

State of the Art - Reumatoid Artrit

Innehåll

Inledning.....	1
Epidemiologi	2
Etiologi och patogenes	3
Prevention.....	4
Klinisk bild.....	5
Diagnostik/utredning	6
Behandling	7
Referenser.....	8
Dokumentinformation	9

Inledning

Till reumatologins verksamhetsområde hör såväl inflammatoriska som icke inflammatoriska tillstånd.

De inflammatoriska kan indelas i

- *inflammatoriska ledsjukdomar* som reumatoid artrit, juvenil kronisk artrit, giktsjukdomar och spondylartropati. Spondylartropati är en grupp eller "familj" av genetiskt besläktade sjukdomar, där bland annat psoriasisartrit, reaktiv artrit och Mb Bechterew ingår.
- *reumatiska systemsjukdomar* såsom systemisk lupus erythematosus (SLE), Sjögrens syndrom, nekrotiserande och andra vaskuliter, polymyositer och systemisk skleros (sklerodermier). Hit kan man också föra polymyalgia rheumatica och temporaliserit.

Bland icke inflammatoriskt betingade tillstånd i rörelseorganen sysslar reumatologin framförallt med

- artrossjukdomar
- smärttillstånd i rörelseorganen, lokala, regionala eller generaliserade som t.ex. fibromyalgisyndromet (FMS).

Reumatoid artrit är den dominerande sjukdomen inom svensk reumatologi och kan definieras som en kroniskt förlöpande, symmetrisk polyartrit med benägenhet att destruera brosk och närliggande ben

Reumatoid artrit (RA), benämns på svenska "ledgångsreumatism". I folkmun används ofta benämningen "reumatisk värk". RA är de vuxnas sjukdom. Hos barn talar man om "juvenil kronisk artrit", JCA eller nu snart obsolet, "juvenil reumatoid artrit", JRA. Det finns mycket som talar för att RA och JCA är skilda entiteter. JCA kommer inte att beröras i denna framställning.

RA karakteriseras av *inflammation* i den hinna (*synovialhinnan*), som utkläder leder, sen-skidor och slemsäckar (bursor). Inflammationen har stor benägenhet att angripa och destruera intilliggande brosk och ben. Vidare förekommer engagemang utanför rörelseapparaten i form

av inflammation i hinnor (*serosit*), som utkläder vissa organ, t.ex. hjärtsäcken och lungsäcken, samt inflammation i blodkärl (*vaskulit*) i t.ex. hud och inre organ. *Sekundär amyloidos* (inlagring av speciella äggviteämnen i olika organ), framför allt i njurarna, kan uppstå efter långvarig inflammation.

RA är en sjukdom av ännu okänd etiologi. Däremot har kunskapen om patogenetiska mekanismer ökat väsentligt under senare år.

Epidemiologiska data talar för att 0,5 - 0,75% av vuxenbefolkningen har RA. Cirka 25-30 nya fall inträffar varje år bland 100.000 invånare.

Den inflammatoriska processen ger konsekvenser i form av nedsatt funktion av framför allt lederna och omgivande strukturer som senor och muskler. Angrepp utanför rörelseapparaten kan ge nedsatt funktion av de organ som engagerats.

Inflammationens konsekvenser påverkar den sjukes livssituation. Mer eller mindre stora svårigheter att klara dagliglivet (ADL) inträffar liksom arbetshinder och oförmåga att utöva fritidsaktiviteter. Sjukskrivningstalen är höga och frekvensen förtidspensionering är betydande, vilket adderar psykosociala problem till sjukdomen.

Aktuella studier tyder på att långtidsprognosen vid RA är sämre än man tidigare känt till. Mortaliteten har visat sig förhöjd och många av dem som insjuknar i RA får efter 10-15 års sjukdom dåliga livsvillkor, innefattande förlust av arbete och beroende av annan person för att klara det dagliga livets krav.

Dessa observationer härrör från studier, som initierades för cirka 2-3 decennier sedan. Sannolikt är situationen något bättre i dag. Kunskapen om sjukdomens patogenes har ökat, medförande en medvetenhet om betydelsen av att intervensera i sjukdomens tidiga skeden. Nya behandlingsstrategier och nya behandlingsalternativ har tillkommit och ytterligare står för dörren. Med multidisciplinär ansats och aktiv farmakoterapi finns anledning att tro att prognosen skall kunna avsevärt förbättras i framtiden. För att genomföra och dokumentera detta krävs strukturerad uppföljning av stora patientmaterial under långa tider. För detta finns nu i bruk ett svenskt RA-register (1), baserat på ett mer omfattande regionalt register i södra Sverige (BARFOT-projektet) (2).

Epidemiologi

För epidemiologiska studier tillämpas internationellt accepterade diagnoskriterier. De som i dag används är från 1987 och har utvecklats av the American College of Rheumatology - ACR (3). Diagnoskriterierna är sju till antalet och en individ, vars sjukdomsbild omfattar minst fyra av dessa sju, anses ha RA.

Med dessa (eller med tidigare liknande kriterier) som bas har tillförlitliga epidemiologiska studier av RA i många olika befolkningsgrupper kunnat genomföras.

RA förekommer över hela världen, i alla klimat och drabbar i varierande grad alla etniska grupper.

Nyare studier visar att insjuknandet i RA oftast sker relativt sent i livet. Ett stort svenskt patientmaterial visar att medelåldern för sjukdomsdebuten är så hög som 57 ± 16 år (4), signifikant högre för män. Någon mer påtaglig skillnad mellan yngre och äldre individer vad avser sjukdomsintensitet och förlopp synes inte föreligga, åtminstone inte i det tidiga förloppet (5). Dubbelt så många kvinnor som män insjuknar i RA och kvinnor har vid debuten högre sjukdomsaktivitet och sämre ADL- funktion än män (4).

Incidens

Incidensen av RA är ännu ofullständigt studerad. För en relativt hög incidens talar en äldre (6) och en nyare (7) studie, som använt likartad metodik. Dessa nordamerikanska studier visar överensstämmande data med en årsincidens på något under 50 nya fall per 100.000 invånare. Andra studier talar för en lägre incidens. En väl genomförd studie från England (8) finner en årsincidens på 25 nya fall per 100.000. Från Oslo rapporteras också 25 nya fall per 100.000 (9) och från Finland 33 nya fall per 100.000 (10). En fransk studie från Lorraine finner däremot en mycket lägre incidenssiffra på endast 9 nya fall per 100.000 (11). En uppfattning som hävdar att RA skulle vara en sekulär sjukdom med nu fallande incidens (12) är intressant men aktuella data är hittills motsägande (7,13). Ytterligare studier i olika geografiska områden krävs för att säkerställa incidensen och dess utveckling i västerländsk befolkning.

Prevalens

Prevalensen för RA i västerländska populationer har tidigare ansetts vara cirka 1% av vuxenbefolkningen (14). Aktuella studier från senare år ger dock vid handen att prevalensen sannolikt är lägre. Sålunda visar en nyligen publicerad studie från Halland en prevalens av RA på 0,51% (15). Liknande studier från Oslo (16) och från Dublin (17) visar jämförbara prevalens-tal på 0,44% resp 0,5%.

Studier av andra etniska grupper har givit skiftande prevalens-tal (14). Så t.ex. är prevalensen bland PIMA indianer mycket hög - 5,3% (13) och bland Hongkongkineser mycket låg - 0,3% (18).

Etiologi och patogenes

Etiologi

Etiologin till RA är fortfarande okänd. Allmänt har man den uppfattningen att sjukdomsutveckling och sjukdomsmanifestationer är resultat av störningar i immunsystemet.

De orsaker, som leder till att immunsystemet stimuleras, reagerar och inducerar vävnadsskada är ännu ofullständigt kända. Experimentella djurmodeller och vissa humana ledsjukdomar (t.ex. reaktiv artrit) har lett till olika etiologiska spekulationer.

Sannolikt är RA en multifaktoriell sjukdom där det genetiska inflytandet medieras från flera loci och där miljöfaktorer av många olika slag kan påverka sjukdomsutvecklingen.

Exogena och hormonella faktorer

Infektion

Mikrober har länge stått högst på listan med tänkbara orsaker till RA. Vid reaktiv artrit har mikrobiella antigen kunnat påvisas i angripna leder och vid "Lyme Disease" har man påvisat *Borrelia* som orsak bl.a. till ledmanifestationer. Vidare har man vid Rubella funnit virus i engagerad knäled. Parvovirus B19 har nyligen beskrivits kunna ge en bild som liknar en debuterande RA.

Vid RA har man ännu inte säkert kunna påvisa mikrobiell etiologi. Mikrobiella agens har ej kunnat påvisas i synovialhinna. Däremot har man i många studier funnit indirekta tecken på förekomst av såväl bakterier som virus. Så t.ex. har synoviala T-celler visat sig ha ökad reaktivitet mot bakterie- och virusantigen men relevansen av dessa fynd är tveksam.

Man har länge spekulerat över möjligheten av Epstein-Barr (EB) virus som orsak till RA. En rad av immunreaktioner mot EB virusantigen har påvisats men inga hållpunkter finns egentligen för att detta virus infekterar just synovialhinnan.

En ytterligare möjlighet är att exogena heat shock proteiner (HSP), t.ex. från mykobakterier, inducerar T-lymfocytreaktivitet med möjlighet för korsreaktion med humant HSP eller med molekyler som har antigena likheter med HSP, t.ex. kollagen.

En intressant observation är att retrovirus (som kan kopiera virus RNA till DNA för inkorporering i human arvs massa) av typ HTLV1 har visats kunna ge en destruktiv RA-liknande artrit (19).

Kost

Intresset för kosten som en möjlig faktor för uppkomst och utveckling av reumatisk sjukdom har länge varit stort, speciellt på lekmanmassidan. Aktuella studier tyder på att man med viss typ av kost respektive tillskott av vissa omega 3 fettsyror får en viss inflammationsdämpande effekt (20). Exacerbation av sjukdomssymtom i samband med vissa födoämnen har rapporterats kasuistisk men provokationstest har inte kunnat verifiera att födoämnen initierar eller exacerberar RA. Det finns inte heller några säkra belägg för att födoämnen förorsakar RA (21). Selenbrist har tidigare från finskt håll hävdats som en möjlig orsak till RA. En studie från Finland har nyligen visat en tendens till nedåtgående incidens för RA och man spekulerar nu över om detta kan vara ett resultat av de senare årens tillförsel av selen till grödan (10).

Hormonella förhållanden

I litteraturen finns en rad av observationer om möjliga samband mellan RA och hormonella förhållanden (14). Sålunda inträffar ju RA oftare bland kvinnor, incidensen tycks vara ökad under tre månader postpartem medan P-piller troligen skyddar eller åtminstone uppskjuter ett insjukande. Män med RA har befunnits ha låga testosteronhalter.

Genetiska faktorer

Tvillingstudier

Två kända studier från Finland och Storbritannien har visat att enäggstvillingar endast har cirka 15% konkordans för RA, vilket kan förleda till underskattning av arvets betydelse för denna sjukdom. Nyligen har man därför på dessa patientmaterial applicerat kvantitativa genetiska metoder, som visar att ärfligheten för RA i det finska materialet är 65% och i det engelska 53%. Vidare fann man inga säkra hållpunkter för att det genetiska inflytandet var annorlunda med hänsyn till kön, debutålder eller sjukdomens svårighetsgrad (22).

