

Biologiske legemidler i behandling av tidlig revmatoid artritt (leddgikt)

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 9-2010

Systematisk kunnskapsoppsummering



 kunnskapssenteret

Bakgrunn: Revmatoid artritt (leddgikt) er en kronisk autoimmun sykdom som forårsaker betennelse i leddene. Sykdommen rammer 0,5 % til 1 % av den voksne befolkningen, og medfører store smerter og funksjonshemming. Direkte kostnader knyttet til behandling, samt indirekte kostnader knyttet til yrkesuførhet, er betydelige. Leddgikt behandles med en tverrfaglig tilnærming, hvor sykdomsmodifiserende legemidler (DMARDs) utgjør en viktig komponent. Det anbefalte førstevalget er et eller flere DMARDs. Ved fravær av behandlingseffekt kan et biologisk legemiddel legges til. • Hensikten med denne systematiske oversikten var å undersøke effekt og sikkerhet av biologiske legemidler sammenliknet med DMARDs hos pasienter med tidlig (≤ 3 år) leddgikt. Oppdragsgiver er Norsk Revmatikerforbund, som er opptatt av at leddgiktpasienter får god behandling tidlig i forløpet. **Metode:** Vi søkte systematisk etter litteratur i EMBASE, Medline (Ovid) og Cochrane Library. I tillegg gikk vi gjennom referanselister i relevante publikasjoner, søkte på relevante nettsider og kontaktet eksperter, berørte firmaer og Norsk Revmatikerforbund. To forskere vurderte sammendrag (fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Rapport: ISBN 978-82-8121-338-8 ISSN 1890-1298

nr 9–2010

||| kunnskapssenteret

(fortsettelsen fra forsiden)

og fulltekstpublikasjoner for inklusjon uavhengig av hverandre.

Resultat: Søkestrategien resulterte i 1560 unike referanser som vi vurderte sammendragene til. Av 144 mulig relevante fulltekstpublikasjoner inkluderte vi 15. De inkluderte publikasjonene omfattet 12 studier som undersøkte effekt og sikkerhet av henholdsvis infliximab, adalimumab, etanercept og abatacept hos leddgiktspasienter med mindre enn 3 års sykdomsvarighet. **Konklusjon:** Metaanalysene antydte følgende hovedfunn for bruk av biologiske legemidler i kombinasjon med DMARDs: • flere pasienter med foreløpig tilbakegang av sykdomssymptom • verken flere eller færre alvorlige uønskete hendelser • flere pasienter som oppnår 50 % bedring • bedre fysisk funksjon • mindre leddødeleggelse • Metodiske svakheter i de inkluderte studiene gjør at samtlige resultater inneholder en viss grad av usikkerhet.

Tittel	Biologiske legemidler i behandling av tidlig revmatoid artritt (leddgikt)
English title	Biologics for early rheumatoid arthritis
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>
Forfattere	Hege Kornør, <i>seniorforsker (prosjektleder)</i> Emily Burger, <i>student</i> Ingrid Harboe, <i>bibliotekar</i> Marianne Klemp, <i>forskningsleder</i>
ISBN	978-82-8121-338-8
ISSN	1890-1298
Rapportnr	9 - 2010
Prosjektnummer	548
Rapporttype	Systematisk kunnskapsoversikt
Antall sider	96
Oppdragsgiver	Norsk Revmatikerforbund
Nøkkelord	kunnskapsoppsummering, kunnskapssenteret, kunnskapssenter, biologiske legemidler, revmatoid artritt, leddgikt
Sitering	Kornør H, Burger E, Harboe I, Klemp M. Biologiske legemidler i behandling av tidlig revmatoid artritt (leddgikt). Rapport fra Kunnskapssenteret nr 9-2010. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2010.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret vil takke Tore K. Kvien og Bjørn-Yngvar Nordvåg for å ha bidratt med sin ekspertise i dette prosjektet. Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, april 2010

Hovedfunn

Revmatoid artritt (leddgikt) er en kronisk autoimmun sykdom som forårsaker betennelse i leddene. Sykdommen rammer 0,5 % til 1 % av den voksne befolkningen, og medfører store smerter og funksjonshemming. Direkte kostnader knyttet til behandling, samt indirekte kostnader knyttet til yrkesuførhet, er betydelige. Leddgikt behandles med en tverrfaglig tilnærming, hvor sykdomsmodifiserende legemidler (DMARDs) utgjør en viktig komponent. Det anbefalte førstevalget er et eller flere DMARDs. Ved fravær av behandlingseffekt kan et biologisk legemiddel legges til.

Biologiske legemidler er et relativt nytt behandlingsalternativ med dokumentert effekt på etablert leddgikt. De biologiske legemidlene medfører imidlertid en risiko for resistensutvikling, og er svært kostbare.

Hensikten med denne systematiske oversikten var å undersøke effekt og sikkerhet av biologiske legemidler sammenliknet med DMARDs hos pasienter med tidlig (≤ 3 år) leddgikt. Oppdragsgiver er Norsk Revmatikerforbund, som er opptatt av at leddgiktpasienter får god behandling tidlig i forløpet.

Vi inkluderte til sammen 12 randomiserte kontrollerte studier som undersøkte effekten av de biologiske legemidlene infliximab, adalimumab, etanercept og abatacept. Metaanalysene antydte følgende hovedfunn for bruk av biologiske legemidler i kombinasjon med DMARDs:

- flere pasienter med foreløpig tilbakegang av sykdomssymptom
- verken flere eller færre alvorlige uønskete hendelser
- flere pasienter som oppnår 50 % bedring
- bedre fysisk funksjon
- mindre leddødeleggelse

Metodiske svakheter i de inkluderte studiene gjør at samtlige resultater inneholder en viss grad av usikkerhet.

Biologiske legemidler i behandling av tidlig revmatoid artritt (leddgikt)

Hva slags rapport er dette?

Systematisk kunnskaps-oversikt

En systematisk kunnskapsoversikt er resultatet av å innhente, kritisk vurdere og sammenfatte relevante forskningsresultater ved hjelp av forhåndsdefinerte og eksplisitte metoder.

Hva er inkludert?

- Vi inkluderte til sammen 12 randomiserte kontrollerte studier som undersøkte effekten av de biologiske legemidlene infliximab, adalimumab, etanercept og abatacept.

Hva er ikke inkludert?

- Studier som ikke oppfylte inkluderingskravene.

Hvem står bak denne rapporten?

Kunnskapsenteret på oppdrag fra Norsk Revmatikerforbund.

Når ble den laget?

Søk etter studier ble avsluttet september 2009.

Sammendrag

BAKGRUNN

Revmatoid artritt (leddgikt) er en kronisk autoimmun sykdom som forårsaker betennelse i leddene. Sykdommen rammer 0,5 % til 1 % av den voksne befolkningen i Norge. Flere kvinner enn menn blir syke, og forekomsten øker med alderen. Leddgikt medfører ømme, hovne og stive ledd. Andre organer kan også rammes. De fleste leddgiktpasienter opplever redusert funksjonsevne og yrkesuførhet.

