Dette innebærer at data fra skriftlige kilder har blitt kritisk lest og sammenfattet etter beste evne. (Dalland, 2014, s. 223)

Kildene som er brukt i oppgaver kan deles inn i primære kilder og sekundære kilder. Primære kilder består av originale artikler fra primærstudier. Sekundære kilder omfatter lærebøker og sekundære tidsskrifter. (Dalland, 2014, s. 86-87)

Vitenskapelige artikler anses som gode kilder til data. De er ofte publisert i vitenskapelige tidsskrifter som har fagfellevurdering. Lærebøker og fagbøker er også gode kilder, men er forfattet ut fra forskning og studier som er utført noe som gjør at det ikke er direkte beskrivelse av forskningen. (Dalland, 2014, s 71)

5.2. Valg av metode

Litteraturstudie ble valgt som metode i denne oppgaven for å prøve å finne svar på min problemstilling. Jeg mener dette er en egnet metode for å belyse temaet jeg har valgt. Hensikten med litteraturstudien er å få en oversikt og innsikt i forskning som er gjort på dette området.

Formålet er å bruke eksisterende litteratur på området for å finne ut hvilken type behandling som er det beste alternativet for RA pasienter. Med tanke på effekt og bivirkninger. Det finnes mye litteratur på området og studier som er utført på både effekt og bivirkninger ved bruk av syntetiske og biologiske DMARDs. Litteraturen til oppgaven ble i hovedsak hentet fra vitenskapelige tidsskrifter, PubMed, nettsider og egne fagbøker fra studiet. Statistiske data på forskrivning av TNF-a hemmer fra Reseptregisteret ble tatt med for å se på trender innen forskrivning i Norge.

5.3. Fremgangsmåte

5.3.1. Søk etter artikler

Først startet søkene i norske nettsider slik som Norsk Legemiddelhandbok og Norges reumatologiske forening for å få et overblikk over sykdommen og hvilke alternativer for behandling som er vanlige i Norge. Etter en del tilfeldige søk kom jeg over en PDF-fil som omhandler den Norske studien «The Arctic trial». (Haavardsholm E A, 2013). Så ble søket etter norske retningslinjer for behandling utført med «Nasjonale retningslinjer for bruk av Biologiske legemidler» som resultat. (Prytz Berset I, et.al, 2010) Deretter ble det søkt på svenske nettsider for å finne ut hvilke retningslinjer de hadde utarbeidet for behandlingen. Søk på «riktlinjer for behandling av RA» gav om lag 96 000 treff, nummer to på lista var et PDF dokument med overskriften «Riktlinjer for läkemedelsbehandling vid reumatoid artit» (Baeclund, E, et.al, 2014)

Ved å søke etter «national health services, uk i googles søkemotor fikk jeg opp hovedsiden til det britiske helseservice tilbudet. Der søkte jeg videre i kategorien Health A-Z, der søkte jeg videre på bokstaven R, og bladde meg fram til Rheumatoid arthritis, og videre til «treatment». Der fantes en link til retningslinjer: «The management of rheumatoid arthritis in adults». (NICE, 2012)

Etter å ha fått et overblikk over sykdom og behandlingsalternativer startet arbeidet med å finne studier som kunne belyse de to behandlingsalternativene jeg ønsker å se på. For å finne

ulike studier på feltet ble det søkt i søkemotoren PubMed. Søkeord som: «rheumatoid arthritis, disease modifying antirheumatic drugs, combination therapy, adults, biological agents, treatment og pharmacological action» ble brukt for å finne studier om temaet. Det ble utført søk på: «treating rheumatoid arthritis with methotrexate combination therapy». Søket gav 2099 treff. Søk på «triple DMARD treatment» gav totalt 1547 treff. For å begrense ytterligere ble det lest en del overskrifter der innholdet så ut til å kunne belyse problemstillingen, for så å lese Abstract på de artiklene jeg syntes virket informative, og aktuelle i forhold til valgt problemstilling. De mest aktuelle artiklene ble lest i fulltekst, og deres referanseliste brukt til å finne ytterligere studier som omtalte temaet. Videre søk omfattet både forfattere og overskrifter til studier presentert i referanselistene.

Ved å søke på norsk med ordene «kombinasjonsterapi ved RA» ble resultatet 7 treff. Den øverste var en oversiktsartikkel publisert i Tidsskriftet for den norske legeforening, nr 11, 2003. «Kombinasjonsterapi ved revmatoid artritt». Referanselista til denne artikkelen ble brukt til videre søk på både forfattere og interessante artikler.

5.3.2. Søk i reseptregistret

Søk i Reseptregistret på Anatomisk Terapeutisk Kjemisk koder (ATC-koder) har vist trender til økt forskrivning de siste fem årene. ATC-kodene som er brukt er relatert til TNF-a hemmere som brukes i behandlingen av RA.

Reseptregistret inneholder statistiske data over legemidler som er utlevert over disk i Norge fra 2004 til 2013. I registeret kan man blant annet utføre søk på kjønnsforskjeller, bestemte aldersgrupper, omsetning i kroner eller definerte døgn doser (DDD), og geografiske forskjeller i utlevering av legemidler til befolkningen. Registeret er pseudonymisert noe som innebærer at man ikke finner personopplysninger som kan identifisere konkrete personer. (Reseptregisteret, 2014)

Søkekriterier: Brukere pr.1000 innbyggere, ATC-kode: L04AB Tumornekrosefaktor alfa hemmere

For perioden: 2009-2013. Aldersgruppe 20-90+ år for begge kjønn i hele landet

5.4. Kilde- og metodekritikk

Kildene er vurdert etter TONE- prinsippet, som innebærer å vurdere troverdigheten, hvor objektiv forfatteren er, nøyaktigheten, og egnethet.(VIKO, 2011)

Det ble i hovedsak brukt primærkilder fra studier for å se på effekt og bivirkninger ved bruk av legemidlene. Disse studiene inneholder de originale data fra studiene, og blir dermed ansett som mest troverdige. Sekundære kilder gjengir data fra slike studier, og kan være farget av forfatterens egen bakgrunn og ståsted. Sekundære studier som inneholder referanser til originalartikler blir sett på som mer troverdige enn de som ikke klart henviser til hvilke data deres artikler er basert på. Noen av artikkelfatterne ble gjenkjent i flere ulike studier, og var med på å øke artiklenes troverdighet.