"Shared epitopes"

Ett flertal studier finner en stark association mellan HLA DR4 och RA. Detta gäller de flesta studerade etniska grupper med undantag av judiska, grekiska och vissa indiska populationer där associationen i stället är med HLADR 1, DR6 eller DRw10. Associationen är betingad av att vissa subtyper av dessa olika HLA-typer har strukturella likheter i en kort aminosyresekvens (epitop) i den tredje hypervariabla delen av beta1-kedjan. Det finns två RA-associerade varianter av denna aminosyresekvens, till vilken man tror att den artritogena peptiden binds inför förestående kontakt med en T-lymfocytreceptor, som känner igen HLA-molekyl-peptidkomplexet. Denna trimolekylära kontakt leder till att T-lymfocyten stimuleras medförande inflammation och vävnadsskada. Denna tänkbara mekanism kallas för "the shared epitope hypothesis". 90% av patienter med RA har en sådan epitop, som dock förekommer hos cirka 50% av normala (23).

Associationen är starkast med röntgenologiskt destruktiv RA. Dubbel uppsättning av RA-associerade epitoper tycks öka risken för svårare former av RA samt för RA med vaskulit eller Felty's syndrom (24).

Andra gener

Utöver generna för "shared epitopes" har man spekulerat över andra "RA-gener" såväl inom som utanför MHC. Sålunda studeras f.n. generna för TNFalfa, immunoglobuliner, prolactin, CRH och T-cellsreceptor med stort intresse (25).

Patogenes

Vävnadskadan vid RA har en komplex patogenes. Synoviten är den centrala lesionen. Synovialhinnan undergår dramatiska förändringar, blir hyperplastisk, infiltreras med T- och B-lymfocyter, makrofager och plasmaceller. Vaskulariseringen ökar, speciellt kapillärer och postkapillära venoler.

Den synoviala vävnaden gränsar mot brosket och bildar här den s.k. pannusvävnaden - en destruktiv vävnadsfront. Här sker angreppet på brosk och ben (som ofta först framträder i de s.k. "bare areas" i ledens kanter, där ben direkt gränsar mot synovialhinnan). Röntgen visualiserar detta genom de vid RA så typiska erosionerna (usurer).

Cytokiner som t.ex. TNFalfa och Il1beta, tillväxtfaktorer och proteaser frisätts, interagerar och bidrar till vävnadsskadan. Nya celler penetrerar från blodbanan med hjälp av adhesionsmolekyler till synovialhinnan varvid inflammationen underhålls.

En förhärskande teori (26,27) för patogenesen vid RA är att *initieringen* av sjukdomsprocessen är en av ett okänt antigen inducerad, T-lymfocytdriven immunreaktion. Antigenet kan då som ovan nämnts presenteras för T-lymfocytreceptorn som ett HLA-molekyl-peptid komplex. En annan tänkbar mekanism för initiering av vävnadsskadan är via s.k. superantigen. Superantigen, t.ex. vissa bakterietoxiner och virusantigen, kan stimulera T-lymfocytreceptorn direkt utan föregående "processing" i antigenpresenterande celler och utan kontakt med T-cellsreceptorns antigenkännande del (28).

En annan teori (27) är att det okända antigenet direkt stimulerar synovialcellerna till att utvecklas till aggressiva, infiltrerande celler, som uttrycker onkogener, secernerar proteaser och producerar cytokiner. Sjukdomens benägenhet att kronisera kan bero på många faktorer, t.ex. bristfällig apoptos (programmerad celledöd), persisterande antigen eller på utveckling av autoreaktivitet mot beståndsdelar i leden, t.ex. kollagen II och HSP.

En intressant hypotes är att det vid RA kan föreligga en neuroendokrin rubbning som kan stimulera och underhålla den inflammatoriska processen. Man har nämligen hos patienter med RA påvisat en defekt i hypotalamus-hypofysfunktionen medförande nedsatt insöndring av kortison (29). Eftersom kortison verkar nedreglerande på T-cellsinducerad inflammation kan kortisonbrist spela en roll såväl för initiering som perpetuering av den inflammatoriska processen.

Slutligen skall nämnas att vid RA förekommer en lång rad av autoantikroppar. Det finns dock i dag inga säkra belegg för att någon av dessa har patogenetisk betydelse. Emellertid har en del, t.ex. RF och AFA, diagnostisk och prognostisk relevans.

Prevention

Primär prevention av RA är i dag ej möjlig, men en i Sverige pågående ingående kartläggning av yrkes- och livsstilsfaktorer (EIRA- studien, Reumatologiska kliniken, KS, Stockholm) liksom av biokemiska eller andra riskfaktorer kan tänkas komma att ge bättre möjligheter i framtiden. Av intresse i sammanhanget är dock följande observationer:

- En fall-kontrollstudie gav vid handen att P- piller skyddar mot insjuknande i RA (30) men en sammanställning av data från olika studier fann att det nog snarast är så att P-piller endast uppskjuter insjuknandet så länge behandlingen pågår.
- Flera studier tyder på att rökning är en riskfaktor för att insjukna i RA (31,32). Denna uppfattning har konfirmerats i en populationsbaserad fall-kontrollstudie från England, den s.k. NOAR- studien, som täcker en befolkning på 400.000 individer (33). Vidare finns studier som visar att rökning medför risk för utveckling av svårare former av RA. Data från det sydsvenska RA- registret BARFOT visar vidare att rökning är betydligt vanligare bland RA- patienter än i svensk befolkningen (opublicerat). De praktiska konsekvenserna av denna information bör rimligen vara att rökavvänjning bör vara en integrerad del i RA- behandlingen.
- Gruvarbetare som andas in stendamm löper risk att utveckla RA med pneumoconios (Caplans syndrom). I övrigt finns ännu ingen kunskap om huruvida speciella yrken är förenade med ökad risk för RA.

- Till synes friska individer med förekomst av höga titrar för reumatoid faktor i blodet har i en studie visat sig löpa ökad risk att inom en femårsperiod insjukna i RA (34).

Sekundär prevention kretsar mest kring teorin att belastning aggraverar och underhåller aktiviteten i RA samt påskyndar destruktionsprocessen. Detta gäller framför allt fysisk ansträngning i yrkeslivet och i hemmet. Trots att begreppet *ledskydd* (35) bland reumatologer uppfattas som nära nog axiomatiskt är dokumentationen sparsam och man ser då och då att patienter med destruktiv sjukdom kan klara tämligen tunga arbetssituationer - lantbruk, byggnadsarbete m.m. I det enskilda fallet är det därför ofta svårt att "ordinera" optimal fysisk belastning och aktivitet. Vidare visar ett antal studier (t.ex. 36) att fysisk träning minskar smärta och förbättrar ledfunktionen utan tecken på ökad leddestruktion (se vidare i avsnittet om reumatologisk rehabilitering).

Patientundervisning (RA-skola) arbetar med sekundär prevention som mål. Ett antal studier visar att patientundervisning bl.a. ökar kunskapsnivån och förbättrar patientens förmåga att hantera sin smärta (se vidare en svensk avhandling i ämnet (37)).

Klinisk bild

Symtom och klinisk bild är i huvudsak uttryck för den inflammatoriska processen i lederna och dess omgivning och de konsekvenser inflammationen medför.

Den inflammatoriska processen vid RA kan utöver rörelseapparaten även engagera strukturer utanför denna. Inflammationen kan schematiskt ses som bestående av tre komponenter (38):

En dominerande synovial inflammation där processen startar i synovialhinnan och ger **synovit** (artrosynovit eller artrit kring ledytter och tenosynovit kring senor).

En extraartikulär inflammation som kan drabba ögon, hud eller inre organ. Den sjukdomsframkallande mekanismen kan vara **vaskulit**, **serosit** eller **amyloidos**.

En allmän inflammationskomponent med trötthet, viktnedgång, feber, anemi, akutfasreaktion och leuko-trombocytos.

Sjukdomsdebut

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

Två tredjedelar av patienterna insjuknar med inflammation i händernas och fötternas småleder, medan en tredjedel får sina första symtom från större leder (4) som armbåge, axel, höft eller knä. I stort sett alla besväras av stelhet i berörda leder, särskilt om morgonen. Efter mer eller mindre lång tid sker en utbredning av sjukdomen, oftast symmetriskt, med samtidigt engagemang av samma ledområde i båda kroppshalvor.

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

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

Förlopp

Den inflammatoriska processen vid RA medför smärta och funktionssvårigheter samt trötthet och nedsatt muskelkraft. Den har förmåga att angripa och förstöra omgivande brosk- och benvävnad, vilket i varierande grad och omfattning ger bestående leddeformiteter.

Sjukdomsförloppet vid RA kan vara mycket varierande (39) och är i det enskilda fallet svårt att förutse. I sällsynta fall kan sjukdomen efter kort tid klinga av och försvinna helt (spontanremission). I de flesta fall blir dock sjukdomen kronisk. I en del fall går sjukdomen i skov med omväxlande uppblossande av inflammationen och lugna skeden. I regel blir resultatet dock en långsam funktionsförsämring. I andra fall får man en snabbare och stadigt fortskridande, svårt destruktiv ledsjukdom. I den här gruppen ser man dessutom de flesta fall av allvarlig sjukdom, förenad med extraartikulärt engagemang.

RA är som tidigare framhållits en systemsjukdom och i princip kan vilket organ som helst engageras av sjukdomen. Här är några exempel på extraartikulära manifestationer (38):

- Subkutana noduli, som sannolikt beror på småkärlsvaskulit, förekommer hos cirka 20% av patienter med etablerad RA men ses mer sällan (<10%) vid sjukdomsdebuten.
- Hudförändringar förekommer inte sällan. Ibland ses små, bruna infarkter kring naglarna ("brownny spots"). Leukocytoklastisk vaskulit med purpura förekommer liksom vaskulitbetingade bensår.
- Felty's syndrom är benämningen på RA med splenomegali och leukopeni. Denna form har i princip alltid dubbel uppsättning av RA- associerade epitoper (24).
- Perikardit, pleurit och lungfibros.
- Sekundärt Sjögrens syndrom.
- Episklerit och sklerit. En reumatisk nodulus i skleran kan leda till skleromalaci och perforation.
- Sekundär amyloidos, speciellt njuramyloidos med risk för utveckling av njursvikt.
- Systemisk vaskulit eller "malign RA" är ett allvarligt tillstånd. Det debuterar ofta med fingertoppsinfarkter och/eller sensorimotorisk neuropati (mononeuritis multiplex) med risk för spridning till mesenteriala, koronara och cerebrala kärl. Mortaliteten var tidigare hög vid denna form av vaskulit. Tidig diagnos och adekvat terapi med kortikosteroider i högdos jämte alkylerande cytostatika har avsevärt förbättrat prognosen.

Prognos

Den inflammatoriska processen medför ofta långvarig smärta och nedsatt funktion av leder och omgivande strukturer som senor och muskler. Engagemang utanför rörelseapparaten kan ge upphov till organskador.

Inflammationen och dess konsekvenser påverkar helt naturligt den sjukes livssituation. Svårigheter att klara det dagliga livet följer ofta liksom arbetshinder och oförmåga att utöva fritidsaktiviteter. Sjukskrivningstalen är höga, många förlorar arbetsförmågan redan efter kort tids sjukdom (40), 50% inom ett år efter debuten (41) och 80% efter 20 års uppföljning (42) och frekvensen förtidspensionering är hög (43).

Som nämnts har man under senare år publicerat långtidsstudier av patienter som följts från sjukdomsdebuten i upp till 25 år (44,45). Resultaten av dessa studier tyder på att RA har en avsevärt sämre prognos än man tidigare känt till. Det är dock viktigt att påpeka att dessa långtidsdata är baserade på kliniska, ej populationsbaserade patientmaterial innebärande selektion av svårare fall. Det är vidare troligt att prognosen förbättrats under senare år, framför allt beroende på att dagens terapistrategier är betydligt mer aggressiva och inriktade på tidig behandling. Det är också möjligt att av RA under senare år tenderar att bli lindrigare. Trots detta är RA fortfarande en allvarlig sjukdom, som i många fall leder till svåra funktionshinder och nedsatta livsvillkor med behov av hjälp av annan person för att klara det dagliga livets aktiviteter.