Leddgikt behandles med en tverrfaglig tilnærming som omfatter medikamentell behandling, kirurgi, fysioterapi, ergoterapi og undervisning. I den medikamentelle behandlingen utgjør sykdomsmodifiserende legemidler (DMARDs) en viktig komponent. Tidlig introduksjon av DMARDs gir større helsemessige gevinster enn å utsette behandling. Biologiske legemidler er et relativt nytt behandlingsalternativ med dokumentert effekt på etablert leddgikt. De biologiske legemidlene medfører imidlertid en risiko for resistensutvikling, og er svært kostbare. Både i Norge og internasjonalt anbefaler revmatologer og helsemyndigheter å prøve et eller flere DMARDs før et biologisk legemiddel legges til hvis ønsket effekt uteblir.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i februar 2009 en bestilling fra Norsk Revmatikerforbund om å oppsummere tilgjengelig forskning om effekter og utarbeide en økonomisk evaluering av tidlig intervensjon ved revmatiske sykdommer. På grunnlag av bestillingens bredde har vi i samarbeid med bestiller valgt å avgrense dette delprosjektet til å undersøke kliniske effekter ved bruk av biologiske legemidler i behandlingen av tidlig leddgikt.

Hensikten med denne systematiske oversikten var å undersøke effekt og sikkerhet av biologiske legemidler sammenliknet med DMARDs hos personer med leddgikt i mindre enn tre år.

METODE

Vi søkte systematisk etter litteratur i EMBASE, Medline (Ovid) og Cochrane Library. I tillegg gikk vi gjennom referanselister i relevante publikasjoner, søkte på relevante nettsider og kontaktet eksperter, berørte firmaer og Norsk Revmatikerforbund.

To forskere vurderte sammendrag og fulltekstpublikasjoner for inklusjon uavhengig av hverandre. Vi inkluderte randomiserte kontrollerte studier (RCTer) som undersøkte effekt og sikkerhet av biologiske legemidler (etanercept, infliximab, adalimumab, rituximab, tocilizumab, anakinra eller abatacept) alene eller i kombinasjon med DMARDs hos personer med leddgikt av maksimum tre års varighet. Kontrollbetingelsen skulle være DMARDs, og inkluderte utfall var sykdomsprogresjon, livskvalitet, arbeidsførhet, funksjonsnivå og sikkerhet. Vi inkluderte publikasjoner på alle språk, forutsatt at sammendraget var på engelsk eller et av de skandinaviske språkene.

De inkluderte studiene ble kritisk vurdert før vi hentet ut relevante data, som vi satt sammen i metaanalyser der det var mulig og hensiktsmessig. Vi vurderte også kvaliteten på den samlede dokumentasjonen for hvert enkelt utfall. Den endelige rapporten foreligger etter intern og ekstern fagfelle vurdering.

RESULTAT

Søkestrategien resulterte i 1560 unike referanser som vi vurderte sammendragene til. Av 144 mulig relevante fulltekstpublikasjoner inkluderte vi 15. De inkluderte publikasjonene omfattet 12 studier som undersøkte effekt og sikkerhet av henholdsvis infliximab, adalimumab, etanercept og abatacept hos leddgiktspasienter med mindre enn 3 års sykdomsvarighet. Alle studier bortsett fra én kombinerte det biologiske legemiddelet med DMARDen metotreksat, og metotreksat var kontrollbetingelse i samtlige studier. Vi vurderte risikoen for skjevheter som lav for alle utfall i fire av studiene, som uklar i fem studier, som uklar for noen utfall og høy for noen utfall i to studier, og som høy for samtlige utfall i én studie.

Vi fant dokumentasjon av lav kvalitet på at biologiske legemidler i kombinasjon med metotreksat (MTX) gir flere pasienter i remisjon etter ett år enn MTX alene (RR 1,78 [1,55 – 2,03]). Dokumentasjon av middels og svært lav kvalitet viste ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene i forekomst av henholdsvis bivirkninger (RR 0,99 [0,91 – 1,07]) og alvorlige uønskete hendelser (RR 1,08 [0,84 – 1,39]). Flere pasienter som fikk kombinasjonen biologiske legemidler/MTX oppnådde 50 % bedring (RR 1,44 [1,30 – 1,60], middels kvalitet), og pasientgruppa hadde større økning i fysisk funksjon (MD -0,28 [-0,35 - -0,20], middels kvalitet) og mindre økning i leddødeleggelse (MD -4,13 [-5,22 - -3,04], høy kvalitet).

De fleste resultatene for de enkelte legemidlene hadde svake dokumentasjonsgrunnlag, med unntak av disse: mindre økning i sykdomsaktivitet med infliximab/MTX mindre økning i leddødeleggelse med infliximab/MTX og med etanercept/MTX, og verken større eller mindre forekomst av bivirkninger med infliximab/MTX og med etanercept/MTX.

DISKUSJON

Metodiske svakheter i de inkluderte studiene gjør at de fleste resultatene inneholder en viss grad av usikkerhet. Enkelte utfall hadde dog høy dokumentasjonskvalitet. Dessuten var resultatene i samsvar med resultater fra metaanalyser av effekter og sikkerhet av biologiske legemidler hos pasienter med etablert sykdom. Dette støtter opp om vår tillit til effektestimaterne.

Vårt hovedutfall, remisjon, ble bare rapportert i fem av de inkluderte studiene. Effektestimaterne hadde lav dokumentasjonskvalitet, men var både statistisk og klinisk signifikant.

Våre observasjoner om nokså lik risiko for bivirkninger og alvorlige uønskede hendelser om man velger biologiske legemidler eller DMARDs, finner både støtte hos og er i strid med tidligere forskning. Det kan se ut som spørsmålet om sikkerhet ved bruk av biologiske legemidler fortsatt er uavklart.

Vi har trolig brukt en ganske bred definisjon av tidlig leddgikt, slik at vi har inkludert pasienter med etablert sykdom. ACR og EULAR har utarbeidet nye klassifiseringskriterier for leddgikt, som publiseres i løpet av kort tid. Med de nye kriteriene vil trolig leddgikt kunne identifiseres tidligere enn før.

Vår systematiske oversikt har ikke sammenliknet biologiske legemidler med hverandre. Vi kan derfor ikke bidra til beslutninger om valg av legemiddel.

Vi har heller ikke kunnet svare på det viktige spørsmålet om hvilke pasienter som med størst sannsynlighet vil respondere med remisjon på tidlig intervensjon med biologiske legemidler.

KONKLUSJON

Denne systematiske oversikten har vist at biologiske legemidler muligens gir nesten 80 % større sannsynlighet for å oppnå remisjon sammenliknet med DMARDs. I absolute tall svarer dette til at 45 % og 25 % av pasientene oppnår remisjon ved bruk av henholdsvis biologiske legemidler i kombinasjon med DMARDs og DMARDs alene. Det er fortsatt usikkert hvorvidt biologiske legemidler er forbundet med økt risiko for skadevirkninger. Sammenliknet med DMARDs vil bruk av biologiske legemidler begrense leddødeleggelse i løpet av det første behandlingsåret, men en klinisk betydning av dette funnet forutsetter at forskjellen i effekt vedvarer over år. Samtlige utfall går i favør av biologiske legemidler, men metodiske svakheter medfører en viss grad av usikkerhet.