Artiklene som ble valgt belyser problemstillingen ettersom det er studier som ser på både effekt og bivirkninger av de ulike legemidlene i kombinasjon, og er dermed relevante i denne sammenhengen.

Utfordringer med å bruke engelskspråklige artikler kan være at innholdet blir misforstått og feil oversatt. Da vil resultatet avvike i forhold til det som finnes i originalartiklene. Noen av artiklene ble valgt bort på grunn av vanskelig språk som kunne føre til misforståelser. Andre artikler ble ikke valgt på grunn av at de var av gammel dato, og en del artikler var ikke relevante i forhold til problemstillingen.

Variasjoner i artiklene som ble valgt ut er relatert til antall personer som ble inkludert i studiene, og små forskjeller i inklusjonskriteriene. Andre ulikheter kan være at det måles forskjellige ting med ulike score systemer enn de jeg har fokusert på, og i noen artikler er det underveis byttet mellom legemidler som tilsynelatende skal ha samme egenskaper som det opprinnelige. Dette vil påvirke resultatene ved at det kan være vanskelig å generalisere, men det kan gi en indikasjon på hva som er generelt, og videre forskning kan føre til mer klarhet. Dosering av legemidler i studiene varierte noe mellom forskjellige studier, noe som kan påvirke resultatene. Man kan anta en noe bedre effekt med høyere dose, men dette vil også føre til økt fare for bivirkninger.

I de tilfellene der det er brukt åpne, randomiserte studier vil dette kan ha påvirket pasienter til å avslutte syntetisk DMARD behandling tidlig med den oppfatningen at de biologiske legemidlene er mer effektive.

Søkene i reseptregisteret viser trender for forskrivning av legemidler for et utvalg av befolkningen. Det viser hva som er utlevert over disk til privatpersoner fra apotek. Man får ikke innblikk i om legemidlene blir tatt som forskrevet. Heller ikke om legemidlene faktisk blir brukt. I noen tilfeller kan legemidlene bli forskrevet for andre lidelser enn det som er ansett som hovedindikasjon.

Søkene som ble gjort på TNF-a hemmere gir en oversikt over forskrivning til flere indikasjoner slik at man også vil få tall over det som er forskrevet for andre indikasjoner enn RA. (Reseptregisteret, 2014)

Det ble tatt utgangspunkt i antall brukere per 1000 innbyggere. Det kan gi et overblikk over antall personer som har en bestemt sykdom innen en gitt periode, slik at det forenkler bildet av utleverte legemidler i forhold til befolkningstall. Dette tallet sier ingenting om prevalensen, det vil si antall nye tilfeller av en gitt sykdom innen en tidsepoke. (Eggen A E, Bakken K, 2010)

Registret gir ikke innblikk i legemidler som blir brukt i institusjoner som for eksempel sykehjem. Man kan anta at en del av legemidlene som brukes mot RA blir forskrevet til brukere av slike tjenester. De vil da falle utenfor denne statistikken.

Det ble gjort søk på begge kjønn selv om insidensen er høyere for kvinner er det en stor andel menn som også rammes av sykdommen. Aldersgruppen gjenspeiler begrensingen som er gjort i oppgaven.

Biologiske legemidler ble tatt i bruk i behandlingen av RA i 1999, og perioden før dette vil være av liten relevans i denne sammenhengen samt at reseptregisteret kun inneholder data fra 2004. Søkene utført for å få en liten oversikt over hvilke trender man ser i Norge. (Reseptregisteret, 2014)

DAS 28 systemet brukes ofte, men systemet har en del svakheter. Systemet omfatter ikke ledd som hofter, ankler og føtter, noe som kan føre til at pasienter som er mest rammet i disse leddene vil få en falsk lav score.(Sørlandet sykehus, 2010)

Ved å bruke litteraturstudie som metode er det viktig med kritisk vurdering av litteraturen. Fordeler ved bruk av denne metoden er blant annet at man relativt raskt kan innhente kunnskap om forskning innenfor et bestemt område, og man kan lese artikler og fagbøker gjentatte ganger for å unngå misforståelser. Ulemper kan for eksempel være at man i noen tilfeller må bruke sekundære kilder der kunnskapen er bearbeidet og mulig farget av forfatterens egne oppfatninger. En annen ulempe kan være at ens egen oppfatning kan være med på å bestemme hvilke artikler som velges ut for å belyse problemstillingen, og på den måten ubevisst velger bort viktige artikler.

6. DISKUSJON

RA er et spennende fagfelt der det skjer mye. Det brukes mange ulike legemidler i behandlingen, og mange kombinasjoner av disse. Noen av disse har veldokumenterte effekter og har vært brukt i mange år. Nyere legemidler som brukes har mindre dokumentasjon på sikkerhet spesielt på lang sikt. Generelt kan man si at det er utfordrende å få oversikt over hva som anbefales av legemidler, og hvilke kombinasjoner som har vist best egnet for de ulike behandlingstrinn ved RA.

RA behandling er en spesialistoppgave som ofte blir behandlet med en tverrfaglig tilnærming, hvor pasienten i tillegg til medikamentell behandling blant annet kan få tilbud om: fysioterapi, ergoterapi og undervisning om sykdommen(Helse Sør-Øst, 2010; NLH, 2014, b) Legemidlene som brukes i behandlingen av RA deles inn i symptommodifiserende legemidler, og sykdomsmodifiserende legemidler. (NLH, 2014,b) Målet med behandlingen er remisjon (Haavardsholm E A, 2013) der man tar sikte på å redusere smerter og generell sykdomsfølelse hos pasienten, samt hindre funksjonsnedsettelse på grunn av leddødeleggelse.(NLH, 2014)

I dag brukes mange forskjellige legemidler i behandlingen, og ulike kombinasjoner av disse. Dette har ført til at det kan være vanskelig å orientere seg på dette området. En telefonsamtale med en representant i Norsk Revmatikerforbund 15.12.14 bekrefter at det kan være vanskelig

å få oversikt over legemiddelbruken ved RA. Denne organisasjonen er en landsomfattende interesseorganisasjon for mennesker med revmatisme og andre muskel- og skjelettsykdommer. De er tilgjengelig for pasienter, og driver med blant annet forskning, opplæring, informasjon og politisk påvirkningsarbeid. Forbundet driver ikke med medisinsk rådgivning til pasientene. Dette bestemmes av behandlende lege i samarbeid med pasienten. (Norsk Revmatikerforbund, 2014)