Malignitet vid RA har studerats i ett flertal arbeten. En viss ökning av frekvensen lymfom har observerats medan incidensen av gastrointestinal cancer tycks vara lägre hos patienter med RA än hos andra.

Ett flertal studier visar

högre mortalitet för individer med RA jämfört med befolkningen i övrigt (46,47). Mortaliteten är större i kliniska material än i populationsbaserade, vilket antyder att mortalitetsökningen har samband med sjukdomens svårighetsgrad. Detta får stöd av olika studier som visar att ökad mortalitet är kopplad till sjukdomens utbredning samt grad av funktionshinder och leddestruktion (48). Den ökade dödligheten beror till övervägande del på kardiovaskulär sjukdom, därefter på infektioner (47).

Diagnostik/utredning

Diagnosen RA ställs på basen av sjukhistoria och fysikalisk undersökning med stöd av röntgen och vissa andra laboratorieundersökningar .

En fundamental förutsättning för diagnosen är att man i status kan påvisa **synoviter**, vars förekomst oftast signaleras av anamnesen men som måste identifieras av läkare. I avsaknad av otvetydig synovit är diagnosen RA vanskelig och praktiskt taget omöjlig att ställa.

En analys av synovitens lokalisation, utbredning och konsekvenser leder tillsammans med andra sjukdomsegenskaper till rätt diagnos.

Diagnostiska kriterier

Eftersom orsaken till RA inte är känd och eftersom det inte finns någon sjukdomsegenskap som har 100% sensitivitet *och* specificitet har man utarbetat och testat det diagnostiska värdet av olika konstellationer av symtom och undersökningsfynd. De kriterier som i dag allmänt tillämpas internationellt antogs 1987 av the American College of Rheumatology (ACR) (3). Dessa kriterier är framför allt avsedda för klassifikation av RA för epidemiologiskt och annat vetenskapligt bruk men har även ett värde i den individuella diagnostiken. De har i en aktuell studie visat sig jämfört med tidigare kriterier avgränsa en mer kliniskt relevant population (49). Kriterierna är följande:

ACR klassifikationskriterier för RA från 1987.

1. Morgonstelhet i engagerade leder under minst en timma.*
2. Artrit i tre eller flera definierade leder eller ledområden** samtidigt.*
3. Artrit i händernas leder.*
4. Symmetrisk artrit.*
5. Reumatoida noduli
6. Positivt reumatoidfaktortest.
7. Röntgenförändringar typiska för RA med periartikulär urkalkning, broskreduktion eller usurer.

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

** Av 14 definierade ledområden: proximala interfalangealeder, metakarpofalangealeder, handleder, armbågsleder, knäleder, fotleder, metatarsofalangealeder i höger respektive vänster kroppshalva.

Dessa kriterier har testats på patienter med etablerad RA och därvid befunnits ha hög diagnostisk sensitivitet och specificitet - dvs i närvaro av fyra eller fler av dessa kriterier rör det sig sällan om någon alternativ diagnos. Kriterierna speglar dock inte sjukdomsbilden lika bra i tidiga skeden, t.ex. vid sjukdomsdebut i en stor led vilket som nämnts förekommer hos så många som cirka 30% av patienterna. Det kan också förekomma specificitetsproblem, speciellt i sjukdomens inledningsskede. Infektionssjukdomar som parvovirus B19 och rubella kan manifesteras sig som en polyartrit och därmed ej utan svårighet skiljas från en begynnande RA. Andra inflammatoriska reumatiska sjukdomar som SLE, systemisk skleros m.fl. kan vid debuten simulera RA. Polymyalgia rheumatica kan vara svår att skilja från RA, som hos äldre kan debutera "polymyalgiskt". Vidare finns ett syndrom som för ett decennium sedan (50) avgränsades från RA men vars kliniska identitet fortfarande är osäker. Detta kallas R 3^S PE och är ett Reversibelt tillstånd, som mest drabbar medelålders män och som förlöper med Seronegativ, Symmetrisk Synovit och "Pitting Edema", framför allt i händerna.

Laboratorieprov, röntgenundersökning och diagnosen RA.

Med hänsyn till alla s.k. "reumaprov" som förekommer kan det förefalla märkligt att det finns så få laboriemarkörer för diagnosen RA.

Akutfasreaktanter som SR och CRP är av intresse för att påvisa och följa inflammation, men ger naturligtvis ingen upplysning om dess orsak.

Påvisande av reumatoid faktor (RF- test), en (auto)antikropp av IgG, IgM eller IgA klass riktad mot Fc- delen av IgG stöder en kliniskt grundad misstanke om RA. Reumatoid faktor kan påvisas med färbloodkroppstest, Elisa-test m.fl. Utfallet uttrycks ofta i internationella enheter

och referensvärden varierar mellan olika laboratorier. Det är viktigt att den analysmetod man använder är validerad och regelbundet kalibreras med hjälp av en internationell WHO- standard. Testet skall vara anpassat till gällande diagnoskriterier så att specificiteten mot normalpopulationen är cirka 95%. Specificiteten är dock betydligt lägre gentemot närliggande diagnoser som SLE, Sjögren syndrom m.fl.

Vid etablerad sjukdom är RF- testet positivt hos cirka 70-80%, mindre ofta vid tidig sjukdom. RF- testet visade sig således utfalla positivt hos 57 % av 577 patienter med nydebuterad (högst ett års sjukdom) RA (4).

Antikroppar mot filaggrin (AFA), påvisade med indirekt immunofluorescens eller immunoblotting-teknik, har i flera studier visat sig ha hög specificitet för diagnosen RA - >90% gentemot närliggande diagnoser (51). Sensitiviteten är cirka 30%, även vid tidig RA. AFA kan därför komma att bli ett värdefullt diagnostiskt redskap.

Som diskuterats i avsnittet om etiologi har de flesta patienter med RA enkel eller dubbel uppsättning av vissa RA- associerade epitoper. Påvisande av dessa epitoper har värde i bedömningen av sjukdomens svårighetsgrad och kan få betydelse för terapival (22).

Ett flertal studier visar att ett-två år efter debuten har cirka 30-40 % och efter två-tre år har cirka 60-70% av patienterna röntgenförändringar i händer och tår talande för ben-broskskada - broskreduktion och/eller erosioner. Vidare kan man med magnetkameraundersökning (MR) i många fall av tidig RA påvisa leddestruktion även vid normal röntgenbild och i vissa fall även i avsaknad av kliniska symtom i undersökt led (52). MR har dock ännu inte funnit sin plats i rutindiagnostiken. Skelettscintigrafi kan i vissa fall ge besked om inflammatorisk process föreligger eller ej men kan inte avgöra dess natur. Ultraljud har betydelse vid diagnostik av lokala problem som Bakercysta, artrit i höftled och axel mm.

Behandling

De övergripande målen för behandling bör beaktas ur olika perspektiv:

För *patientens* del är målen främst att bli av med smärta, förbättra sin ADL-, arbets- och fritidsfunktion (livskvalitet) och att kunna räkna med en normal livslängd.

Det *medicinska perspektivet* innebär målsättningen att bringa de inflammatoriska och destruktiva processerna under kontroll och att eliminera deras konsekvenser.

I *samhällsperspektivet* ser man som mål att minska handikapp i befolkningen, minska samhällskostnader och bedriva en kostnadseffektiv vård.

Analys före start av behandling

Probleminventering

För att optimalt kunna utnyttja tillgängliga behandlingsalternativ krävs en allsidig, integrerad analys av patientens medicinska, funktionella och sociala situation. Analysen bör ta speciell

hänsyn till de sjukdomsrelaterade problem som *patienten själv* upplever som betydelsefulla och som hon/han vill ha avhjälpna.

Målformulering och behandlingsprogram

Konkreta, realistiska och mätbara *mål* för behandlingen bör uppställas i samråd med patienten.

Sedan målen formulerats bör tänkbara *behandlingsalternativ* inventeras.

Därefter väljer man den *åtgärd* eller kombination av åtgärder (medicinsk, funktionell och/eller social) som bedöms ge störst effekt till minsta risktagande.

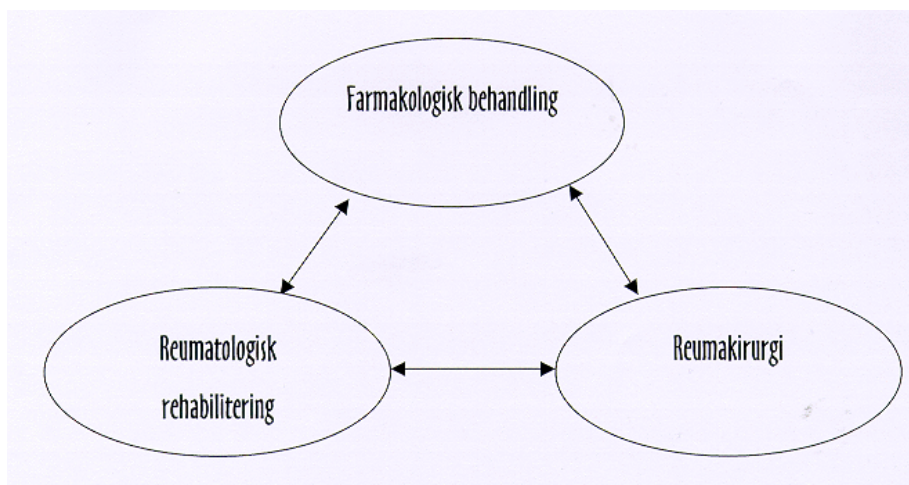
Behandlingsprogrammet, som bör vara tidsbegränsat, bör regelbundet och på ett strukturerat sätt utvärderas och fortlöpande uppdateras.

Reumateam

För att åstadkomma optimal vård krävs för majoriteten av patienter tillgång till ett reumateam bestående av läkare (reumatolog och reumaortoped), sjukgymnast, arbetsterapeut, kurator och sjuksköterska (53). Teamet kan vid behov utökas med andra specialister som dietist, fotterapeut, ortopedingenjör.

Behandlingens tre huvudområden

Farmakoterapi vid RA, adekvat genomförd och balanserad mot andra behandlingsalternativ är hörnstenen i behandlingsprogrammet. Farmakoterapi ger möjlighet att bringa sjukdomen under kontroll och öppna vägen för *rehabilitering* och *reumakirurgi* så att den inflammatoriska och destruktiva processens konsekvenser kan begränsas. Ännu finns dock inga medel som i ett längre tidsperspektiv kan ge fullständig tillbakagång av sjukdomen (remission) för flertalet patienter. I väntan på slutgiltiga möjligheter till definitiv och fullständig remission måste behandlingsprogrammet förbli multidisciplinärt med tillvaratagande av reumateamets alla möjligheter till smärtlindring och funktionsbevarande behandling. Den reumatologiska behandlingens tre huvudområden skall vara intimt integrerade se figur 1.



Figur 1

Farmakologisk behandling

Som nämnts är den reumatoida artritens etiologi fortfarande okänd, medan kunskapen om de patogenetiska mekanismerna successivt ökat. Denna nya teoretiska kunskap försöker man nu överföra till det kliniska planet i hopp om att åstadkomma en mer beständig kontroll av de mekanismer som orsakar inflammation och leddestruktion (54). Redan nu finns på olika håll i världen (55), även i Sverige, positiva erfarenheter av sådana s.k. biologiska medel, som i kliniska studier visat sig hämma inflammation i minst lika hög grad som konventionella, anti-reumatiska läkemedel. Vidare prövar man medel med förmodad specifik effekt på leddestruktion. Ännu har man dock inte tillgång till något enskilt medel, eller kombination av medel, som framkallar bestående remission i mer än ett begränsat antal fall. I väntan på en "drug of all choices" är man fortfarande i behov av ett antal alternativa medel att använda i olika kliniska situationer.