Framtidig forskning bør fokusere på enda tidligere leddgikt, og kanskje bare inkludere personer som er nydiagnostiserte med de nye ACR-/EULAR-kriteriene. Videre er en viktig framtidig forskningsoppgave å identifisere subgrupper av tidlig leddgiktpasienter som ville respondere med remisjon på biologiske legemidler som førstevalg. *Head-to-head*-studier som undersøker den relative effekten av de forskjellige biologiske legemidlene er også et aktuelt forskningsbehov.

Innhold

HOVEDFUNN	2
SAMMENDRAG	3
INNHold	7
FORORD	8
ORDLISTE	9
PROBLEMSTILLING	11
INNLEDNING	12
METODE	18
RESULTATER	21
DISKUSJON	43
KONKLUSJON	47
REFERANSER	48
VEDLEGG 1	53
Søkestrategi	
VEDLEGG 2	57
Ekskluderte studier	
VEDLEGG 3	68
Relevante utfall i inkluderte studier	
VEDLEGG 4	72
Risk of bias tables	
VEDLEGG 5	84
Forest plots	
KEY MESSAGES (IN ENGLISH)	93
EXECUTIVE SUMMARY (IN ENGLISH)	94

Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i februar 2009 en bestilling fra Norsk revmatikerforbund som gikk ut på å oppsummere tilgjengelig forskning om effekter og utarbeide en økonomisk evaluering av tidlig intervensjon ved revmatiske sykdommer. På grunnlag av bestillingens bredde har vi i samarbeid med bestiller valgt å avgrense prosjektet til å undersøke kliniske effekter og kostnadseffektivitet ved bruk av biologiske legemidler i behandlingen av tidlig (inntil 3 års varighet) revmatoid artritt (leddgikt). Denne rapporten er en systematisk oversikt av kliniske effekter og sikkerhet. Den økonomiske evalueringen utgjør en egen rapport.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Prosjektleder: seniorforsker Hege Kornør, Kunnskapssenteret
- Student Emily Burger, Institutt for helseledelse og helseøkonomi, Universitetet i Oslo
- Bibliotekar Ingrid Harboe, Kunnskapssenteret
- Forskningsleder Marianne Klemp, Kunnskapssenteret

Takk til Kunnskapssenterets Helene Arentz-Hansen og Kjetil Gundro Brurberg for intern fagfelleevaluering, og til Kristin Kamilla Linnestad for hjelp til redigering av manuskriptet.

Denne rapporten er ment å hjelpe beslutningstakere i helsetjenesten til å fatte velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenestene. I møtet med den enkelte pasient må forskningsbasert dokumentasjon ses i sammenheng med andre relevante forhold, pasientenes behov og egne kliniske erfaringer.

Gro Jamtvedt
Avdelingsdirektør

Marianne Klemp
Forskningsleder

Hege Kornør
Prosjektleder

Ordliste

Akronym	Betegnelse	Forklaring
ACR	American College of Rheumatology	
ARA	American Rheumatism Association	
CI	Confidence interval	Se under KI
CRP	C- reaktivt protein	
DAS	Disease Activity Score	Skåringssystem for sykdomsaktivitet
DMARDs	Sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (disease modifying anti-rheumatic drugs)	
EULAR	European League Against Rheumatism	
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation	Verktøy til vurdering av i hvilken grad man kan stole på forskningsresultater
HAQ	Health Assessment Questionnaire	Måleinstrument for fysisk funksjon
HTA	Health technology assessment	Metodevurdering
Hcq	Hydroksyklorokin	Sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel
iv	Intravenøs	Brukes om injeksjon som settes direkte i vene slik at injisert substans går rett inn i blodstrømmen
IL-1	Interleukin-1	Cytokin som aktiverer inflammasjon i kroppen gjennom forskjellige mekanismer
IL-6	Interleukin-6	Cytokin som aktiverer inflammasjon i kroppen gjennom forskjellige mekanismer
KI	Konfidensintervall	Feilmarginen rundt et resultat som uttrykker usikkerhet pga av tilfeldige variasjoner. Med en viss sikkerhet (ofte 95 %) rommer intervallet den sanne verdi i populasjon.
MD	Gjennomsnittsdifferanse (mean difference)	Effektestimant som uttrykker gjennomsnittsforskjellen mellom gjennomsnittsverdiene for intervensjons- og kontrollgrupper, vektet med hensyn på variasjon og utvalgsstørrelse. Brukes når studiene i en metaanalyse bruker samme målemetode for utfallet, eller når det bare er én studie som rapporterer utfallet.
MR	Magnetresonans	Diagnostisk billedteknikk
MTX	Metotreksat (methotrexate)	Sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel
NSAIDs	Ikke-steroid antiinflammatoriske midler (non-steroidal anti-inflammatory drugs)	
RCT	Randomisert kontrollert studie (randomised controlled trial)	Studiedesign hvor deltakerne er randomisert (tilfeldig fordelt) til intervensjons- og kontrollgruppe. Resultatene blir vurdert ved å sammenlikne utfall i intervensjonsgruppen og kontrollgruppen.
RA	Revmatoid artritt (rheumatoid arthritis)	Leddgikt
RAQoL	Rheumatoid Arthritis Quality of Life	Spørreskjema som registrerer leddgiktrelatert livskvalitet.

Akronym	Betegnelse	Forklaring
RR	Relativ risiko (relative risk)	Sannsynligheten for at et utfall (f.eks. død) skjer i en intervensjonsgruppe dividert med sannsynligheten for det samme utfallet i en kontrollgruppe.
sc	Subkutan	Brukes om injeksjon som settes i underhuden
SD	Standardavvik (standard deviation)	Mål for spredningen av verdier i et datasætt
SEM	Standardfeil (standard error of mean)	Vanlig måte å angi feilmarginen til et estimat på.
SF-36	Short-Form (36) Health Survey	Spørreskjema som registrerer helserelatert livskvalitet
SMD	Standardisert gjennomsnittsdifferanse (standardised mean difference)	Effektestimat som uttrykker gjennomsnittsforskjellen mellom gjennomsnittsverdiene for intervensjons- og kontrollgrupper i en metaanalyse når studiene bruker forskjellige målemetoder for utfallet.
SR	Senkningsreaksjon	Den tid det tar for røde blodceller å synke til bunnen av prøveglasset
SSA	Sulfasalazin	Sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel
TNF-α	Tumornekrosefaktor alfa	Cytokin som aktiverer inflammasjon i kroppen gjennom forskjellige mekanismer
VAS	Visual analogue score	Visuell analog skala som brukes til å måle bl.a. smerte
vdH-S	van der Heijde-modifisert Sharp	Skåringssystem for røntgenbildeavlesninger
WIS	Work Instability Scale	Arbeidsrelatert skåringssystem

Problemstilling

Hensikten med denne systematiske oversikten var å undersøke effekten av biologiske legemidler sammenliknet med konvensjonelle legemidler på sykdomsprogresjon, livskvalitet, funksjonsnivå, arbeidsførhet og bivirkninger hos personer som har hatt diagnosen revmatoid artritt i mindre enn tre år.