De fleste revmatologer starter behandlingen med MTX monoterapi noe som samsvarer med anbefalingene i Norge og Sverige, (Baeclund, E, et.al, 2014; Prytz Berset I, et.al, 2010) og nye anbefalinger utarbeidet av EULAR og ACR. (Sing J A, et.al, 2012; Smolen J S, et.al, 2013) I retningslinjene for behandling av RA pasienter i Storbritannia ser man at det anbefales kombinasjonsbehandling med syntetiske DMARD ved nyopplaget RA. (NICE, 2012) Dette er også anbefalt ifølge EULAR. (Smolen J S, et.al, 2013) Studier som er utført viser at om lag 30 % av pasientene oppnår lav sykdomsaktivitet med MTX monoterapi. (Moreland L W, et.al, 2012; O'Dell J R, et.al, 2013; van Vollenhoven R F, et.al, 2009). Dette kan føre til at en del pasienter som blir behandlet med flere legemidler har økt sjans for overbehandling, og større risiko for bivirkninger enn de som får monoterapi, og har god effekt av dette. For pasienten som ikke har tilstrekkelig effekt fra monoterapi er veien videre mer komplisert i forhold til anbefalingene.

En rekke studier har blitt utført med kombinasjonsterapi ved RA der man har undersøkt effekt og bivirkninger av forskjellige syntetiske og biologiske DMARDs, samt ulike kombinasjoner av disse. (Leirisalo-Repo M, et.al, 2013; Moreland L W, et.al, 2012; van Vollenhoven R F, et.al, 2009) En veletablert oppfatning er at pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt av MTX monoterapi har bedre effekt med tillegg av en TNF-a hemmer, (Keystone E C, et.al, 2004; Weinblatt M E, et.al, 1999) og at kombinasjoner av syntetiske DMARD gir bedre prognoser enn monoterapi. (O'Dell J R, et.al, 2002) Derfor ble det i denne oppgaven valgt å se på kombinasjonsbehandling med MTX og TNF-a hemmer og trippelbehandling med kombinasjonen MTX, HCQ og SSZ. Ved å bruke studier som er utført med disse to alternativene kan man sammenligne effekt og bivirkninger de to kombinasjonene gir over tid.

IMPROVED studien viser at pasientene som ble behandlet med monoterapi i 4 måneder uten å ha oppnådd remisjon ble satt på kombinasjonsbehandling. Av de som ble behandlet med ADA og MTX oppnådde 41 % remisjon mot 25 % i gruppen som fikk trippelbehandling.

(Heimans L, et.al, 2013) Resultatene viser at de som ikke hadde god nok effekt av MTX monoterapi hadde den største andelen av pasienten best nytte av kombinasjonsbehandling med MTX og TNF-a hemmer, men man ser at en del av pasientene hadde adekvat respons på trippelbehandlingen.

Studier som SWEFOT, TEAR og Neo-RACo bekrefter funnene fra IMPROWED studien, og underbygger teorien om at pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av MTX monoterapi har størst mulighet for å oppnå lav sykdomsaktivitet eller remisjon ved bruk av kombinasjonen MTX med en TNF-a hemmer. (Leirisalo-Repo M, et.al, 2013; Moreland L W, et.al, 2012; van Vollenhoven R F, et.al, 2009)

En observasjonsstudie som baserer seg på data fra NOR-DMARD registeret har sett på behandlingen ved fem revmatologiske avdelinger her i Norge. (Lie E, et.al, 2011) NOR-DMARD prosjektet ble startet i 2000, og er et samarbeidsprosjekt mellom Diakonhjemmet sykehus, Revmatismesykehuset Lillehammer, Tromsø universitetssykehus, Buskerud sentralsykehus og St. Olavs Hospital med mål å evaluere effekt og toleranse ved bruk av DMARD i den kliniske hverdagen. Alle pasienter med inflammatoriske lidelser som behandles med DMARD inkluderes i studien. (Revmatismesykehuset, 2015) Det ble også her sammenlignet kombinasjonsbehandlinger som beskrevet ovenfor (MTX+TNF-a/MTX+HCQ+SSZ) hos pasienter som ikke har nådd behandlingsmålet med MTX monoterapi. Resultatene etter 1 år viser at effektiviteten av MTX og TNF-a hemmer var bedre enn trippelbehandlingen. (Lie E, et.al, 2011)

Data fra reseptregisteret viser at forskrivning av TNF-a hemmere har økt med nesten 40 % fra 2009 til 2013. Se vedlegg 1, tabell 2.(Reseptregisteret, 2014) Dette kan ha en sammenheng med forskningen som viser gode prognoser for bruk av TNF-a hemmere, samt at man har fått mer kunnskap om denne gruppen legemidler. En annen årsak kan være at ACR og EULAR utarbeidet nye kriterier i 2010 for å klassifisere RA. Kriteriene ble endret for å kunne stille diagnosen tidligere i sykdomsforløpet.(Aleatha D, et.al, 2010; Tidsskriftet, 2012). Samt at det i 2013 kom nye retningslinjer for behandling av RA. I denne rapporten anbefales en tidlig og mer aggressiv tilnærming til sykdommen noe som kan se ut til å gi bedre prognoser enn sen behandling. (Smolen J S, et.al. 2013). På en annen side er TNF-a hemmer godkjent for bruk i behandlingen av andre sykdommer slik at man må anta at en del av forskrivninger er til andre

indikasjoner enn RA, men det viser likevel en betydelig økning i forskrivningen.
(Reseptregisteret, 2014)

For pasientene som ikke oppnår lav sykdomsaktivitet eller remisjon med monoterapi anbefales det tidlig introduksjon av kombinasjonsbehandling, ettersom nyere forskning tyder på at dette har en positiv effekt hos mange pasienter. (Smolen J S, et.al. 2013) Oppdaterte anbefalinger peker også mot at kombinasjoner av syntetiske DMARDs kan være et alternativ til kombinasjonen TNF-a hemmer og MTX. (Sing J A, et.al, 2012; Smolen J S, et.al, 2013)

Dette er anbefalinger som styrkes av flere studier. Dersom man ser på oppfølging av SWEFOT studien viser resultatene at etter 2 år er differansen mellom de to kombinasjonene liten. Kombinasjonen MTX og INFL viser en noe mindre utvikling av leddødeleggelse enn trippelkombinasjonen. Forfatterne oppsummerer likevel med at begge regimene er gode alternativer til pasienter som ikke har nådd behandlingsmålet med monoterapi, og likestiller de to regimene på grunn av betydelig høyere kostnader ved bruk av TNF-a hemmere. (van Vollenhoven R F, et.al, 2012).