Farmakologisk behandling av RA sker framför allt med följande läkemedel som kan indelas i enbart inflammationsdämpande och smärtstillande medel samt sjukdomsmodifierande medel med effekter på centrala vävnadsskademekanismer:

Inflammationshämmande och smärtstillande medel

NSAID

- traditionella NSAID
- nyare NSAID, s.k. Cox2 selektiva medel

Analgetika

Sjukdomsmodifierande läkemedel

Kortikosteroider (glucocorticoider)

- systemiskt administrerade
- lokalt administrerade

LARM - (långsamverkande antireumatiska medel)

- auranofin(peroralt guld)
- azathioprin
- ciklosporin A
- D- penicillamin
- hydroxyklorokin/klorokin
- leflunomid
- methotrexat
- minocyklin
- natriumaurothiomalat(parenteralt guld)
- reumacon
- salazopyrin

Biologiska medel

- Etanercept (TNFalfa-hämmare)
- Infliximab (TNFalfa- hämmare)

Här följer några principiella synpunkter på läkemedelsbehandlingen. De enskilda preparaten kommer inte att närmare presenteras utan läsaren hänvisas till en aktuell publikation av ett workshop i Läkemedelsverkets regi, "Treatment of Rheumatoid Arthritis" (56), som även belyser läkemedelsbehandlingen av riskgrupper som gravida och äldre personer. Detta workshop innehåller dessutom ett kapitel om framtida behandlingsmöjligheter där man, förutom terapi riktad mot cytokiner och andra inflammatoriskt och destruktivt aktiva molekyler, diskuterar möjligheterna av autolog stamcellstransplantation och genterapi. Inom kort kommer dessutom Socialstyrelsen att utge "Nationella riktlinjer för reumatoid artrit", där läkemedelsbehandlings praktiska aspekter får sin belysning.

Evaluering inför val av terapi

Inför behandling bör sjukdomsprocessen evalueras på ett standardiserat sätt med hänsyn till följande sjukdomsaspekter:

- Bedömning av sjukdomsaktivitet (inflammationsgrad)
- Bedömning av sjukdomens destruktivitet (utbredning och grad av röntgenförändringar)
- Bedömning av ledfunktion (förekomst och utbredning av leddeformiteter m.m.)
- Bedömning av systemiska manifestationer och komorbiditet
- Bedömning av sjukdomens psykosociala konsekvenser

Under senare år har man i Europa och USA utvecklat utvärderingsinstrument som underlag för terapibeslut, uppföljning, och effektvärdering (57,58). Dessa s.k. "core sets" visar sinsemellan stor överensstämmelse och är inkluderade i svenska registerbaserade uppföljningsprogram (1,2). De basala uppföljningsvariablerna enligt det europeiska reumatologförbundet EULAR (European League against Rheumatism) är följande:

1. Antal svullna leder
2. Antal ömma leder
3. Ledsmärta
4. Patientens bedömning av sjukdomsaktiviteten
5. Läkarens bedömning av sjukdomsaktiviteten
6. Akutfas reaktion (sänka eller CRP)
7. Funktionsbedömning (ADL- förmåga enligt HAQ, health assessment questionnaire) (59)
8. Bedömning av destruktiviteten med röntgen (t.ex. genom beräkning av Larsen`s index) (60)

Med hjälp av denna typ av utvärderingsinstrument kan man skapa ett strukturerat underlag för den beslutsprocess som skall ligga till grund för val av terapi. Man får dessutom ett instrument för global utvärdering av stora patientmaterial. Sjukdomens intensitet, utbredning och konsekvenser har alltså tillmätts stort beslutsgrundande värde. Man har därmed övergivit den tidigare "behandlingspyramiden", som innebar att man rutinmässigt startade med de minst aktiva preparaten och sedan vid terapisivikt "arbetade" sig upp mot allt mer potenta droger i

toppen av pyramiden. I stället väljer man redan i tidigt sjukdomsskede, snarast efter diagnos, preparat på den nivå man finner nödvändig med hänsyn till den inflammatoriska processens grad och utbredning. För att inte förlora värdefull tid är det därför nödvändigt att *varje patient med misstänkt RA snarast remitteras till reumatolog för fastställande av diagnos och ställningstagande till farmakologisk behandling.*

Inflammationsdämpande/smärtstillande medel

NSAID

NSAID, salicylsyrederivat och modernare varianter, har i olika experimentella modeller visat sig ha antiinflammatoriska effekter som huvudsakligen beror på nedsatt prostaglandinproduktion till följd av hämning av det induktiva enzymet cyclooxygenas 2 (Cox2), medan biverkningarna, speciellt de från magtarmkanalen, tillskrivs en hämning av den konstitutiva isoformen cyclooxygenas 1 (Cox1). Tidigare NSAID hämmar båda formerna men man har nu utvecklat ett antal selektiva Cox2- hämmare, av vilka två har registrerats i Sverige, celecoxib och rofecoxib.

Med NSAID kan man förvänta sig en måttlig men kliniskt betydelsefull dämpning av patientens symtom, varvid framför allt smärta och stelhet minskar. Full antiinflammatorisk effekt uppnås vanligen först inom 1 -3 veckor medan den analgetiska effekten kommer snabbare och redan vid lägre dos än vad som krävs för en inflammatorisk effekt.

NSAID har otillräcklig effekt vid mer uttalad inflammation. Ej heller ses någon nämnvärd påverkan på akutfasreaktanter eller reumatoid faktor.

NSAID har dock en betydelsefull roll i behandlingen av RA och kan ge god smärtkontroll för såväl patienter med lindrig sjukdom som patienter under behandling med mer potenta medel.

Analgetika

Smärta är ett dominerande problem hos patienter med RA. Smärta vid RA kan ha varierande genes, nociceptiv till följd av inflammation eller destruktion, neurogen till följd av kompression av perifera nerver eller nervrötter. Kronisk generaliserad smärta i rörelseorganen är vanliga tillstånd i befolkningen, också hos patienter med RA. Smärta hos en patient med RA kräver en allsidig utredning och bör åtgärdas efter sin natur, intensitet och utbredning.

Förutom perifert verkande NSAID och paracetamol kan centralt verkande analgetika av olika potens vara aktuella. Antiepileptika kan användas vid neurogen smärta och antidepressiva och tricykliska antidepressiva vid kroniska smärtsyndrom.

Sjukdomsmodifierande läkemedel

Kortikosteroider

Systemisk behandling.

Kortikosteroider (glucocorticoider) har en dosberoende inflammationshämmande effekt såväl på lokala symtom som allmänsymtom och har använts sedan 1948 i behandlingen av RA. Trots att riskerna ständigt debatteras har *lågdosbehandling* (motsvarande Prednisolon i en dos av 10 mg dgl eller mindre) bibehållit en central roll i behandlingen av RA (61).

Lågdosbehandling används framför allt till patienter med aktiv persisterande RA, som påverkar allmäntillstånd och ledfunktion trots adekvat behandling med NSAID. Denna behandling ges under kortast möjliga tid i avvaktan på effekt av LARM samt vid terapivikt eller intolerans mot LARM. *Lågdosbehandling* kan också vara ett bra alternativ under graviditet och för äldre patienter, speciellt om NSAID är kontraindicerade.

Det finns dock förespråkare för en fortsatt återhållsam attityd (62). Man vet fortfarande inte om det finns något biverkningssäkert dosområde. Risken för osteoporos vid *lågdosbehandling* är svårvärderad och fortfarande otillräckligt utredd. Osteoporos hos patienter med RA är ofta multifaktoriell. Även den inflammatoriska reaktionen ger förlust av benvävnad och patienten har inte sällan ytterligare riskfaktorer som t.ex. rökning och immobilitet. Enligt en studie av patienter med aktiv RA (63) tycktes *lågdosbehandling* med kortison kunna begränsa den av inflammationen betingade förlusten av ben. Andra studier av patienter med aktiv RA har dock visat att doser på mellan 5 och 10 mg Prednisolon dagligen minskar bentätheten (t.ex. 64). Betydelsen härav för eventuell frakturrisik är svårbedömd. Ett par studier (t.ex. 65) tyder dock på en ökad frakturrisik bland kortisonbehandlade jämfört med icke kortisonbehandlade patienter med RA.

Det bör ingå i omhändertagandet av patienter med RA, oavsett om behandling med kortikosteroider förekommer eller ej

- att bedöma osteoporosrisken,
- att vidta lämplig profylax och
- att behandla etablerad osteoporos.

Behandling med kortikosteroider är vidare indicerad vid extraartikulära manifestationer, speciellt systemisk vaskulit. Doserna är då ofta betydligt högre än vid *lågdosbehandling*. I sådana situationer föredras ibland intravenös pulsbehandling med höga doser metylprednisolon.

Under senare år har studier publicerats som antyder att kortikosteroider utöver en inflammationsdämpande effekt även kan hämma den leddestruktiva processen. Argumenten härför är i princip följande:

- Patienter med RA kan ha en hypothalamisk dysfunktion, som innebär otillräckligt kortisonsvar på ökad produktion av inflammatoriska och leddestruktiva cytokiner (29). Behandling med kortikosteroider skulle då kunna tänkas motverka utvecklingen av leddestruktion.
- Kortikosteroider har visats hämma uttrycket av metalloproteaser, som medverkar i nedbrytningen av ben och brosk (66).
- 7,5 mg kortison dagligen (utöver LARM) under två år till patienter med tidig RA reducerade de röntgenologiska tecknen på ben eller broskskada med 50% jämfört med en kontrollgrupp som ej fick kortison (67).
- Två ytterligare studier, ännu endast publicerade i abstraktform (68,69) rapporterar att 5 resp 10 mg prednisolon dgl till patienter med RA kunde minska ben/broskdestruktionen redan efter ett år.

Även om dessa data är mycket intressanta bör man avvakta resultaten av ytterligare studier, främst en i Sverige pågående randomiserad studie, innan man tar ställning till om låga doser kortikosteroider under längre tid verkligen är ett effektivt och tillrådligt skydd mot

ben/broskdestruktion. Man bör också skapa sig en bättre bild än den man har i dag både av akut toxicitet och av biverkningsmönstret på längre sikt.

Lokal behandling

Injektion i leder, senskidor och kring senfästen av glukokortikoider med långvarig effekt är en effektiv metod för att åstadkomma en lokal inflammationsdämpning. Indikationerna är framför allt följande:

- Aktiv inflammation i led eller senskida
- Aktiv inflammation i bursor och *vissa* senfästen
- Karpaltunnelsyndrom på grund av tenosynovit

Injektion av kortikosteroider i leder, senskidor och kring senfästen är en etablerad, mycket betydelsefull behandlingsform som på rätt indikation och med rätt teknik ger klara terapeutiska vinster till mycket små risker (70).

LARM

De senare årens ökade kunskap om patogenesen vid RA antyder förekomsten av ett "terapeutiskt fönster", öppet endast under sjukdomens första månader eller år (71). Potent terapi bör därför övervägas redan i mycket tidiga sjukdomsskeden. En följd av detta är att den s.k. "behandlingspyramiden" allmänt har övergivits och ersatts av mer offensiva strategier, inklusive ett (monoterapi) eller flera (kombinationsterapi) LARM med eller utan samtidig behandling med kortikosteroider.