Innledning

Revmatiske sykdommer er et samlebegrep for mer enn 200 diagnoser. Felles for sykdommene er smerter i muskel-/skjelettsystemet. I følge Norsk Revmatikerforbund har over 300 000 mennesker i Norge en form for revmatisk sykdom, med store personlige og samfunnsmessige kostnader. Det er vanlig å skille mellom inflammatoriske og ikke-inflammatoriske revmatiske sykdommer. De vanligste ikke-inflammatoriske sykdommene er bløtdelsrevmatiske tilstander og artrose, som hovedsakelig diagnostiseres og behandles i primærhelsetjenesten. Ved inflammatoriske revmatiske sykdommer er immunsystemet involvert. Mange inflammatoriske revmatiske sykdommer er autoimmune tilstander, hvor kroppen oppfatter eget vev som fremmed og reagerer med betennelse. Det er ofte leddene som rammes, men sykdomsforandringer ses også i slimhinner og indre organer. Den mest utbredte inflammatoriske revmatiske sykdommen er revmatoid artritt (leddgikt) (1;2).

LEDDGIKT

Leddgikt er en kronisk autoimmun sykdom som rammer de av kroppens ledd som er dekket av synovia (leddvæske). De leddene som rammes oftest er hender og føtter, som regel med symmetrisk fordeling på begge sider av kroppen. Leddgikt fører til smerter, hovenhet og stivhet i de berørte leddene. Men sykdommen berører også andre organer, og ses ofte i sammenheng med forandringer på hjerteposen (perikarditt) og på lungehinnen (pleuritt), knuter under huden, nerveskader (polynevropati), betennelse i hudens blodårer (vaskulitt) og kronisk tørre slimhinner. Personer med leddgikt har dessuten en forhøyet risiko for hjerte-/karsykdommer.

Internasjonal forskning anslår at sykdommen rammer mellom 0,5 % og 1 % av den voksne befolkningen (3). Flere kvinner enn menn blir syke, og forekomsten øker med alderen. Leddgikt medfører betydelige direkte kostnader i forbindelse med kontinuerlig behandling og oppfølging. Dessuten påløper store indirekte kostnader knyttet til yrkesuførhet, i tillegg til den personlige belastningen sykdommen påfører den enkelte pasient og hans/hennes pårørende.

Definisjon

I 1987 fastsatte det daværende American Rheumatism Association (ARA), et sett med kriterier for klassifisering av leddgikt (4) (tabell 1). ARA tok i 1988 navnet American College of Rheumatology (ACR), og kriteriene er nå kjent som ACR-kriteriene. ACR-kriteriene er anerkjent over hele verden, og det er vanlig at kliniske forsøk innen behandling av leddgikt har som et av inklusjonskriteriene at pasientene skal oppfylle ACR-kriteriene. Det er viktig å legge merke til at ACR-kriteriene angir en definisjon av leddgikt og ikke skal forstås som diagnosekriterier. For å fange opp tidlige symptomer som ikke nødvendigvis tilfredsstiller ACR-kriteriene, men likevel krever behandling som ved leddgikt, er en klinisk diagnose avgjørende (5). I løpet av våren 2010 vil ACR i samarbeid med The European League Against Rheumatism (EULAR) publisere et revidert sett med klassifiseringskriterier. De reviderte kriteriene vil gjøre det mulig å identifisere svært tidlige stadier av leddgikt.

Tabell 1. American College of Rheumatologists kriterier for klassifisering av leddgikt (ACR-kriteriene)

Criterion	Definition
Morning stiffness	Morning stiffness in and around the joints, lasting at least 1 hour before maximal improvement
Arthritis of 3 or more joint areas	At least 3 joint areas simultaneously have had soft tissue swelling or fluid (not bony overgrowth alone) observed by a physician. The 14 possible areas are right or left PIP, MCP, wrist, elbow, knee, ankle, and MTP joints
Arthritis of hand joints	At least 1 area swollen (as defined above) in a wrist, MCP, or PIP joint
Symmetric arthritis	Simultaneous involvement of the same joint areas (as defined in 2) on both sides of the body (bilateral involvement of PIPs, MCPs, or MTPs is acceptable without absolute symmetry)
Rheumatoid nodules	Subcutaneous nodules, over bony prominences, or extensor surfaces, or in juxtaarticular regions, observed by a physician
Serum rheumatoid factor	Demonstration of abnormal amounts of serum rheumatoid factor by any method for which the result has been positive in <5% of normal control subjects
Radiographic changes	Radiographic changes typical of rheumatoid arthritis on posteroanterior hand and wrist radiographs, which must include erosions or unequivocal bony decalcification localized in or most marked adjacent to the involved joints (osteoarthritis changes alone do not qualify)

* For classification purposes, a patient shall be said to have rheumatoid arthritis if he/she has satisfied at least 4 of these 7 criteria. Criteria 1 through 4 must have been present for at least 6 weeks.

Leddgikt diagnosen stilles ved hjelp av kliniske undersøkelser, blodprøver og billedundersøkelser. Ved den kliniske undersøkelsen går legen gjennom pasientens ledd og ser etter hevelser, væskedannelse og andre tegn på betennelse. Blodprøver kan påvise blant annet revmatoid faktor, antistoffer mot citrullinerte peptider og betennelsesmarkører. Ultralyd, MR og røntgenbilder brukes for å undersøke leddskader og betennelsestilstander.

BEHANDLING

Leddgikt behandles med en tverrfaglig tilnærming, hvor pasienten kan få tilbud om medikamentell behandling, fysioterapi, ergoterapi og undervisning om sykdommen (6). Den medikamentelle behandlingen kan deles inn i to hovedgrupper: symptomdempende og sykdomsmodifiserende behandling. Blant de symptomdempende medisinerne finner vi smertestillende legemidler (analgetika), ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (nonsteroidal antiinflammatory drugs – NSAIDs) og steroider (glukokortikoider). Sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (disease modifying antirheumatic drugs – DMARDs) virker bl. a ved å blokkere eller redusere konsentrasjonen av cytokiner som forårsaker leddgiktssymptomene, og bremser på den måten ned sykdomsprosessen. Metotreksat er det vanligste av konvensjonelle DMARDs, men andre, som hydroksyklorokin, sulfasalazin, azatioprin og leflunomid brukes også.

Tidlig intervensjon

Det er dokumentert at tidlig introduksjon av DMARDs gir større helsemessige gevinster og færre bivirkninger enn å utsette behandlingen (5;6). De første studiene av tidlig behandling av leddgikt satt ofte grensen for sykdommens varighet ved inntil tre år. Nå er det vanligere å inkludere leddgiktspasienter som har hatt sykdommen i mindre enn ett år.