NEO-RACo studien konkluderer etter 5 år med at tillegg av en TNF-a hemmer i en 6 måneders periode ikke gir noen fordeler på lang sikt i forhold til trippelbehandling. Evalueringen viste at 89 % av pasienten som fikk placebo fortsatt var i DAS28 remisjon. (Rantalaiho V, et.al, 2014) Videre ser man at resultatene fra O'Dell studien viser en minimal forskjell mellom de to behandlingskombinasjonene, og de summerer med at alternativet med tre syntetiske DMARD ikke er dårligere enn kombinasjonen MTX og TNF-a hemmer. Dersom man ikke når behandlingsmålet med monoterapi bør trippel DMARD initieres, og ved manglende effekt kan overgang til biologisk behandling vurderes. (O'Dell J R, et.al, 2013).

En studie som systematisk har hatt en gjennomgang, og sammenligning av effekten ved trippelbehandling med DMARD og kombinasjonen av en TNF-a hemmer med MTX resulterer i at disse to behandlingsalternativene er ansett like i effekt på ACR respons og progresjon av leddødeleggelse. Etter denne gjennomgangen konkluderer man med at mye tyder på at en kombinasjonsbehandling er bedre en monoterapi, men at det fortsatt er usikkerhet om hvilken kombinasjon som bør foretrekkes. (Ma M H Y, Kingsley G H, Scott D L, 2010)

Ut fra disse studiene kan det se ut som om pasienter med dårlige prognostiske faktorer som blir behandlet med en TNF-a hemmer, tidligere oppnår remisjon eller lav sykdomsaktivitet. Dette ser ut til å være viktig for å bremse eller stoppe sykdomsutviklingen på et tidlig tidspunkt, men effekten av de to alternativene blir tilnærmet lik over tid. Det kan tyde på at det er en sammenheng mellom disse resultatene, og en teori om at biologiske DMARDs virker raskere enn syntetiske. (van Vollenhoven R F, et.al, 2012).

Bivirkningene som ble rapportert i studiene fordelte seg jevnt mellom de to behandlingsalternativene, og type bivirkninger var forventet i forhold til legemidlenes bivirkningsprofil. Bivirkninger som ble mest meldt fra om i gruppen av syntetiske DMARDs var GI plager og lave blodverdier. I gruppen som fikk biologiske DMARDs var infeksjoner, kreft og allergiske reaksjoner blant de hyppigst rapporterte. De mest alvorlige infeksjonene og allergiske reaksjonene ble påvist hos pasienter som fikk TNF-a hemmer. (Heimans L, et.al, 2013; Leirisalo-Repo M, et.al, 2013; Moreland L W, et.al, 2012; van Vollenhoven R F, et.al, 2009)

Ut fra studiene ser man at begge behandlingsregimene fører med seg en god del uønskede virkninger som kan få alvorlige konsekvenser for pasientene. (Heimans L, et.al, 2013; Leirisalo-Repo M, et.al, 2013; Moreland L W, et.al, 2012; van Vollenhoven R F, et.al, 2009) Mange av bivirkningene er reversible ved dosejustering eller seponering, (Felleskatalogen, 2015) men man ser at de mest alvorlige utfallene kan medføre store utfordringer for de som rammes. Det har vist seg at en seponering av DMARDs ofte fører til et oppbluss av sykdommen, (NLH, 2014, b) og behandling av alvorlige infeksjoner som blant annet tuberkulose samt behandling av kreftsykdommer kan bidra til ytterligere belastning for pasienten.

Overlege Karoliussen ved Namsos sykehus fikk advarsel fra Statens Helsetilsyn på bakgrunn av det de mener er uaktsom bruk av TNF-a hemmere i behandlingen av RA pasienter. (Aardal J, 2010) Helsepersonelloven gir Statens Helsetilsyn anledning til å gi helsepersonell advarsler dersom man forsettlig eller uaktsomt handler på en slik måte at pasienter blir påført en belastning. (Helsepersonelloven, 2012, § 56)

Som man ser i retningslinjene for bruk av biologiske legemidler i Norge er det fortsatt usikkert om behandling med disse kan føre til oppbluss eller utvikling av kreft. I hovedsak bør pasienter med kreftsykdommer være ferdig behandlet før man kan sette i gang behandling med TNF-a hemmer, og nytten skal vurderes opp mot risikoen. (Prytz Berset I, et.al, 2010) Ut ifra avisartikkelen kan man tolke det som at legen her vurderte at nytten av behandling med TNF-a hemmer er større enn risikoen. (Aardal J, 2010) Det kommer ikke fram fra artikkelen hva som ble vurdert i de seks tilfellene, men forskrivning er ikke gjort i forhold til anbefalingene som ligger til grunn for bruk av biologiske legemidler.(Aardal J, 2010) Legen mener dette baserer seg på faglig uenighet, men når man ser at det i mange tilfeller blir rapportert om bivirkninger som kreft ved bruk av denne gruppen legemidler bør man kanskje utvise mer forsiktighet, og være noe mer restriktiv med forskrivningen. Det kan tenkes at disse pasientene ville hatt adekvat effekt av en trippelbehandling, og mulig unngått faren for utvikling av kreft.

Slik de nasjonale retningslinjene i Norge er per dags dato, er det et krav at MTX skal prøves før man kan sette i gang behandling med biologiske eller syntetiske DMARD. (Prytz Berset I, et.al, 2010)Ved dårlige prognostiske faktorer bør man velge biologiske, og dersom det ikke foreligger dårlige prognostiske faktorer bør det velges syntetiske DMARD. (Smolen J S, et.al. 2013)

Førsteamanuensis og overlege Mari Hoff ved St. Olavs Hospital i Trondheim sier i en artikkel i Dagens Medisin at dersom man ikke når ønsket behandlingsmål med MTX i doser opp mot 25 mg går man stort sett over til et biologisk legemiddel, og at kombinasjoner av syntetiske DMARD sjelden brukes ved sykehuset. (Nilsen L, 2011) Dette kan tyde på at man ikke tar hensyn til prognostiske faktorer når man vurderer trinn 2 behandling ved dette sykehuset, noe som strider mot EULARS anbefalinger. (Smolen J S, et.al. 2013)

Faren ved å bruke et legemiddel som pasienten ikke nødvendigvis trenger kan føre til overbehandling som i sin tur vil øke faren for bivirkninger, og høyere behandlingstkostnader. På en annen side vil underbehandling øke risikoen for utvikling av leddødeleggelse og funksjonsnedsettelse som ofte medfører dårlig livskvalitet, tidlig uføretrygd, og på den måten en økt kostnad for samfunnet.