Patienturval

Behandling med potenta antireumatiska medel behöver ofta fortgå under många år. Alla förekommande LARM är potentiellt toxiska medel. Det är därför viktigt att man har en tillförlitlig beslutsgrund innan man startar sådan terapi. Läkarens sammanfattande bedömning av olika variabler speglade inflammationens intensitet och utbredning jämte förekommande tecken på ben eller broskskada är i dag huvudsakliga beslutsgrundande faktorer. Det finns ännu inga etablerade kriterier för när man i det enskilda fallet skall påbörja, ändra eller avsluta behandling med LARM. Det föreligger alltså ett stort behov av prognostiska markörer att tillämpa i den individuella terapisituationen och det arbetas en hel del på att finna användbara sådana. Här är några exempel på studier som pekar på några möjligheter:

- *Severitetsindices*. Under senare år har man försökt finna kombinationer av prediktorer med vilka man kan förutsäga förloppet i det enskilda fallet. Med kombinationen tidiga röntgenförändringar, förekomst av RA- associerad epitop, reumatoid faktor och hög sänka kunde man med cirka 80% säkerhet identifiera de patienter som efter tre års observation hade utvecklat mest leddestruktion (73).
- *MR*: Magnetkameraundersökning av knäleder på patienter med tidig RA avslöjade inflammation och begynnande leddestruktion i knäleder med normal slätröntgen (52), i flera fall även i symtomfria knäleder.
- *Broskmetaboliter i serum*: Tidigt uppträdande broskmatrixproteiner predikterade kommande destruktivitet (72).

- *Antikroppar mot filaggrin (AFA)*: AFA har 99% specificitet för diagnosen RA och AFA vid debuten har i ett par studier visats vara associerade med utveckling av svår RA efter ett till två års observation (51).

Effektbedömning

På senare tid har utvärderingen av terapistudier förbättrats genom att man bestämt sig för standardiserade kriterier för terapisvar. Man har därmed alltmer lämnat den konventionella metoden att studera skillnader mellan behandlings resp placebogrupper i fråga om utfall för olika studerade variabler. I stället definierar man terapisvar som "individuell respons" och "remission". För dessa finns internationellt accepterade kriterier. Resultaten anges vanligen som % responders resp % individer i remission och skillnader i frekvens mellan behandlingsgrupperna kan kalkyleras.

EULAR har utvecklat kriterier för respons (74) och remission (75) baserade på ett index, DAS (Disease Activity Score), sammansatt av antal svullna och antal ömma leder, patientens skattning av sjukdomsaktiviteten och sänkan. "Respons" är därvid definierat som en viss förändring av DAS i förhållande till DAS-värdet efter behandling. En patient anses vara i "remission" om DAS ligger under en viss nivå.

ACR har kriterier (76) baserade på den procentuella förändringen av de första sju variabler. För att t.ex. vara en "ACR20% responder" fordras **att** antal svullna och ömma leder minskat med minst 20% och **att** tre av de övriga fem variablerna minskat med minst lika mycket.

Denna utveckling av individuella respons- och remissionskriterier för kliniska studier kan komma att ge klinikern ett gott instrument för effektbedömning även i det enskilda patientfallet, vilket nyligen visats i en svensk observationsstudie av patienter med tidig RA (77).

Preparatval.

LARM används i dubbelt syfte. Ett är att försöka hejda ben-broskdestruktion. För de flesta av de LARM vi i dag använder har man med röntgen påvisat en mer eller mindre hög grad av uppbromsning av den leddestruktiva processen. Det finns dock inget medel som säkert stoppar progressen.

Det andra syftet är att dämpa den inflammatoriska processen så att smärta och funktionshinder lindras eller elimineras. Här har man rapporterat betydande framgång med de flesta tillgängliga LARM. Smärta och stelhet minskar, ledfunktionen förbättras och i vissa fall ses positiva effekter även på extraartikulära symtom. LARM har visats förbättra långtidsprognosen vad beträffar funktionshinder (78) och troligen förbättras också överlevnaden, vilket visats i studier av behandling med intramuskulärt guld (79) och methotrexat (80).

Det är svårt att mot bakgrund av tillgängliga studier bedöma effektskillnader mellan de olika preparaten.

En metaanalys omfattande de flesta vanliga LARM fann inga större skillnader i effekt mellan olika preparat (81). Det är dock en allmänt accepterad uppfattning bland de flesta reumatologer att methotrexat ("golden standard") är det preparat man vid hög sjukdomsaktivitet (såväl hos nyinsjuknade individer med RA som patienter med etablerad sjukdom) i första hand överväger medan salazopyrin och natriumaurothiomalat (parenteralt guld) kommer i andra hand.

Vid måttligt aktiv sjukdom kan även medel som auranofin (peroralt guld) och klorokinpreparat komma i fråga.

Azathioprin och D- penicillamin används allt mindre men försvarar fortfarande en plats i terapiarsenalen när förstahandspreparaten sviktar. CiclosporinA, som inhiberar T- cells-aktiviteten genom att blockera produktionen av olika cytokingener, har i flera studier visat klinisk effekt och även effekt på leddestruktion. Med hänsyn till påverkan på njurfunktion och blodtryck är dock preparatets effekt/biverkningsratio vid RA ännu oklar.

Positionen för nyare medel som Leflunomid, Minocyklin och Reumacon är också oklar.

Leflunomid är en pyrimidin de novo synteshämmare, som visat sig ha jämförbar effekt med flera etablerade LARM. I en ettårsstudie visade sig Leflunomid hämma leddestruktion i samma utsträckning som methotrexat.

Minocyklin är ett tetracyklinderivat som i experimentella studier visats sig vara en effektiv hämmare av leddestruktiva metalloproteaser. I kliniska studier (82) har minocyklin visat inflammationshämmande effekter överlägsna placebo medan effekt på leddestruktion ännu ej har påvisats.

Reumacon är ett podofyllotoxinpreparat - en vidareutveckling av Proresid, som sedan länge och i stor utsträckning använts på licens. Reumacon har i en studie (83) visat sig ha en med methotrexat nära nog jämbördig klinisk effekt vid RA och enligt preliminära data en med MTX likvärdig effekt på röntgenprogressionen efter två års behandling.

Ett stort problem med de flesta LARM är den stora utsättandefrekvensen. Flera studier visar att majoriteten av patienterna får sitt preparat utsatt redan inom två års behandling. Methotrexat är ett lysande undantag, vilket konfirmerats (84) i en långtidsstudie, som visade att mer än 50% av behandlade patienter stod kvar på methotrexat så lång tid som fem till sju år efter insättande. Detta är en väsentlig orsak till preparatets stora popularitet i dag.

Alkylerande cytostatika, slutligen, används endast på mycket strikta indikationer, i huvudsak vid systemisk vaskulit och som ultimum refuge vid svår terapieresistent artrit, varvid man eftersträvar korta behandlingstider, helst ej mer än 2-6 månader, varefter man övergår till mindre toxiska alternativ.

Behandlingsstrategier

- **Monoterapi**

LARM prövas i regel först som monoterapi, oftast med samtidig behandling med kortikosteroider i låg dos. I många fall tvingas man dock som ovan nämnts avbryta behandlingen på grund av terapivikt och/eller biverkningar. Detta leder då vanligen till att ett alternativt LARM insätts.

"Sågtandstrategien" (85) är ett försök att undgå onödig fördröjning med insättande av nytt LARM genom att man med hjälp av särskilda kriterier snabbt identifierar terapivikt och utan tidspillen byter till nytt LARM.

- **Kombinationsbehandling**

Under det senaste decenniet har man i stigande omfattning försökt få bättre effekt genom att kombinera två eller flera LARM. Ett sätt är att sätta in två eller flera preparat samtidigt (parallell strategi). Om aktuell monoterapi har ofullständig effekt kan man i stället addera ett nytt LARM ("add-on"-strategi). En tredje variant är att starta med ett flertal LARM samtidigt och sedan efter hand sätta ut de mer toxiska ("step-down"-strategi).

Många kombinationer har prövats men någon ideal har man ännu inte funnit. En metaanalys (86) i mitten av 90-talet kunde inte finna att någon prövad kombination var bättre än monoterapi. Man har dock på senare år presenterat studier som tyder på att kombinationsbehandling kan vara överlägsen monoterapi (87).

De flesta kombinationsstudier har utförts på patienter med etablerad sjukdom. Så t.ex. gav tillägg av Ciklosporin A vid ofullständig methotrexateffekt (88) en signifikant förbättring av flera kliniska variabler jämfört med fortsatt methotrexatbehandling plus placebo. En annan väl genomförd studiestudie visade att trippelbehandling med methotrexat, salazopyrin och hydroxyklorokin var bättre än såväl dubbelbehandling med hydroxyklorokin och salazopyrin som monoterapi med methotrexat (89).

Nyligen har man presenterat resultat av kombinationsstudier även vid tidig RA. En finsk forskargrupp (90) har i en tvåårsstudie av visat att kombinationen methotrexat, prednisolon och salazopyrin gav dubbelt så hög remissionsfrekvens som monoterapi med salazopyrin, 37 resp 18%. Som i alla andra terapistudier av RA iaktogs en progress av de röntgenologiska förändringarna, men denna var signifikant mindre uttalad i den grupp som fick kombinationsbehandling.

En aggressivare strategi är den s.k. "step-down-strategien", som i sin ursprungliga form (91) innebär att man tidigt i sjukdomsförloppet ger 10 mg prednisolon dagligen. Om tillfredsställande effekt ej nås inom en månad övergår man direkt till kombinationsbehandling med tre olika LARM samtidigt, varefter man - allteftersom man får kontroll över inflammationen - successivt "steps down", dvs sekventiellt sätter ut de mest toxiska preparaten för att slutligen ha kvar det minst toxiska alternativet (hydroxyklorokin), som sedan kan användas under längre tider. Denna modell har i modifierad form tillämpats i en kontrollerad studie (92), där man jämförde salazopyrin som monoterapi med kombinationen prednisolon i en initial dos av 60 mg per dag, salazopyrin och methotrexat. Resultaten visade att kombinationen var överlägsen både vad gäller klinisk effekt som effekt på röntgenprogression.

Dessa nya erfarenheter skänker nytt hopp om att nå fram till en effektiv kombinationsbehandling med vilken man kan uppnå inflammationskontroll för de patienter där monoterapi sviktar eller där man inte har anledning förvänta sig effekt av monoterapi.

Biverkningar

Biverkningsfrekvensen vid LARM-behandling är betydande. Med god kunskap om läkemedlen och rigida monitoringsystem kan dock frekvensen allvarliga biverkningar hållas nere och är enligt vissa studier snarast lägre än vid behandling med konventionella NSAID. Det amerikanska reumatologkollegiet, ACR, har nyligen utfärdat rekommendationer för kontroll-

regimer (93) och Svensk Reumatologisk förening arbetar också med utveckling av säkerhetsrutiner för LARM- behandling.

Refraktär RA

Definitionen för terapieresistent, refraktär RA är oklar. En aktuell studie (94) visar att redan efter tre behandlingsförsök med LARM är risken stor för att även ytterligare försök kommer att misslyckas och för att patienten under lång tid kommer att ha persisterande aktiv sjukdom, förenad med ökad risk för dåliga livsvillkor och förkortad livslängd. Det är därför av stor vikt att man i tid identifierar och behandlar patienter i risk att utveckla refraktär sjukdom.

Behandling av refraktär RA kan ske genom att optimera aktuell LARM- dos, lägga till kortikosteroider, övergå till kombinationsbehandling (se ovan) och i svåra fall överväga behandling med alkylerande cytostatika.

Biologiska medel

Modern forskningen kring patogenesen vid RA har på molekylär nivå kartlagt många av de processer som kan leda till inflammation och vävnadsskada. Härur har emanerat förutsättningar för utveckling av nya terapier, sk. biologiska medel (46).

Under de senaste åren har man prövat behandling med bl.a. interferon gamma, monoklonala antikroppar mot T- cellsantigen som CD 4 och CD5, mot interleukin 2R och mot adhesionsmolekyler som ICAM 1. Ännu har de goda resultat man erhållit i djurstudier och i kliniska okontrollerade undersökningar inte konfirmerats i randomiserade placebokontrollerade studier.