Biologiske legemidler

Biologiske legemidler ble introdusert i behandlingen av leddgikt i Norge i 1999. Dette er medikamenter som har en klart definert, direkte effekt på biologiske prosesser ved inflammatorisk sykdom, som regel i form av hemming av signalsubstanser mellom cellene (cytokiner/interleukiner) eller deres reseptorer på celleoverflatene. De biologiske legemidlene med godkjent indikasjon leddgikt i Norge pr august 2009 er tumornekrosefaktor alfa (TNF- α)-hemmerne etanercept, infliximab og adalimumab, B-cellehemmeren rituximab, T-cellehemmeren abatacept, interleukin (IL)-1-hemmeren anakinra og IL-6-hemmeren tocilizumab (tabell 2).

Biologiske legemidler framstilles fra levende organismer, og er svært kostbare. I følge tall fra Reseptregisteret omsatte norske apoteker TNF-hemmeren etanercept for mer enn en halv milliard kroner til totalt 5261 personer i 2008, altså rundt kr 100 000 per person. I tillegg kommer bruk i sykehus.

Forskning viser at TNF-hemmere i kombinasjon med metotreksat har dokumentert bedre effekt på leddgikt enn både metotreksat alene og TNF-hemmere alene (7;8). Likevel er det en bred internasjonal enighet blant revmatologer om å anbefale metotreksat eller andre konvensjonelle DMARDs som førstevalg, og gå videre med å legge til et biologisk legemiddel kun hvis metotreksat ikke har den ønskete effekt (6;9). I Norge er det et krav at minst ett DMARD skal være forsøkt (10).

Tabell 2. Biologiske legemidler med godkjent indikasjon leddgikt i Norge pr august 2009

Legemiddelklasse	ATC-kode	Virkestoff	Merkenavn
TNF- α hemmer	L04A B01	etanercept	Enbrel
TNF- α hemmer	L04A B02	infiximab	Remicade
TNF- α hemmer	L04A B04	adalimumab	Humira
T-cellehemmer	L04A A24	abatacept	Orencia
IL-1-hemmer	L04A C03	anakinra	Kineret
IL-6-hemmer	L04A C07	tocilizumab	RoActemra
B-cellehemmer	L01X C02	rituximab	MabThera

Blant enkelte forskere innen det revmatologiske fagområdet ser det ut til å herske en viss tro på at biologiske legemidler kan bidra til å kurere leddgikt eller forsinke sykdomsprosessen betraktelig hvis disse settes inn tidlig nok (11). De senere årene er det kommet stadig flere studier av biologiske legemidler som førstevalg ved tidlig leddgikt.

UTFALL OG MÅLEMETODER

Personer som får behandling for leddgikt blir som regel tett fulgt opp for å holde øye med sykdomsprogresjon, funksjon og bivirkninger. Livskvalitet og arbeidsrelaterte utfall er også relevante. De fleste utfallene kan måles med standardiserte og validerede målemetoder.

Sykdomsprogresjon

Utfall som omfattes av sykdomsprogresjon er remisjon, behandlingsrespons, sykdomsaktivitet og endring i leddødeleggelse.

Remisjon

ACR-kriteriene for remisjon er at minst fem av følgende forhold har vært gjeldende i minst to sammenhengende måneder (12):

- Morgenstivhet \leq 15 minutter
- Ingen tretthet
- Ingen leddsmerter
- Ingen ømme ledd eller smerter ved bevegelse av ledd
- Ingen bløtvevshevelser i ledd eller seneskjeder
- SR \leq 30 mm/time (kvinner) eller 20 med mer/time (menn)

På grunnlag av ACR-kriteriene for remisjon er det fastsatt terskelverdier for Disease Activity Score (DAS og DAS28) (13). Er skåren mindre enn 1,6 og 2,6 på henholdsvis DAS og DAS28 oppfyller den DAS-kriteriene for remisjon.

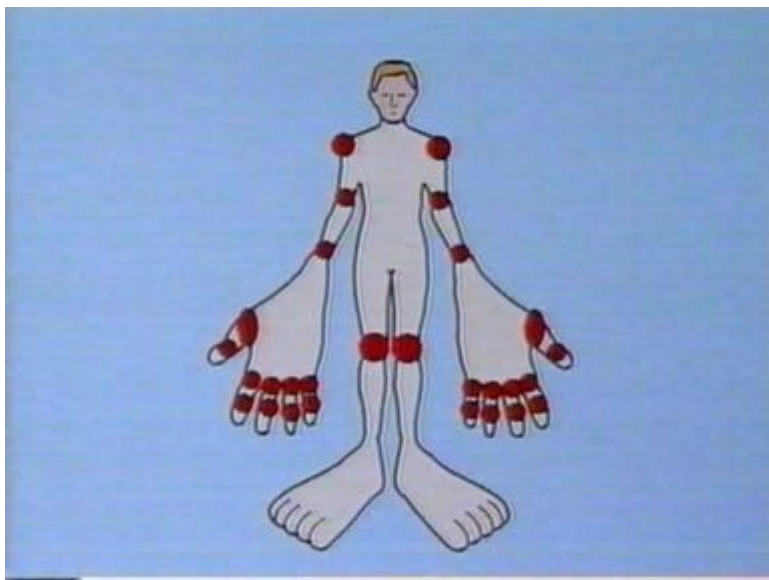
Behandlingsrespons

EULAR har utviklet kriterier for tre responskategorier basert på gjeldende DAS- eller DAS28-skåre og endring i skåren: ingen respons, moderat respons og god respons (14;15). ACR har fastsatt kriterier for 20 %, 50 % og 70 % bedring (ACR20/50/70) (16;17). Kriteriene er basert på prosentvis endring i hovne og ømme ledd, og i tre av fem andre kliniske utfall.

Sykdomsaktivitet

Den vanligste målemetoden for sykdomsaktivitet er DAS (18;19). I den opprinnelige DAS ble skåren beregnet på grunnlag av Ritchie artikulærindeks, antall hovne ledd (av 44), senkningsingsreaksjon (SR) og en global helseskåre vurdert av pasienten selv på en visuell analog skala (VAS). DAS spenner fra 0 til 10. En lav skåre betyr lav sykdomsaktivitet. Den modifiserte versjonen, DAS28, omfatter antall hovne og antall ømme ledd av 28 (figur 1), SR og global helse (20).

Figur 1. 28 ledd som undersøkes for hevelser og ømhet i DAS28 (21)



Endring i leddødeleggelse

Endring i leddødeleggelse gjengis vanligvis ved hjelp av den van der Heijde-modifiserte Sharp-skåren (vdH-S) (22), som er basert på avlesninger av røntgenbilder av hender og føtter på forskjellige tidspunkter. vdH-S-metoden brukes både til å angi en total skåre for leddødeleggelse og subskårer for erosjoner og for leddspalteavsmalning (bruskreduksjon). Den totale skåren går fra 0 til 448. En økning i vdH-S betyr en observert økning i leddødeleggelse.