Nyere forskning heller i retning av at klare behandlingsmål med forventinger om ønsket respons, og tett oppfølging av pasienten med mulighet for rask endring av behandlingsregime dersom målsettingen ikke nås. (Vestaby H. K, 2011) Dette kan bedre prognosene for RA pasientene uavhengig av hvilket regime som benyttes i opptrapping. Forskningen på feltet er kommet langt, men det kan se ut til at det ennå er et stort behov for mer kunnskap rundt langtidseffekten ved bruk av biologiske legemidler og mer klare retningslinjer for kombinasjonsbehandling for å påse at nytteverdien blir nøye vurdert opp mot risikoen. Behandling med biologiske legemidler har vist seg effektiv hos mange pasienter, men denne behandlingen passe ikke for alle.

Arctic studien som pågår per dags dato ønsker også å finne ut av hvilken behandling som er å foretrekke av de to kombinasjonene som er undersøkt i O'Dell studien (Haavardsholm E A, 2013). Denne er ikke ferdig før i mai 2015, og det blir spennende å følge med på utfallet. Det blir interessant å se om Arctic studien kan føre til mer kunnskap om hvilket behandlingstrinn som viser seg best egnet i forhold til effekt og bivirkninger, og om den kan føre til endring i nasjonale retningslinjer for behandling av RA i Norge. De gjeldene retningslinjene i Norge ble sist oppdatert i 2010 (Prytz Berset I et.al, 2010), og med ny kunnskap og nye retningslinjer internasjonalt kan det være aktuelt å foreta oppdateringer også i Norge.

7. KONKLUSJON

Ved å sammenligne studier utført på DMARD behandling ved RA ser man at ved manglende effekt av DMARD monoterapi vil tidlig oppstart med kombinasjonsterapi av ulike DMARD bedre langtidsprognosene. (Keystone E C, et.al, 2004; O'Dell J R, et.al, 2002; Weinblatt M E, et.al, 1999) Det er vanskelig å se ut fra forskningen så langt om kombinasjonsbehandling med MTX og TNF-a hemmer er et bedre alternativ enn trippelbehandling med MTX, HCQ og SSZ. (Ma M H Y, Kingsley G H, Scott D L, 2010) Enkelte studier viser at behandling med TNF-a hemmere kan ha en viss fordel i forhold til utviklingen av leddødeleggelse på kort sikt, men effekten av de to kombinasjonene er tilnærmet lik over tid. (Lie E, et.al, 2011; Leirisalo-Repo M, et.al, 2013; Moreland L W, et.al, 2012; O'Dell J R, et.al, 2013; van Vollenhoven R F, et.al, 2009) Behandlingen med kombinasjonen MTX og TNF-a hemmer vil ikke være egnet for alle på grunn av risikoen for alvorlige bivirkninger. Mens man ser at kombinasjonen MTX, HCQ og SSZ har god effektivitet og er godt tolerert hos mange pasienter. I tillegg til dette

er langtidseffektene av trippel syntetisk DMARD behandling bedre dokumentert enn bruk av TNF-a hemmere. Noe som indikerer at syntetiske DMARD i kombinasjon kan være å foretrekke fremfor kombinasjon av MTX og TNF-a hemmer på grunn av bedre sikkerhet og lavere kostnader. (Leirisalo-Repo M, et.al, 2013; Moreland L W, et.al, 2012; O'Dell J R, et.al, 2013;)

Litteratur

Aardal J. (2010) «Gult kort» fra Helsetilsynet. Namdals-Avisa(NA). Publisert 16.04.10. Oppdatert 17.04.10. Lest: 03.10.14. (<http://www.namdalsavisa.no/Nyhet/article5075053.ece>)

Aletaha D et.al. (2010). 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. Arthritis and Rheumatism. Vol. 62, No. 9, 2569–2581, september 2010. Lest: 17.11.14. DOI 10.1002/art.27584 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.27584/full>)

Arentz-Hansen H et.al. (2012) Effekt av tverrfaglig, teambasert rehabilitering, inkludert undervisning, ved revmatoid artritt(leddgikt). Rapport fra kunnskapssenteret nr. 17-2012. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Publisert:17.12.12. Lest: 23.10.14 (<http://www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/effekt-av-tverrfaglig-teambasert-rehabilitering-inkludert-undervisning-ved-revmatoid-artritt-leddgikt>)

Baeclund, E, et.al, (2014)Svensk Reumatologisk Förening. *Riktlinjer för läkemedelsbehandling vid reumatoid artrit*, 02.04.14. Lest: 16.09.14. (http://www.svenskreumatologi.se/sites/default/files/49/Riktlinjer_RA_2014..pdf)

Bakland G, Nordvåg B.Y, Nossent H.C. (2003). *Behandling med etanercept ved kronisk polyartritt*. Tidsskrift for den norske legeförening. Nr. 18. 25.09.03. Side 2561 – 4. Lest: 15.10.14. (<http://tidsskriftet.no/article/884002>)

Bergman J. (2010). *Bivirkninger og forgiftninger*. I: Granås A G, Bakken K. Samfunnsfarmasi. Legemiddelbruk og farmasøytisk profesjonsutøvelse. Fagbokforlaget. Bergen

Bjørnstad C.(2014) Norsk Revmatologisk Forening. *Pasientinformasjon om legemidler/Plaquenil tbl*. Fornytt godkjenning: 03.08.14. Lest: 12.01.15. (<http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-revmatologisk-forening/Pasientinformasjon/pasientinformasjon-om-legemidler/plaquenil-tbl/>)

Cotolo M, et.al. (2001). *Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis.* Ann Rheum Dis. Nr 60, 2001. S. 729-735. Lest: 27.01.15. doi: 10.1136/ard.60.8.729. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1753808/>)

Dalland.O, (2012). *Metode og oppgaveskriving.* Utgave nr. 5/2014. Gyldendal Norsk Forlag AS, Oslo

Eggen A E, Bakken K (2010). *Legemiddelepidemiologi I:* Granås A G, Bakken K. Samfunnsfarmasi. Legemiddelbruk og farmasøytisk profesjonsutøvelse. Fagbokforlaget. Bergen

Felleskatalogen.no (2015) *Ebetrex.* Sist endret: 13.01.15. Lest: 28.01.15 (<http://www.felleskatalogen.no/medisin/ebetrex-ebewe-565887>)

Felleskatalogen.no (2014, b) *Inflectra.* Sist endret: 15.10.14. Lest: 08.01.15 (<http://www.felleskatalogen.no/medisin/inflectra-hospira-585438>)

Felleskatalogen.no (2014, a) *Enbrel.* Sist endret: 11.11.14. Lest: 08.01.15 (<http://www.felleskatalogen.no/medisin/enbrel-pfizer-558639>)

Haavardsholm E A(2013). *Arctic-studien, Remisjon ved tidlig RA.* 03.09.13, Lest: 06.10.14.