Framtidsmöjligheterna har däremot blivit dramatiskt bättre sedan man under senare år utvecklat och prövat cytokininhibitorer, framförallt hämmare av TNFalfa och IL1, som har en betydande roll för inflammation och leddestruktion. Här skall också nämnas något om proteashämning och oral toleransinduktion.

Blockad av TNF och IL1

Data från djurmodeller visar att TNFalfa, utöver en allmänt reglerande effekt på uttrycket av ett flertal cytokiner, har en effekt framför allt på inflammatoriska symptom, medan IL1 förefaller ha en betydande roll för utveckling av leddestruktion.

Hämning av TNFalfa sker i kliniken på två sätt, antingen via monoklonala antikroppar mot TNFalfa (infiximab) eller genom lösliga former av TNFalfa receptor bunden till humant immunoglobulin (etanercept). Båda varianterna har i kontrollerade studier visat sig ge en mycket god och snabb effekt på de inflammatoriska symtomen för upptill 80% av behandlade patienter. Effekten av infiximab har visat sig öka vid samtidig behandling med methotrexat. En hämmande effekt på leddestruktionen har nyligen påvisats för etanercept (95).

TNFalfa- hämmare kommer med all säkerhet att inta en framträdande plats i behandlingen men dess exakta position är beroende av utfallet av ytterligare studier av terapeutisk effekt i relation till befintliga preparat och i relation till dessa medels höga kostnad. Optimal dos och biverkningsmönster på lång sikt måste också klarläggas .

En naturligt förekommande receptorantagonist, IL1-Ra, hämmar effekten av IL1. Tillförsel av rekombinant IL1-Ra har prövats på patienter med RA och i en studie (96) fann man en signifikant hämning av leddestruktionen jämfört med placebo medan effekten på kliniska inflammationsparametrar var mer blygsam.

I detta intensiva forskningsfält pågår ytterligare ett flertal kliniska studier och resultaten av en kombinationsstudie med TNFalfa -hämmare och IL1- hämmare emottas med särskilt stort intresse.

Proteashämning:

Ett naturligt mål för biologisk behandling är att hämma de proteaser som ansvarar för brosk- och bennedbrytning. Förutom att detta i viss utsträckning kan ske indirekt via nedreglering av proinflammatoriska cytokiner (visat för TNFalfa) försöker man finna medel med direkt verkan på proteaser. I försök **in vitro** och i djurmodeller har man nått viss framgång med exogen tillförsel av inhibitorer (TIMP) och med stimulering av egenproduktionen av proteashämmare med retinoider (97).

Ett annat sätt kan vara att tillföra tetracykliner som i djurförsök har en dokumenterad proteashämmande effekt. Minocyklin kan, som ovan nämnts, tänkas vara ett sådant alternativ.

Oral toleransinduktion

I djurförsök har man visat att oral tillförsel av autoantigen undertrycker vissa T- cell-medierade autoimmuna sjukdomar. Vid RA tänker man sig att oralt tillfört kollagen II inducerar regulatoriska T- celler, som i den inflammerade leden aktiveras av lokalt förekommande kollagen med åtföljande sekretion av antiinflammatoriska cytokiner. Lösligt nativt kollagen typ II (från kyckling) har därför givits till patienter med RA. Resultaten av hittills publicerade studier har dock inte varit samstämmiga (98).

Reumakirurgi

Reumakirurgin har under de sista decennierna utvecklats till ett betydelsefullt behandlingsinstrument vid RA. Här skall ges en kort översikt av reumakirurgin. I övrigt hänvisas till en aktuell SBU- rapport i ämnet (43).

Bedömning av en reumatikers behov av kirurgisk behandling, samt fördelar, nackdelar och ordningsföljd av olika kirurgiska ingrepp görs bäst i en teamorganisation. Ett reumakirurgiskt team kan bestå av reumatolog, ortoped, handkirurg, sjukgymnast, arbetsterapeut och kurator.

Avsikten med kirurgi är att uppnå ett eller flera av behandlingsmålen: smärtlindring, funktionsförbättring och förebyggande av försämring (profylax). Patientens önskemål och motivation är viktiga faktorer i indikationsställningen. Kontraindikationer mot kirurgisk behandling kan vara ökad operationsrisk på grund av annan sjukdom eller skelettskörhet, liksom brist på motivation eller oralistiska förväntningar hos patienten.

Syftet med reumakirurgi är framför allt att minska smärta, men också att förebygga eller minska funktionsnedsättning. Smärtlindring medför som regel en funktionsvinst. Ibland är målet emellertid enbart att åstadkomma funktionsförbättring, framför allt när det gäller handens leder.

Det är framför allt sena manifestationer av kronisk inflammatorisk ledsjukdom med förstörelse av ledbrosk, ledkapslar och ligament åtföljt av ledsmärtor och med rörelseinskränkning, instabilitet och felställningar, som leder till kirurgisk behandling. Det är därför långtifrån alla patienter med RA som under sin livstid kommer att ha behov av reumakirurgiska åtgärder. Å andra sidan är det mycket vanligt att de patienter som kräver kirurgisk behandling också kommer att behöva ett flertal, och i vissa fall ett mycket stort antal operationer.

Anestesi på patienter med reumatisk sjukdom ställer många gånger krav på speciella åtgärder för skonsam hantering vid nackinstabilitet och vid käkledsengagemang med begränsad munöppningsförmåga. Speciell utrustning kan krävas och kompetens för intubering med fiberendoskop är ett absolut krav. Inflammation i struphuvudets småleder kan också hota fria andningsvägar och försvåra intubering. Det kan också föreligga behov av särskild avlastning under operationen på grund av felställda leder, dålig hud, nutritionsrubbingar etc.

Risken för permanenta felställningar (kontrakturer) kontraindicerar långvarigt sänkläge, liksom långvarig immobilisering av leder. De kirurgiska ingreppen måste därför planeras och utföras så, att tidig postoperativ rörelseträning är möjlig.

Allmänt gäller att resultaten av ledkirurgi på reumatiker skiljer sig både kliniskt och röntgenologiskt från de resultat som uppnås hos patienter med andra ledsjukdomar, dels på grund av reumatikernas begränsade krav på rörlighet och styrka och den begränsade belastning som rekonstruerade leder därmed utsättes för hos en patient med polyartikulär ledsjukdom, dels på grund av samtidigt engagemang av strukturer kring lederna (slemsäckar, senor och muskler).

Nedan följer en kort översikt över vad som kan åstadkommas med kirurgi och vilka resultat som kan förväntas inom de olika ledsystemen.

Halsrygg

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

Skuldra

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

Armbåge

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

Handled

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

Hand

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

Höftled

Höftledsartrit kan debutera när som helst under kroniskt inflammatoriska sjukdomars förlopp. Man kan förvänta sig goda resultat av cementerad höftprotes utförd med modern teknik. Reumatikerns ofta unga ålder vid operationstillfället innebär emellertid risk för slitage och lossning av protesen. Slitageproblemet kan troligen minskas genom användande av mindre och mer högkvalitativa proteshuvud. Infektionsproblemet kan kontrolleras med god kirurgisk teknik, antibiotikaproylax och behandling av potentiella infektionshärdar såsom fot- och bensår.

Knäled

Angrepp av RA är dubbelt så vanligt i knäleden som i höftleden. Synovektomi ger som regel god effekt på smärta, svullnad och rörlighet och kan med fördel göras artroskopiskt. Ytersättningsproteser tillsammans med moderna instrument och korrekt mjukdelshantering eliminerar nästan helt behovet av större kopplade protesor. Rehabiliteringen är som regel långdragen men okomplicerad. Artroplastik med trekammarprotes har mycket låg lossningsfrekvens och den totala kumulativa revisionsrisken är 10 procent efter 10 år. Knäproteser modifieras ofta, varför modeller som rapporterats med rimlig uppföljningstid sällan finns kvar på marknaden.

Fotled

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

Foten

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

Reumatologisk rehabilitering

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

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

Den reumatoida artritens konsekvenser

Enligt Världshälsoorganisationen kan konsekvenser av sjukdom klassificeras på tre nivåer: 'impairment', 'disability' och 'handicap'.

- RA förorsakar inflammation och/eller destruktion av rörelseapparaten som bl.a. ger smärta, nedsatt ledrörlighet, muskelfunktion och kondition ("*funktionssvikt*" eller "*impairment*").
- Av funktionssvikt följer svårigheter avseende t ex personlig vård, hushållsarbete och fritidsaktiviteter ("*aktivitetshinder*" eller "*disability*").
- Dessa aktivitetshinder påverkar i större eller mindre grad individens förmåga att klara sina normala roller i samhället, vilket ger upphov till "*personligt socialt handikapp*". Handikapp utgörs av olika svårigheter och brister, som patienten upplever i sin totala situation och som hon vill bli befriad från. Det kan röra sig om fysiskt beroende, inskränkningar i yrkesliv och fritidssysselsättningar, bristande möjligheter till social integration och försämrade ekonomi. Art och grad av handikapp färgas av många fakto-

rer som t.ex. sjukdomens art, utbredning och behandlingsbarhet, patientens ålder, kön, socialt nätverk, utbildning och yrke.

Mål för rehabiliteringsarbetet

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

Reumateam - en förutsättning för ett framgångsrikt rehabiliteringsarbete

Startpunkten för rehabiliteringsarbetet bör vara en strukturerad analys av de problem patienten själv uppger som viktiga och som han/hon vill ha hjälp att bli av med. Validerade instrument för sådan analys har föreslagits (99) och är under utveckling i Sverige (100).

En patient med RA kan drabbas av ett flertal psykiska och/eller fysiska handikapp, som tillsammans ger en komplex problematik, vars lösning kräver ett multidisciplinärt samarbete (101). Detta i sin tur medför att reumatologiskt rehabiliteringsarbete i görligaste mån bör processinriktas (102), dvs att arbetet struktureras i logiska sekvenser där de olika experterna i varje fas samordnar och sammanväger all relevant information till gemensamma ställningstaganden.

All erfarenhet talar för att ett reumatologiskt skolat team är bäst skickat att ta sig an denna uppgift (t.ex. 103). Denna uppfattning stöds av studier, som visar att behandling av reumatiker i team är överlägsen konventionell vård (t.ex. 104). Genom att organisera vården i fasta reumateam skapas förutsättningar såväl för optimalt utnyttjande av expertkunskapen som för utveckling av gemensamma synsätt, värderingar och mål. Detta ger i sin tur utrymme för delaktighet och trygghet i vården för patienten. Processen leder fram till en rehabplan innehållande mål, behandlingsåtgärder och tidsplan för strukturerad resultatuppföljning.

I reumateamet är sjukgymnast, arbetsterapeut och kurator nyckelpersoner i det konkreta rehabiliteringsarbetet. Sjuksköterskan är ofta teamets kontaktperson mot patienten och har en samordnande roll. Möjligheter bör finnas att alltefter enskilda patienters behov utvidga teamet med ytterligare experter som t.ex. foterapeut, ortopedingenjör/-tekniker eller psykolog.

Patientundervisning

En förutsättning för att patienten själv aktivt skall kunna delta i behandlingen av sin sjukdom är information om sjukdomen och dess konsekvenser. Denna bör lämnas av reumateamets medlemmar individuellt eller i grupp. Som antytts ovan har strukturerad undervisning av patientgrupper visat sig kunna påverka kunskap, beteende (träning, användande av hjälpmedel) samt minska smärta och nedstämdhet (37, 111). Tidigare farhågor att patienter tidigt i sjukdomsskeendet har svårt att ta till sig sådan information har visat sig vara felaktiga. I stället är det så att patienter med nydebuterad sjukdom har god nytta av gruppundervisning, varvid man dessutom får möjlighet att lära känna samtliga teammedlemmar och deras specifika kompetens.