Fysisk funksjon

Det vanligste instrumentet for måling av fysisk funksjon er Health Assessment Questionnaire (HAQ) (23). HAQ er et spørreskjema som omfatter fire dimensjoner:

funksjonshemming, smerter og ubehag, bivirkninger og kostnader. I klinisk forskning er det som regel bare HAQ Disability Index (HAQ-DI) som brukes som mål på fysisk funksjon. Minimumsskåre er 0, maksimum 3. Lav skåre betyr god funksjonsevne.

Livskvalitet

Spørreskjemaet Short Form (36) Health Survey (SF-36) (24;25) er mye brukt i kliniske studier med livskvalitet som utfall. SF-36 dekker åtte helserelaterte områder med hver sin skåre. I tillegg kan man beregne en sumskåre for fysisk helse og en for psykisk helse. Instrumentet gir ingen sumskåre for livskvalitet. EULAR arbeider dessuten med å utvikle the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease score (RAID) (26). En tidlig versjon av RAID er allerede tatt i bruk i Norge.

Denne typen instrumenter gir mål som ikke er basert på folks preferanser. I preferansebaserte generiske deskriptive systemer vektet dimensjonene og de ulike nivåene på grunnlag av studier av hvordan folk tillegger forskjellige helsetilstander verdi (27). EQ-5D (28) og Short Form 6D (SF-6D) (29), som er de vanligste preferansebaserte systemene, måler livskvalitet som en verdi mellom 0 og 1, hvor 0 er verst tenkelige helsetilstand og 1 er best tenkelige helsetilstand.

Arbeidsrelaterte utfall

Det finnes standardiserte instrumenter som måler arbeidsførhet hos personer med invalidiserende sykdommer. Work Instability Scale (WIS) (30) er et eksempel på et slikt instrument. Det inneholder 23 spørsmål om arbeidsførhet, og en høy skåre angir en høy risiko for uførhet. For øvrig er det ikke uvanlig å kartlegge arbeidsrelaterte utfall ved å be pasienter føre dagbok og telle antall dager de har jobbet og antall dager de ikke har jobbet på grunn av den aktuelle sykdommen.

Metode

For å svare på spørsmål om klinisk effekt ved tidlig behandling av leddgikt med biologiske legemidler har vi oppsummert kunnskap basert på systematiske søk etter og seleksjon av relevant forskningslitteratur.

LITTERATURSØK

Vi søkte systematisk etter litteratur i følgende databaser:

- EMBASE
- Medline (Ovid)
- Cochrane Library

Forskningsbibliotekar Ingrid Harboe planla og utførte databasesøkene. Den fullstendige søkestrategien er gitt ut i et eget vedlegg til denne rapporten (vedlegg 1).

I tillegg gikk vi gjennom referanselister i innhentete publikasjoner, søkte på nettsidene til internasjonale leverandører av HTAer (health technology assessments) og kontaktet eksperter, berørte firmaer og Norsk Revmatikerforbund for å fange opp dokumentasjon som ikke var identifisert ved hjelp av databasesøkene.

ARTIKKELUTVELGELSE

To prosjektmedarbeidere (HK og EB) gikk gjennom sammendragene til alle identifiserte publikasjoner, uavhengig av hverandre, etter at dubletter var fjernet. Ved uenighet om en publikasjons relevans konfererte vi med prosjektansvarlig for å avgjøre spørsmålet. Prosjektleder bestilte inn alle relevante publikasjoner i fulltekst, og prosessen over ble gjentatt for fulltekstrapportene.

INKLUSJONSKRITERIER

Studiedesign:	Randomiserte kontrollerte studier (RCTer)
Populasjon:	Personer med leddgikt av maksimum tre års varighet
Tiltak:	Behandling med etanercept, infliximab, adalimumab, rituximab, tocilizumab, anakinra eller abatacept alene eller i

kombinasjon med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs)

Sammenlikning: DMARDs

Utfall: Sykdomsprogresjon, livskvalitet, arbeidsførhet, funksjonsnivå, sikkerhet

Språk: Alle, forutsatt at sammendraget var på engelsk eller et av de skandinaviske språkene

KRITISK VURDERING AV INKLUDERTE STUDIER

To prosjektmedarbeidere (HK og EB) vurderte risikoen for systematiske feil og skjevheter ved hjelp av Cochrane Collaborations *Risk of Bias*-verktøy (31). I RCTer kan slike feil blant annet oppstå i forbindelse med generering av randomiseringssekvens, fordeling til grupper, blinding og ufullstendige eller manglende data. I tillegg til de inkluderte publikasjonene baserte vi vurderingene på supplerende metodologiske opplysninger, både fra ikke-inkluderte publikasjoner og fra Verdens helseorganisasjons International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP; <http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx>).

DATAAUTHENTICING OG –SAMMENSTILLING

Én prosjektmedarbeider beskrev de inkluderte studienes populasjon, sammenlikningsbetingelser, utfall og hovedresultater i oppsummeringstabeller. En annen prosjektmedarbeider gikk gjennom beskrivelsene for å sikre at all relevant informasjon er kommet med.

Der det var mulig og hensiktsmessig satt vi sammen resultater fra flere studier i metaanalyser ved hjelp av programvaren Review Manager 5.0 (RevMan 5) (32). I de tilfeller hvor studiene hadde flere enn én intervensjonsarm for det samme legemiddelet slo vi sammen gruppene i analysene. For sammenlagte grupper beregnet vi først sammenlagt gjennomsnitt ved hjelp av følgende formel: $(\text{gjennomsnitt}_1 * n_1) + (\text{gjennomsnitt}_2 * n_2) / n_1 + n_2$, hvor n er antall deltakere, $_1$ er arm 1 og $_2$ er arm 2. Vi beregnet sammenlagt standardavvik ved hjelp av følgende formel:

$$s_p = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2 + \dots + (n_k - 1)s_k^2}{n_1 + n_2 + \dots + n_k - k}}$$

Vi brukte relativ risiko (RR) som effektestimater for dikotome utfallsmål, og gjennomsnittsdifferanse (SMD/MD) som effektestimater for kontinuerlige utfallsmål. Vi beregnet også 95 % konfidensintervall (KI) for effektestimaterne, og statistisk heterogenitet mellom studiene. På grunn av mange potensielle kilder til heterogenitet valgte

vi *random effects*-modellen for metaanalysene i denne systematiske oversikten. Metaanalysene er illustrert med *forest plots* i vedlegg 5.

Vi beregnet alle RR ut fra antall personer som opprinnelig var inkludert i studien (*intention to treat*), selv om artikkelforfatternes beregninger var basert på det antall som hadde fullført eller som de hadde data for. I de tilfellene hvor vi fant dikotome data uten noen hendelser i en av gruppene la vi til én hendelse i hver gruppe for å få et estimat. Der hvor artikler oppga gjennomsnitt, men ikke standardavvik (SD), beregnet vi standardavvik ut fra standardfeil (SEM) eller p-verdi, som foreslått i Cochrane Collaborations håndbok, kapittel 7.7.3.3. (31).