Heimans L, et.al. (2013) *A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study.* Ann Rheum Dis nr. 73, 2014. s.1356-1361. Publisert første gang: 28.05.13. Lest: 05.01.15. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203243 (<http://ard.bmj.com/content/early/2013/05/27/annrheumdis-2013-203243.full>)

Helse Sør-Øst. (2010) *Organisering av ortopedi, revmakirurgi og revmatologi i Helse Sør-Øst.* 2010. Lest: 11.12.14. (<http://legeforeningen.no/PageFiles/43325/Sluttrapport%20Helse%20S%C3%B8r-%C3%98st.pdf>)

Kiely P. (2014) National Rheumatoid Arthritis Society. *The DAS28 score.* Publisert: 11.07.07. Revidert: 05.05.14. Lest: 12.01.15. (<http://www.nras.org.uk/the-das28-score>)

Karolinska Institutet (2014) Kommunikationsavdelningen, *Fakta om reumatiska inflammationssjukdomar*. *Reumatism*. 02.12.14. Lest: 05.12.14. (<http://ki.se/forskning/fakta-om-reumatiska-inflammationssjukdomar>)

Keystone E C, et.al. (2004) *Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: A randomized, placebo-controlled, 52-week trial*. *Arthritis & Rheumatism*. Vol. 50, Issue 5, 2004. S. 1400–1411. Lest: 09.01.15. DOI: 10.1002/art.20217. (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.20217/full>)

Kvien T K. (2010). *Nye kriterier kan gi tidlig diagnose*. *Revmarapporten*. Februar 2010. S. 6-7. Lest: 19.01.15 (<http://www.revmatiker.no/diagnoser/forskning/rapporter/attachment/24498/binary/49425?ts=12ebf3c9925>)

Lov om helsepersonell. (2012) § 56, *Advarsel*. Sist endret: 16.12.11. Ikrafttredelse: 01.01.12. Lest:14.01.15. (https://lovdata.no/dokument/NL/lov/1999-07-02-64#KAPITTEL_11)

Leirisalo-Repo M, et.al.(2013) *Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2-year results from an investigator-initiated, randomised, double-blind, placebo-controlled study(the NEO-RACo Study)*. *Ann Rheum Dis* Nr. 72, 2013. S. 851-857. Første gang publisert: 30.06.12. Lest: 15.01.15 doi:10.1136/annrheumdis-2012-201365. (<http://ard.bmj.com/content/72/6/851.long>)

Lie E, et.al. (2011)*Treatment strategies in patients with rheumatoid arthritis for whom methotrexate monotherapy has failed: data from the NOR-DMARD register*. *Ann Rheum Dis* Nr.70, 2011. S. 2103-2110. Publisert: 28.08.11. Lest: 26.01.15. doi:10.1136/ard.2011.152363. (<http://ard.bmj.com/content/70/12/2103.long>)

Ma M H Y, Kingsley G H, Scott D L(2010). *A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis*. *Oxford Journals, Rheumatology*. Vol. 49, Issue 1. S. 91-98. 2010.

Første gang publisert: 16.11.09. Lest: 20.01.15. doi: 10.1093/rheumatology/kep331.

(<http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/49/1/91.long>)

Molberg Ø (2014) *Sykdomsmekanismene bak RA*. RA-portalen. Sist oppdatert: 14.07.14.

Lest: 08.11.14. (<http://www.ra-portalen.no/home/fagartikler/sykdomsmekanisme.html>)

Moreland L W, et.al, (2014). *A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early, aggressive rheumatoid arthritis*. Arthritis & Rheumatism. Vol. 64, No. 9, september 2012, s. 2824–2835. Første gang publisert:

27.08.12. Lest: 21.01.15. (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.34498/full>)

27.08.12. Lest: 21.01.15. (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.34498/full>)

Movik E et.al.(2011) *Biologiske legemidler i behandlingen av tidlig leddgikt(Revmatoid artritt)*. Rapport fra kunnskapssentret nr. 4-2011. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2011. Publisert: 17.02.11. Lest: 28.10.14.

(<http://www.kunnskapssenteret.no/publikasjoner/biologiske-legemidler-i-behandling-av-tidlig-leddgikt-revmatoid-artritt>)

NICE. National Institute for health and Care Excellence(2012)*Rheumatoid arthritis. The management of rheumatoid arthritis in adult*. Manchester: National institute for health and clinical excellence. Publisert februar 2009, revidert januar 2012. Lest:05.11.14

Publisert februar 2009, revidert januar 2012. Lest:05.11.14

(<http://www.nice.org.uk/guidance/CG79>)

Nikolaisen C, Besada E, Nossent J C.(2012). *Nye kriterier for revmatoid artritt*. Tidsskrift for den norske legeforening. Nr. 2. januar 2012. 132: 175-7. Lest: 28.10.14. doi:

10.4045/tidsskr.11.0604 (<http://tidsskriftet.no/article/2203088/>)

Nilsen L. (2011) *Nye revma-legemidler best*. Dagens medisin. Nr. 16, 2011. Oppdatert

29.09.11. Lest: 03.12.14(<http://www.dagensmedisin.no/nyheter/nye-revma-legemidler-best/>)

Nordvåg B-Y.(2014) St. Olavs Hospital. Norsk kvalitetsregister for biologiske

legemidler(NOKBIL). *Biologiske legemidler*. Publisert: 08.04.14. Lest: 19.01.15

(<http://www.stolav.no/no/HF/s/i/MRS/Norsk-kvalitetsregister-for-biologiske-legemidler-/Om/Biologiske-legemidler/128094/>)