Analys av funktionsproblem, smärta och sociala problem

Sjukgymnast och arbetsterapeut är experter på att analysera smärta och funktionsproblem. Funktionsanalys och bedömning av vidtagna behandlingsåtgärder bör förlöpa på ett strukturerat sätt.

rat sätt med användande av validerade instrument, som ger detaljerad beskrivning av funktionsstatus och utvecklingen över tid. Så t.ex. har förekomst av deformiteter tidigt i sjukdomsförloppet prognostisk betydelse och kan avslöjas med känsliga och valida test, t.ex. ett i södra Sverige utvecklat "performance" test - SOFI (105). Patientens ADL-förmåga följs ofta med HAQ - ett självadministrerat frågeformulär, som även i en svensk version visats ha hög reliabilitet och validitet (59). HAQ har i olika studier visat sig ge värdefull information om risken för utveckling av kliniskt betydelsefulla funktionshinder. Detta arbetssätt ger möjlighet att åstadkomma en adekvat bedömning av rehabiliteringsarbetets resultat.

Kuratorn gör en analys av patientens psykosociala situation. Kuratorn behärskar de sociala förhållanden och övriga livsvillkor under vilka patienten lever och har kunskap om samhällets åliggande och möjligheter att påverka och förbättra dessa.

Huvudsakliga problemområden för reumateamet

Smärta

Smärta är ett huvudsymtom vid RA och kan ha många orsaker. Att eliminera smärta är ett viktigt mål för ett lyckat rehabiliteringsarbete. En ingående analys av smärtans natur och orsaker (106) kan i svåra fall kräva medverkan av hela reumateamet. Kartläggning av bakomliggande psykosociala faktorer och utredning av smärtpåverkan vid olika typer av belastning är ofta indicerad.

Utöver farmakologisk smärtbehandling finns ett utbud av icke-farmakologiska behandlingsalternativ, bl.a. följande:

Sensorisk stimulering, som kan åstadkommas med massage, muskelarbete, TENS (transkutan elektrisk stimulering) och värme och kyla. Ännu saknas tillräckligt vetenskapligt underlag för att rätt bedöma underliggande teoriernas hållbarhet och rapporterade goda effekter av dessa behandlingar av smärta vid RA.

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

Smärta som förstärks och bibehålls av kognitiva och psykologiska processer kan reduceras genom behandling med *information och samtal*, såväl i samband med patientundervisning som individuellt med kurator.

Fysisk aktivitet och funktion

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

Sjukgymnasten har huvudansvaret för prevention och behandling av nedsatt fysisk aktivitet och funktionskapacitet.

Träning av rörlighet, muskelstyrka och kondition bör övervägas redan vid diagnostillfället. Kontrollerade studier har visat goda effekter av träning (36), även vid långvarig sjukdom med avancerad funktionsnedsättning (107). En fördel är om träningen till viss del kan ske i varmvattenbassäng.

Olika former av avspänningsterapier syftar till att lindra stress, smärtor och muskelspänning har alltmer börjat tillämpas på reumatiker men aktuella studier har givit varierande resultat (108), varför ytterligare studier emottas innan man säkert kan bedöma effekten av sådan behandling.

Manuell förmåga/handfunktion

Handfunktionen är ofta avsevärt nedsatt vid RA, vilket utgör ett av de största hindren för oberoende i dagliga aktiviteter. Nedsatt handfunktion kan bero på smärta, reducerad muskeltkraft, nervkompression och inaktivitet.

Rörelseträning, paraffinbad, ortosbehandling och tekniska hjälpmedel är viktiga delar i behandling av nedsatt handfunktion (109).

Arbetssterapeuten ansvarar vanligen för bedömning och behandling av problem från händerna.

Dagliga aktiviteter och fritid

Personlig vård, förflyttningar och hushållsarbete är exempel på dagliga aktiviteter som försvåras i samband med reumatoid artrit, speciellt i perioder av aktiv sjukdom och vid uttalad leddestruktion. Vidare tvingas många personer med RA att redan under det första sjukdomsåret överge sådana fritidsaktiviteter som är fysiskt krävande eller inbegriper finmotoriska rörelser (110).

Arbetssterapeut och sjukgymnast utför träning och utprovar hjälpmedel för att nå väldefinierade mål som t.ex. "kunna tvätta håret själv, klara sig ur och i bil", kunna spela fiol eller golf".

Yrkesliv och försörjning

Risken att bli utslagen ur arbetslivet är stor för personer med RA. Som nämnts ovan förlorar många arbetsförmågan, helt eller delvis, redan efter kort tids sjukdom och frekvensen förtidspensionering är hög (110). Ekonomiska konsekvenser med inkomstbortfall och merkostnader blir en naturlig följd av RA.

Reumateamet har som uppgift att initiera tidiga yrkesrehabiliterande åtgärder. Kuratorn hjälper patienten med information, stöd och råd i frågor kring socialförsäkring, försäkringskassa, samhällets möjligheter till service, bilstöd, färdtjänst mm.

Referenser

1. Lindblad, S, Bengtsson A, Nordmark B, Teleman A, Uddhammar A, Vestberg M. Vården av nydebuterad RA kan förbättras. *Läkartidningen* 1999;96:2493-6.
2. Svensson B et al. Bättre antireumatisk farmakoterapi vid RA - BARFOT. Ett multicentriskt utvecklingsprojekt. HSF- rapporter, Lunds Universitet, 1993 och 1995.
3. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
4. Petersson IF, Svensson B. Onset of RA: Frequent involvement of large joints. Abstract, XIV EULAR Congress, Glasgow, 1999.
5. van der Heijde D. Disease activity and outcome in RA. A methodological study. Akademisk avhandling, Nijmegen, 1991.
6. Linos A, Worthington JW, O'Fallon WM, Kurland LT. The epidemiology of RA in Rochester, Minnesota: A study of incidence, prevalence and mortality. et al. *Am J Epidemiol* 1980;111:87-98.
7. Chan KWA, Felson DT, Yood RA et al. Incidence of RA in Central Massachusetts. *Arthritis and Rheumatism* 1993;36:1691-96.
8. Symmons DPM, Barrett EM, Bankhead CR, Scott DGI, Silman AJ. The incidence of RA in the United Kingdom. Results from the Norfolk arthritis register. *Brit J Rheum* 1994;33:735-39.
9. Uhlig T, Kvien TK, Glennås A, Smedstad LM, Förre Ö. The incidence and severity of rheumatoid arthritis: Results from a County Register in Oslo, Norway. *J Rheumatol* 1998;25:1078-84.
10. Kaipiainen-Seppänen O, Aho K, Isomäki H, Laakso M. Incidence of rheumatoid arthritis in Finland during 1980-90. *Ann Rheum Dis* 1996;55:608-11.
11. Guillemin F, Briancon S, Klein JM, Sauleau E, Prouel J. Low incidence of RA in France. *Scand J Rheumatol* 1994;23:264-8.
12. Silman A. Has the incidence of RA declined in the UK? *Brit J Rheum* 1988;27:77-99.
13. Jacobsson LTH, Hansson RL, Knowler WC et al. Decreasing incidence and prevalence of RA in Pima Indians over a 25 year period. *Arthritis and Rheumatism*, 1994;37:1158-65.
14. Silman A och Hochberg MC. *Epidemiology of the rheumatic diseases*. Oxford University Press, 1993.
15. Simonsson M, Bergman S, Jacobsson L, Petersson IF, Svensson B. The prevalence of rheumatoid arthritis in Sweden. An epidemiological study. *Scand J Rheumatol* 1999;28:340-3.
16. Kvien TK, Glennås A, Knudsröd OG, Smedstad LM, Mowinckel P, Förre Ö. The prevalence and severity of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1997;27:123-40.
17. Power D, Codd M, Ivers L, Sant S, Barry M. Prevalence of RA in Dublin, Ireland: A population based survey. *Ir J Med Sc* 1999;168:197-200.
18. Lau E, Symmons D, Bankhead C, McGregor A, Donnan S, Silman A. Low prevalence of RA in the urbanized Chinese of Hongkong. *J Rheumatol* 1993;20:1133-7.
19. Wilder RL. Hypothesis for retroviral causation of RA. *Curr Op Rheumat* 1994;6:295-99.
20. Kremer JM. Clinical studies of omega-3 fatty acid supplementation in patients who have RA. *Rheum Dis Clin Clin North Am*. 1991;17:391-402.
21. Mangge H, Hermann J, Schauenstein K. Diet and rheumatoid arthritis - A review. *Scand J Rheumatol* 1999;28:201-9.

22. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, Silman AJ. Characterizing the quantitative genetic contribution to RA using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000;43:30-37.
23. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in RA. *Ann Int Med* 1992;117:801-06.
24. Goronzy JJ och Weyand CM. Vasculitis in RA. *Curr Op Rheum* 1994;290-94.
25. Goodacre JA, Brownlie CE, Ross DA. Bacterial superantigens in autoimmune arthritis. *Brit J Rheum* 1994;33:413-19.
26. Reveille JD. The genetic contribution to the pathogenesis of RA. *Curr Op Rheum* 1998;10:187-200.
27. Firestein GS. In "Rheumatology", Mosby Year Book, 1994;3.12.1-30.
28. Zvaifler N. In *Rheumatology in Europe 1995*; Suppl 2 151-167.
29. Chikanza IC, Petrou P, Kingsley G, Chrousos GP, Panayi GS. Defective hypothalamic response to immune and inflammatory stimuli in patients with RA. *Arthritis Rheum* 1992;35:1281-88.
30. Spector TD, Roman E, Silman AJ. The pill, parity and RA. *Arthritis Rheum* 1990;33:782-9.
31. Hernandez-Avila M, Liang HM, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B et al. Reproductive factors, smoking, and the risk for RA. *Epidemiology* 1990;1:285-91
32. Uhlig T, Hagen KB, Kvien TK. Current tobacco smoking, formal education and the risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:47-54.
33. Symmons C, Bankhead C, Harrison B, Brennan P, Barrett E, Scott D, Silman A. Blood transfusion, smoking and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1995-61.
34. Aho K, Heliövaara M, Maatela J, Tuomi T, Palosuo T. Rheumatoid factors antedating clinical RA. *J Rheumatol* 1991;18:1282-84
35. Brattström M. Joint Protection and rehab in chron rheum dis. Wolfe, London, 1987.
36. Ekdahl C. Muscle function in RA: Assessment and training. Akademisk avhandling, Lund 1989.
37. Lindroth Y. Development and evaluation of patient education in RA. Akademisk avhandling, Lund 1996.
38. Svensson B. *Inflammerade leder*. A Löfgren Offset AB, 1993.
39. Pincus T. In *Rheumatology in Europe 1995*; Suppl 2:179-184.
40. Eberhardt K, Larsson B-M and Nived K. Early rheumatoid arthritis. Some social, economic, and psychological aspects. *Scand J Rheumatol* 1993; 22: 119-123.
41. Bertilsson L, Petersson IF, Svensson B. Sjukskrivningsfrekvens hos patienter med tidig RA i Barfot- programmet. Abstrakt, Svenska Läkaresällskapets Riksstämma 1999.
42. Jäntti J, Aho K, Kaarela K, Kautianinen H. Work disability in an inception cohort of patients with seropositive RA: a 20 year study. *Rheumatology* 1999;38:1138-41.
43. *Reumatiska sjukdomar - kirurgisk behandling*. A report from SBU (The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care), 1998.
44. Reilly PA, Cosh JA, Maddison PJ, Silman AJ. Mortality and survival in RA: a 25 year prospective study of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 1990;49:363-9.
45. Scott DL, Symmons DPM, Coulton BL, Popert AJ. The long term outcome of treating RA: results after 20 years. et al. *Lancet* 1987;i:1108-11.
46. Gabriel SG, Crowson CS, O'Fallon WM. Mortality in rheumatoid arthritis: Have we made an impact in 4 decades? *J Rheumatol* 1999;26:2529-33.
47. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis&Rheum* 1994;37:481-494.