Der data forelå gjorde vi i tillegg subgruppeanalyser for følgende mulige prognostiske faktorer: kjønn, alder, etnisk tilhørighet og symptomvarighet.

GRADERING

Én prosjektmedarbeider vurderte i hvilken grad vi kan stole på resultatene ved hjelp av verktøyet Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (33). Den samlede dokumentasjonen for hvert enkelt utfall ble vurdert på denne måten. En annen prosjektmedarbeider gikk gjennom vurderingene og kvalitetssikret dem.

FAGFELLEVRDERING

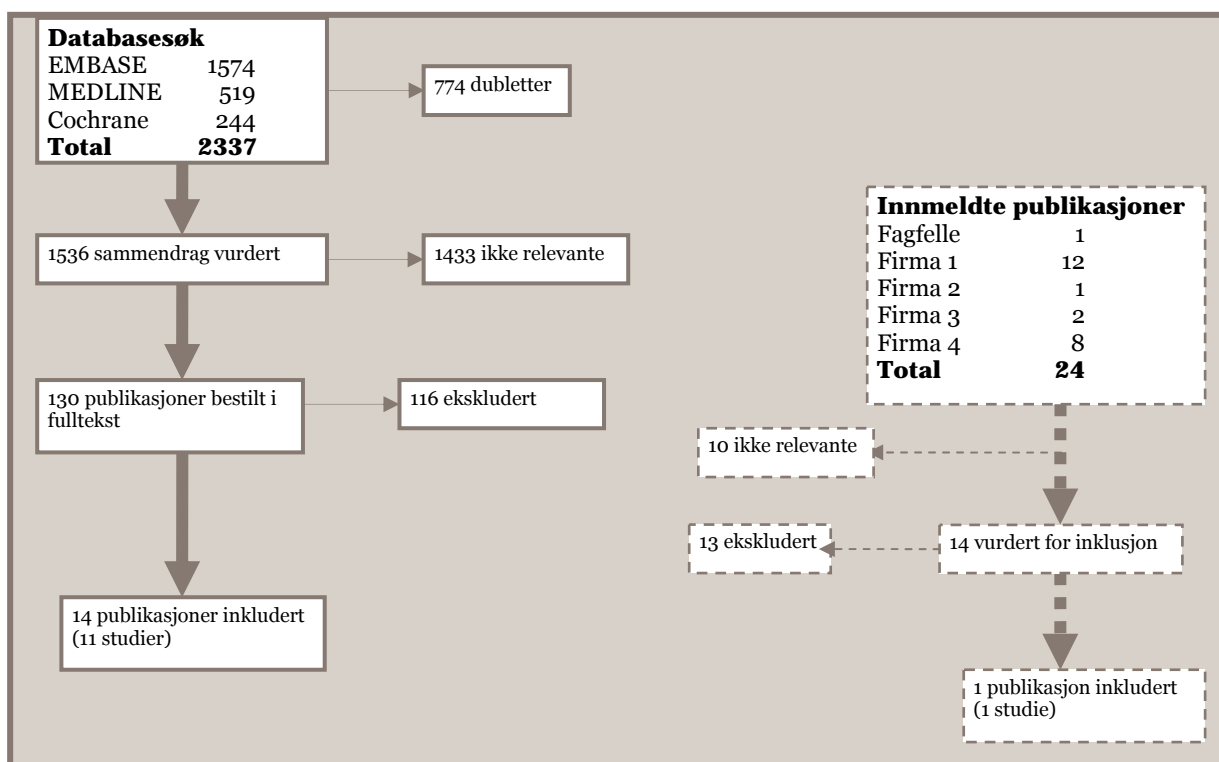
Helene Arentz-Hansen og Kjetil Gundro Brurberg har fungert som interne fagfeller og kommentert det metodiske innholdet. I tillegg har Tore K Kvien og Bjørn Yngvar Nordvåg fagfellevurdert innholdet i både prosjektplan og rapportutkast.

Resultater

Databasesøkene etter randomiserte kontrollerte studier (RCTer) ga 2337 treff, som ble redusert til 1536 treff etter at dubletter var fjernet (figur 2). I tillegg gjorde en fagfelle og fire legemiddelfirmaer oss oppmerksom på 24 publikasjoner som ikke var identifisert i databasene. Vi gikk gjennom sammendragene til de totalt 1560 referansene og fant 144 sammendrag som virket så relevante at vi bestilte publikasjonene i fulltekst for videre vurdering av inklusjon.

Av disse ekskluderte vi 129 publikasjoner. I 81 av disse hadde deltakeren hatt leddgikt i mer enn tre år, to publikasjoner oppga ikke sykdomsvarighet, og i én publikasjon hadde ikke deltakerne fått en leddgiktdiagnose. 11 publikasjoner viste seg å ikke være egne RCT-rapporter og to publikasjoner brukte ikke DMARDs som sammenlikning. Fulltekstrapporter var ikke tilgjengelig for ti av publikasjonene, to var allerede inkludert og seks rapporterte funn som allerede var rapportert i en inkludert hovedpublikasjon. Åtte publikasjoner rapporterte post hoc analyser, og seks artikler manglet data på relevante utfall. Se vedlegg 2 for oversikt over ekskluderte studier med eksklusjonsårsak.

Figur 2. Flytskjema for inklusjon av studier



INKLUDERTE STUDIER

Vi inkluderte til sammen 15 publikasjoner fra 12 studier (tabell 3). Studiene undersøkte effekter av fire av de sju biologiske legemidlene som var relevante for denne oppsummeringen. Vi fant ingen studier som sammenliknet tocilizumab, anakinra eller rituximab med DMARDs hos personer med tidlig leddgikt. Ti av de 12 studiene var helt eller delvis finansiert av et legemiddelfirma. Studiene ble påbegynt mellom 1997 og 2005, og fant hovedsakelig sted i Nord-Amerika, Vest-Europa og Australia, men også i Asia, Latin-Amerika, Øst-Europa og Sør-Afrika. Samtlige studier inkluderte deltakere som møtte ACR-kriteriene for leddgikt. Fem av studiene hadde en øvre grense for sykdomsvarighet på 3 år, fire hadde 2 år og tre hadde 1 år. To av de inkluderte studiene brukte det biologiske legemiddelet på pasienter som allerede var stabilisert på metotreksat, mens de øvrige kun inkluderte deltakere som var metotreksatnaive.