NHI. Norsk Helseinformatikk.(2013) *Biologiske legemidler*. Publisert: 19.09.13. Lest: 24.10.14(<http://nhi.no/pasienthandboka/sykdommer/muskel-skjelett/biologiske-legemidler-40352.html?page=all>)

NHI. Norsk Helseinformatikk(2012) Sist endret:27.02.12. Lest:23.10.14 (<http://nhi.no/pasienthandboka/sykdommer/muskel-skjelett/leddgikt-oversikt-3184.html?page=1>)

NHI. Norsk Helseinformatikk (2006) Sist endret:04.09. 06. Lastet ned:23.10.14 (<http://nhi.no/pasienthandboka/sykdommer/muskel-skjelett/artritt-kronisk-690.html>)

NLH, a. Norsk Legemiddelhandbok (2014) *T. 17.1.4. Juvenil kronisk artritt(barneleddgikt)*. Publisert 22.05.13. Sist endret: 03.02.14. Lest: 20.09.14 (<http://legemiddelhandboka.no/Terapi/21462?expand=1>)

NLH, b. Norsk Legemiddelhandbok(2014) *T.17.1.1. Revmatoid artritt(RA)*. Publisert: 22.05.13, Sist endret: 03.02.14. Lest: 20.09.14. (<http://legemiddelhandboka.no/Terapi/21208?expand=1>)

NLH, c. Norsk Legemiddelhandbok (2013) *L 17.1.1. Ikke-steroide antiinflammatoriske midler*. Publisert: 22.05.13. Sist endret: 17.12.13. Lest: 22.09.14 (<http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/74761?expand=1>)

NLH, d. Norsk Legemiddelhandbok (2013) *L. 3.7. Glukokortikoider*. Publisert: 21.05.13. Lest: 09.11.14. (<http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/43981?expand=1>)

NLH, e. Norsk Legemiddelhandbok (2014) *L. 2.1.2.1. Metotreksat*. Publisert: 26.05.13. Sist endret: 18.12.14. Lest: 05.01.15 (<http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/38915>)

NLH, f. Norsk Legemiddelhandbok(2013) *L.1.5.1.1, Klorokin/Hydroksyklorokin*. Publisert: 26.05.13. Lest: 09.11.14. (<http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/34611>)

Norsk Revmatikerforbund(2014). *Fakta om NRF*. Lest: 19.10.14 (<http://www.revmatiker.no/om-nrf/fakta-om-nrf>)

O'Dell J R, et.al. (2013). *Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure.* The new England journal of medicine. 25.07.13. s. 307-318. Lest: 11.01.15. DOI: 10.1056/NEJMoa1303006..
(<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1303006#t=articleTop>)

O'Dell J R, et.al. (2002). *Treatment of Rheumatoid arthritis with metotrxate, and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications.* Arthritis & Rheumatism. Vol. 46, No 5. 2002. S.1164-1170. Lest: 28.10.14. DOI: 10.1002/art.10228(<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.10228/abstract>)

Opava C H, Nisell R.(2011) Helsedirektoratet. Terapikapitler, *Kapittel 39: Revmatoid artritt.* Publisert: 27.11.11. Endret: 29.11.11. Lest: 13.01.15.
(<http://helsedirektoratet.no/folkehelse/fysisk-aktivitet/aktivitetshandboken/terapikapitler/Documents/kapittel-39-revmatoid-artritt.pdf>)

Prytz Berset I et.al. (2010)*Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av TNF-a hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi.* Sosial og helsedirektoratet. Oslo, 2010. revidert 02/2010. Lest 16.09.14(<http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-faglig-retningslinje-for-biologiske-betennelsesdempende-legemidler-innen-revmatologi-gastroenterologi-og-dermatologi/Publikasjoner/nasjonal-faglig-retningslinje-revmatologi-gastroenterologi-og-dermatologi.pdf>.)

Rang H.P, et al,(2012)Rang and Dales Pharmacology, 7.utg. Elsevier Churchill Livingstone

Rantalaiho V, et.al,(2014). *Targeted treatment with a combination of traditional DMARDs produces excellent clinical and radiographic long-term outcomes in early rheumatoid arthritis regardless of initial infliximab. The 5-year follow-up results of a randomised clinical trial, The NEO-RACo trial.* Ann Rheum Dis. Nr. 73, 2014. S. 1954-1961. Første gang publisert: 01.08.13. Lest: 15.01.15. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203497
(<http://ard.bmj.com/content/73/11/1954.long>)

Reseptregistret. (2014) Nasjonalt folkehelseinstitutt. Lastet ned: 03.12.14

(<http://www.reseptregisteret.no/default.aspx>)

Revmatismesykehuset (2015). *Forskningsprosjekter, NOR-DMARD prosjektet.* Lest:

31.01.15(<http://www.revmatismesykehuset.no/index.php/forskning/forskningsprosjekter>)

Sing J A, et.al. (2012) *2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis.* Arthritis Care & Research. Vol. 64, Issue 5, 2012. S. 625–639. Først publisert: 02.04.12. Lest: 18.01.15. DOI:10.1002/acr.21641

(<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.21641/full>)

Smolen J S et.al. (2013). *Eular recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update.* Ann Rheum Dis. Publisert: 25.10.13. Lest: 05.01.15. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573

(<http://ard.bmj.com/content/early/2013/10/23/annrheumdis-2013-204573>)

Spigset O. (2013) Norsk Legemiddelhåndbok. *G1 Farmakodynamikk.* Publisert: 27.05.13. Lest: 15.11.14.

(<http://legemiddelhandboka.no/Generelle/s%C3%B8ker/+%2Bfarmakodynamikk/88363>)

Sørlandet sykehus,(2010) Artrittklinikken. *Pasientinformasjon, Revmatologisk avdeling.*

Godkjent: 29.12.10. Lest: 14.09.14(<http://ek.sshf.no/docs/pub/dok25424.pdf>)

EMA. The European Medicines Agency(2010). *Preparatomtale(SPC), Enbrel.* Godkjent: 03.02.00. Fornytt godkjenning: 03.02.10. Lest: 08.01.15.

(http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf)

EMA. The European Medicines Agency(2014). *Preparatomtale(SPC), Certolizumab pegol.* Fornytt tillatelse: 16.05.14. Lest: 08.01.15.