48. Pincus T, Callahan L F, Sale W G, Brooks A L, Payne L E, Vaughn W K. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthr Rheum* 1984; 27: 864-72.
49. Jacobsson LTH, Knowler WC, Pillemer S et al. A cross-sectional and longitudinal comparison of the Rome criteria for active RA and the ACR 1987 criteria for RA. *Arthritis&Rheum* 1994;37:1479-86.
50. Russell EB, Hunter JB, Pearson L, Mc Carty DJ. Remitting, seronegative symmetrical synovitis with pitting edema -13 additional cases. *J Rheumatol* 1990;17:633-39.
51. Sebbag Mireille, Simon Michel, Vincent Christian, Masson-Bessière Christine, Girbal Elisabeth, Durieux Jean-Jacques, and Serre Guy. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1995; 95: 2672-79.
52. Forslind K., Larsson E-M., Johansson Å., Svensson B. Detection of joint pathology by magnetic resonance imaging in patients with early rheumatoid arthritis. *British J Rheumatol* 1997;36: 683-88.
53. Ahlmén M. Overall health status in women with RA. A comparison between patients and a population. Effects and outcome predictors of multidisciplinary team outpatient care. Akademisk avhandling, Göteborg 1990.
54. Panayi GS. Targeting of cells involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999;38(suppl 2):8-10.
55. Breedveld FC. Future trends in the treatment of rheumatoid arthritis: cytokine targets. *Rheumatology* 1999;38(suppl 2):11-13.
56. Jacobsson L. In "Workshop - Treatment of RA". Läkemedelsverket 1999-3, ISSN 1101-7104.
57. Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al. The ACR core set of disease activity measures for RA clinical trials. The committee on outcome measures in RA clinical trials. *Arthritis&Rheum* 1993;36:729-40.
58. Scott DL, van Riel PL, van der Heijde D, Benke AS. Assessing disease activity in RA. *The Eular Handbook of Standard methods*, 1994.
59. Ekdahl C, Eberhardt K, Andersson I and Svensson B. Assessing Disability in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatol* 1988;17:263-271.
60. Larsen A, Dale K. Standardised radiographic evaluation of rheumatoid arthritis in therapeutic trials. In: Dumonde DC, Jasani JK, eds. *Recognition of anti-rheumatic drugs*. Lancaster MTP Press 1978:285.
61. Boers M. The case for corticosteroids in the treatment of early RA. Editorial. *Rheumatology* 1999;38:95-97.
62. Morrison E, Capell H. Corticosteroids in RA - the case against. Editorial. *Rheumatology* 1999;38:97-100.
63. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early RA. *The Lancet* 1994;344:23-26.
64. Buckley LM, Leib E, Cartularo KS, Vacek P, Cooper SM. Effects of low dose corticosteroids on bone mineral density of patients with RA. *J Rheumatol* 1995;22:1055-59.
65. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in RA: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994;96:115-23.
66. Pelletier J-P, Mineau F, Raynauld JP et al. Intra-articular injections with methylprednisolone acetate reduce osteoarthritic lesions in parallel with chondrocyte stromelysin synthesis in experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:414.

67. Kirwann J R and the Arthritis and Rheumatism Council Low dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in RA. *N Engl J Med* 1995;333:142-6.
68. van Everdingen AA, Jacobs J WG, van Reesma DR, Bijlsma J WJ. Abstract no 1204, American College of Rheumatology Annual Meeting, Boston, 1999.
69. Wassenberg S, Rau R, Zeidler H. Abstract no 1036, American College of Rheumatology Annual Meeting, Boston, 1999.
70. Dixon A och Grabor J. Local injection therapy in rheumatic diseases. EULAR Publishers, 1989.
71. Harris ED. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990;322:1277-89.
72. Forslind K., Eberhardt K., Jonson A., and Saxne T. Increased serum concentrations of cartilage oligomeric matrix protein. A prognostic marker in early rheumatoid arthritis. *British J Rheumatol* 1992; 31: 593-98.
73. Gough A, Fain J, Salmon M et al. Genetic typing of patients with inflammatory arthritis at presentation can be used to predict outcome. *Arthritis&Rheum* 1994;37:1166-70.
74. Van Gestel AM, Prevoo MLL, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PLCM. Development and validation of the EULAR response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:34-40.
75. Prevoo MLL, van Gestel AM, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Brit J Rheumatol* 1996;35:1101-1105.
76. Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727-735.
77. Svensson B, Schaufelberger C, Telemann A, Theander J. Remission and response to early treatment of RA assessed by the Disease Activity Score. Submitted to *Rheumatology*.
78. Fries JF, Williams CA, Morfeld D, Singh G, Sibley J. Reduction in long-term disability in patients with rheumatoid arthritis by disease-modifying antirheumatic drug-based treatment strategies. *Arthritis Rheum* 1996;39:616-622.
79. Lehtinen K, Isomäki H. Intramuscular gold therapy is associated with long survival in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:524-9.
80. Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe RA. *Arthritis Rheum* 2000;43:14-21.
81. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in RA. Results of two meta-analyses. *Arthritis&Rheum* 1990;33:1449-61.
82. O'Dell J, Paulsen G, Haire CE et al. Treatment of early seropositive RA with minocycline. *Arthritis Rheum* 1999;42:1691-95.
83. Lerndal T, Svensson B. A clinical study of CPH82 vs methotrexate in early RA. *Rheumatology*, in press.
84. Hawley DJ, Wolfe F. Are the results of controlled clinical trials and observational studies of second line therapy in RA valid and generalizable as measures of RA outcome: Analysis of 122 studies. *J Rheumatol* 1991;18(7):1008-14.
85. Fries JF. Re-evaluating the therapeutic approach to RA: the "sawtooth strategy". *J Rheumatol* 1990;17(suppl 22):12-15.

86. Felson DT et al. The efficacy and toxicity of combination therapy in RA. *Arthritis&Rheum* 1994;37:1987-91.
87. Combination disease- modifying antirheumatic drug therapy in rheumatoid arthritis. Guest editors: Pincus T, Breedveld FC, Emery P. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17 (Suppl18).
88. Tugwell P, Pincus T, Yocum D et al. Combination therapy with cyclosporin and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:137-41.
89. O'Dell J R ,Haire C, Erikson N et al. Treatment of RA with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287-91.
90. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M et all. Comparison of combination therapy with single drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *The Lancet* 1999;353:1568-1573.
91. Wilske KR och Healey LA. Remodelling the pyramid-A concept whose time has come. Editorial, *J Rheumatol* 1989;16:565-67.
92. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulfasalazine with sulfasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-18.
93. American College of Rheumatology ad hoc Committee on clinical guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in RA. *Arthritis Rheum* 1996;39:723-731.
94. Kroot EJ, van Gestel AM, van de Putte LB, van Riel PL. First step in defining patients with refractory RA: DMARD withdrawal. Abstract no 46, ACR Annual Meeting, Boston, 1999.
95. Finck B, Martin R, Fleischmann R, Moreland L, Schniff M, Bathon J. A phase III trial of etanercept vs methotrexate in early RA (Enbrel ERA trial). Abstract no 280, ACR Annual Meeting, Boston, 1999.
96. Bresnihan B, Alvaro-Garcia JM, Cobby M et al. Treatment of RA with recombinant human IL1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41:2196-204.
97. Moreland LW, Heck LW, Koopman WJ. Biologic agents for treating RA. Concepts and progress. Editorial, *Arthritis Rheum* 1997;40:397-409.
98. Kalden JR, Sieper J. Oral collagen in the treatment of RA.- Editorial, *Arthritis Rheum* 1998;41:191-194.
99. Berglund K. Patientupplevda behov som bas för sjukvårdsprocessen. *Socialmedicinsk tidskrift* 1979; 56: 333-37.
100. Berglund K, Svensson B, Ericsson A-C, Sahlberg D. Experienced Illness Problems scale (EIP-scale). Properties of an individualised domain-specific outcome measurement scale. (Manuskript).
101. Vliet Vlieland TPM, Hazes JMW. Efficacy of Multidisciplinary Team Care Programs in Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthr Rheum* 1997; 27: 110-22.
102. Att utveckla språk och system för beskrivning av processer i rehabiliteringsmedicin, *Socialstyrelsen*, 1999:02, ISSN 1403-3348.
103. Jacobsson L T H, Frithiof M, Olofsson Y, Runesson I, Strömbeck B, Wikström I. Evaluation of a Structured Multidisciplinary Day Care Program in Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatol* 1998; 27: 117-24.
104. Ahlmèn M, Sullivan M, Bjelle A. Team versus non-team outpatient care in rheumatoid arthritis. A comprehensive outcome evaluation including an overall health measure. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 471-7.
105. Eberhard KB, Svensson B, Moritz U. Functional assessment of early RA. *Brit J Rheum* 1988;27:364-71.

106. Nisell R, Arnér S, Hansson P, Lundeberg T, Németh G, Ekblom A, Peterson I. Smärtanalys vital vid reumatiska sjukdomar. Läkartidningen 1998;95:1130-9.
107. Nordemar R, Ekblom B, Zachrisson L, Lundqvist K. Physical training in rheumatoid arthritis: a controlled long-term study I. Scand J Rheumatol 1981;10:17-23.
108. Nordenskiöld U. Daily activities in women with rheumatoid arthritis. Akademisk avhandling, Göteborg 1996.
109. Lundgren S, Stenström CH, Muscle Relaxation Training and quality of life in RA. A randomised controlled clinical trial. Scand J Rheumatol 1999;28:47-53.;25:28-33.
110. Fex E, Larsson B-M, Nived K and Eberhardt K. Effect of rheumatoid arthritis on work status and social and leisure time activities in patients followed 8 years from onset. J Rheumatol 1998;25:44-50.
111. Holman HR, Lorig KR. Patient Education: Essential to good health care for patients with chronic arthritis. Editorial. Arthritis Rheum 1997;40:1371-1373

Dokumentinformation

Institution:	SOS, MARS
Titel:	Reumatoid artrit
Dokumentdatum:	2000-03-15
Publiceringsdatum (Internet):	2000-06-20
Version:	2.0
Publiceringshistorik:	Version 1.0 publ. 970602
Bibliografisk referens:	
Personlig huvudman/huvudexpert:	Björn Svensson Docent i reumatologi vid Lunds universitet Urban Rydholm (<i>har författat avsnittet om reumakirurgi</i>) Ortopediska kliniken Universitetssjukhuset 221 85 LUND
Dokumenttyp:	State of the Art
Diagnoskod enl Klassifikation av sjukdomar 1997:	M05, Reumatoid artrit, seropositiv; M05 M06, Reumatoid artrit, annan; M06
Åtgärdskod enl Klassifikation av kirurgiska åtgärder 1997:	NCF, Armbågsled, op på ledhinnor o ledytor; NCF NDF, Hand o fingerleder, op på ledhinnor o ledytor; NDF NDH, Hand o fingerleder, diverse op; NDH NDM, Hand o fingerleder, op på fascior,

	senskidor o bursor; NDM NFB, Höftled, primär ledprotesop; NFB NGB, Knäled, primär ledprotesop; NGB NGF, Knäled, op på ledhinnor o ledytor; NGF NHB, Fotled o fot, primär ledprotesop; NHB NHE, Fotled o fot, op på ledkapslar o ledband; NHE NHF, Fotled o fot, op på ledhinnor o ledytor; NHF NHG, Fotled o fot, excision, rekonstruktion o artrodes; NHG
ATC-kod:	