(http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf)

EMA. The European Medicines Agency(2009,a). *Preparatomtale(SPC). Golimumab.*
Markedsføringstillatelse: 01.10.09. Lest: 08.01.15.

([http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR -
Product Information/human/000992/WC500052368.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf))

EMA. The European Medicines Agency(2009, b). *Preparatomtale(SPC). Infliksimab.*
Remicade. Markedsføringstillatelse: 13.08.99. Fornytt tillatelse: 02.07.09. Lest: 08.01.15

([http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR -
Product Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf))

Vestaby H.K.(2011) Norsk Sykepleierforbund. *Treat to Target.* Publisert: 22.10.11. Lest:
10.01.15. (<https://www.nsf.no/vis-artikkel/755708/567931/Treat-to-Target>)

VIKO, Veien til informasjonskompetanse (2010), *Kildekritikk*, NTNU, 17.12.10. Lest:
21.01.15. (<http://www.ntnu.no/viko/kildekritikk>)

Viktil K. (2010) Norsk Revmatologisk Forening. *Pasientinformasjon om*
legemidler/Salzopyrin EN tbl. Fornytt godkjenning: 20.10.10. Lest: 15.11.14.

([http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-revmatologisk-
forening/Pasientinformasjon/pasientinformasjon-om-legemidler/salazopyrin-en-tbl-/](http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-revmatologisk-forening/Pasientinformasjon/pasientinformasjon-om-legemidler/salazopyrin-en-tbl-/))

Viktil K. (2014) Norsk Revmatologisk Forening. *Pasientinformasjon om*
legemidler/Metotrexat. Fornytt godkjenning 03.08.14. Lest: 07.01.15.

([http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-revmatologisk-
forening/Pasientinformasjon/pasientinformasjon-om-legemidler/metotrexat/](http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-revmatologisk-forening/Pasientinformasjon/pasientinformasjon-om-legemidler/metotrexat/))

Van Vollenhoven R F, et.al (2009). *Addition of infliximab compared with addition of*
sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid
arthritis (Swefot trial) 1-year results of a randomised trial. The Lancet. Vol. 374, No. 9688,
08.08.09. S459–466. Lest: 07.01.15. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60944-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60944-2).
2.. ([http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)60944-2/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)60944-2/fulltext))

Van Vollenhoven R F, et.al, (2012). *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. The Lancet. Vol. 379, No. 9827, 05.05.12. S. 1712–1720. Lest: 12.01.15.

DOI:[http://dx.doi.org/10.1016/S01406736\(12\)600270](http://dx.doi.org/10.1016/S01406736(12)600270)

([http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)60027-0/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)60027-0/fulltext))

Wahl C, et.al (1998). *Sulfasalazine: a Potent and Specific Inhibitor of Nuclear Faktor Kappa B.* The Journal of Clinical Investigation. Vol.101, Nr 5,1998, S 1163-1174. Lest: 25.01.15.

doi:10.1172/JCI992(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC508669/pdf/1011163.pdf>)

Weinblatt M E, et.al. (1999) *A Trial of Etanercept, a Recombinant Tumor Necrosis Factor Receptor:Fc Fusion Protein, in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Methotrexate.*

The new England journal of medicine. 28.01.99. S. 253-259. Lest: 12.01.15.

DOI:10.1056/NEJM199901283400401

(<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199901283400401#t=article>)

Wevers-de Boer K, et.al. (2012) *Remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study).* Ann Rheum Dis. Nr. 71. S. 1472-1477. Publisert: 08.03.12. Lest: 03.01.15.

doi:10.1136/annrheumdis-2011-200736. (<http://ard.bmj.com/content/71/9/1472.long>)

* **Link til forsidebilder,** Lastet ned: 09.02.15(www.hudlegekontoret.no)

(lupusmamma.blogg.no)

Vedlegg 1

Tabell 2. TNF-a hemmere

ATC-kode	År	Brukere pr. 1000 innbyggere
L04AB	2009	28,83
	2010	32,58
	2011	36,97
	2012	41,72
	2013	45,7

(Reseptregisteret, 2014)

Vedlegg 2

Tabell 3. ACR/EULAR kriterier

A	Ledd med synovitt	Poeng
	1 stort ledd	0
	2-10 store ledd	1
	1-3 små ledd(med eller uten involverte store ledd)	2
	4-10 små ledd(med eller uten involverte store ledd)	3
	>10 ledd (minst ett lite ledd)	5
B	Serologiske prøver(minst ett testresultat er nødvendig)	
	Negativ revmatoid faktor og negativt anti-citrullinert peptid-antistoff	0
	Revmatoid faktor eller anti-citrullinert peptid-antistoff forhøyet mellom én og tre ganger øvre normalverdi	2
	Revmatoid faktor eller anti-citrullinert peptid-antistoff forhøyet mer enn tre ganger øvre normalverdi	3
C	Akutfasereaktanter (minst ett testresultat er nødvendig)	
	Normal senkningsreaksjon og normalt C-reaktivt protein	0
	Forhøyet senkningsreaksjon eller forhøyet C-reaktivt protein	1
D	Varighet av symptomer	
	< 6 uker	0
	≥ 6 uker	1

Forutsetning for bruk av dette systemet er ved funn av minst ett ledd med synovitt (betennelse i synovialhinnen) som ikke kan forklares med annen sykdom. Poengsummene fra A til D legges sammen, og ender man med skår på 6 eller mer har pasienten RA(Aleatha D, et.al, 2010; Tidsskriftet, 2012)

Vedlegg 3

Tabell 6. Inklusjonskriterier

	IMPROVED	SWEFOT	TEAR	NEO-RACo	O'Dell
Antall pasienter	610	487	755	99	353
Symptomvarighet	<2 år	<1 år	<3 år	< 4 mnd.	x
DAS28 score	3,0 ± 0,8	>3,2	5,8 ± 1,1	5,5 ± 1,0 ² 5,6 ± 1,4 ³	≥ 4,4
Tidligere DMARD*	Nei	Nei	Ja ¹	Nei	Ja
Diagnose etter ACR kriterier	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

¹Pasienter tidligere behandlet med biologiske agenter ble ekskludert. ²Gruppen som fikk TNF- α hemmer. ³Placebo gruppen. (Heimans L, et.al, 2013; Leirisalo-Repo M, et.al, 2013; Moreland L W, et.al, 2012; O'Dell J R, et.al, 2013; van Vollenhoven R F, et.al, 2009)

*Pasienter som har blitt behandlet med DMARD før studiestart.