Tabell 3. Inkluderte studier

Studie	Biologisk legemiddel	Industri-finansiert	Deltakerland	Startet år	Inklusjonskriterier	
					Sykdomsvarighet	MTX-naiv
ASPIRE (34;35)	infiximab	ja	Europa, Nord-Amerika, Israel	2000	≤ 3 år	ja
BeSt (36;37)	infiximab	ja	Nederland	2000	< 2 år	ja
Durez 2007 (38)	infiximab	ja	Belgia	2003	< 1 år	ja
Quinn 2005 (39)	infiximab	nei	UK	2000	< 1 år	ja
Swefot (40)	infiximab	nei	Sverige	2002	< 1 år	nei
Taylor 2004 (41)	infiximab	ja	UK		≤ 3 år	nei
DE019 (42)	adalimumab	ja	USA, Canada	2000	≤ 3 år	ja
PREMIER (43)	adalimumab	ja	Nord-Amerika, Europa, Australia	2001	< 3 år	ja
PROWD (44)	adalimumab	ja	UK	2003	< 2 år	ja
COMET (45)	etanercept	ja	Europa, Latin-Amerika, Asia, Australia	2004	≤ 2 år	ja
ERA (46;47)	etanercept	ja	USA	1997	≤ 3 år	ja
AGREE (48)	abatacept	ja	Europa, Amerika, Sør-Afrika, Sør-Korea	2005	≤ 2 år	ja

Deltakere

Studiene inkluderte og randomiserte til sammen 4611 deltakere (tabell 4). Den minste studien hadde en utvalgsstørrelse på 20 deltakere, mens den største hadde

1049. Aldersgjennomsnittet for deltakerne lå rundt 50. Kvinneandelen utgjorde 55 % til 78 %, og den gjennomsnittlige sykdomsvarigheten til deltakerne varierte fra 5 til 23 måneder.

Tabell 4. Pasientegenskaper

Studie	Biologisk legemiddel	n	Alder (gjennomsnitt)	Kvinner (%)	Sykdomsvarighet (md, gjennomsnitt)
ASPIRE (34;35)	infiximab	1049	50	71	11
BeSt (36;37)	infiximab	508	54	68	6
Durez 2007 (38)	infiximab	44	50	70	5
Quinn 2005 (39)	infiximab	20	52	-	7
Swefot (40)	infiximab	258	52	78	6
Taylor 2004 (41)	infiximab	24	53	75	18
DE019 (42)	adalimumab	78	51	73	23
PREMIER (43)	adalimumab	799	52	75	9
PROWD (44)	adalimumab	148	47	55	-
COMET (45)	etanercept	542	51	73	9
ERA (46;47)	etanercept	632	50	75	12
AGREE (48)	abatacept	509	50	78	6,5

Biologiske legemidler: behandlingsregimer

De fleste studiene brukte metotreksat i tillegg til det biologiske legemiddelet (tabell 5). Metotreksat ble gitt på samme måte i intervensjonsarmene og kontrollarmene (se avsnitt om kontrollbetingelser). To studier hadde ikke metotreksat i intervensjonsarmen: ERA, som kun undersøkte effekten av etanercept monoterapi, og PREMIER, som hadde adalimumab monoterapi i én av to intervensjonsarmer.

Infiximabstudiene brukte gjennomgående infusjoner på 3 mg/kg hver åttende uke. ASPIRE hadde dessuten en høydosearm. Adalimumab ble injisert subkutant i 40 mg-doser annenhver uke. PROWD oppga ikke adalimumabdosering. Etanercept ble også injisert subkutant, med 25 mg to ganger ukentlig. I tillegg hadde ERA en lavdosearm som fikk 10 mg to ganger per uke. AGREE brukte abataceptinfusjoner på 10 mg/kg hver fjerde uke.

Kontrollbetingelser

Metotreksat, som tas i tablettform, var kontrollbetingelse i alle de inkluderte studiene, som oftest kombinert med placeboinjeksjoner (tabell 6). Ingen av studiene doserte mer enn 25 mg metotreksat ukentlig.

Swefot skilte seg ut ved å bruke sulfasalazin og hydroksklorikin i tillegg til metotreksat.

Tabell 5. Behandlingsregimer

Studie	Biologisk legemiddel	Dose	Adm. form	Hyppighet	Kombinert med metotreksat
ASPIRE (34;35)	infliximab	3 eller 6 mg/kg	iv	hver 8. uke	ja
BeSt (36;37)	infliximab	3 mg/kg	iv	hver 8. uke	ja
Durez 2007 (38)	infliximab	3 mg/kg	iv	hver 8. uke	ja
Quinn 2005 (39)	infliximab	3 mg/kg	iv	hver 8. uke	ja
Swefot (40)	infliximab	3 mg/kg	iv	hver 8. uke	ja
Taylor 2004 (41)	infliximab	3 mg/kg	iv	hver 8. uke	ja
DE019 (42)	adalimumab	40 mg	sc	hver 2. uke	ja
PREMIER (43)	adalimumab	40 mg	sc	hver 2. uke	ja/nei
PROWD (44)	adalimumab	?	sc	hver 2. uke	ja
COMET (45)	etanercept	25 mg	sc	2 x/uke	ja
ERA (46;47)	etanercept	10 eller 25 mg	sc	2 x/uke	nei, placebo
AGREE (48)	abatacept	10 mg/kg	iv	hver 4. uke	ja

Tabell 6. Kontrollbetingelser

Studie	Biologisk legemiddel	Kontroll	Maks. dose	Hyppighet	Placebo
ASPIRE (34;35)	infliximab	metotreksat	20 mg	ukentlig	ja
BeSt (36;37)	infliximab	metotreksat + ?	25 mg	ukentlig	nei
Durez 2007 (38)	infliximab	metotreksat	20 mg	ukentlig	nei
Quinn 2005 (39)	infliximab	metotreksat	25 mg	ukentlig	ja
Swefot (40)	infliximab	metotreksat + sulfasalazin + hydroksyklorokin	? 2000 mg 400 mg	ukentlig daglig daglig	nei
Taylor 2004 (41)	infliximab	metotreksat	?	ukentlig	ja
DE019 (42)	adalimumab	metotreksat	?	ukentlig	ja
PREMIER (43)	adalimumab	metotreksat	20 mg	ukentlig	ja
PROWD (44)	adalimumab	metotreksat	25 mg	ukentlig	ja
COMET (45)	etanercept	metotreksat	20 mg	ukentlig	ja
ERA (46;47)	etanercept	metotreksat	20 mg	ukentlig	ja
AGREE (48)	abatacept	metotreksat	20 mg	ukentlig	ja

Vi slo sammen to kontrollarmer fra BeSt: sekvensiell monoterapi og opptrappende kombinasjonsterapi. Begge tok utgangspunkt i 15 mg metotreksat per uke. Ved vedvarende høy sykdomsaktivitet økte metotreksatdosen før eventuelt legemiddelbytte (monoterapi) eller introduksjon av andre legemidler i tillegg til metotreksat (opptrappende kombinasjonsterapi).

BeSt og Durez 2007 hadde en siste sammenlikningsarm med steroider. Selv om DMARDs også inngikk i disse armene var steroidene hovedintervensjon. Vi valgte derfor å ikke inkludere steroidarmene i hovedanalysene, men vil likevel vise resultater av sammenlikninger mellom infliximab og steroider for de viktigste utfallene. Steroidarmen i BeSt begynte med høye doser prednison (60 mg/døgn) i kombinasjon med metotreksat og sulfasalazin. I Durez 2007 fikk steroidgruppa metylprednisoninjeksjoner som hovedintervensjon.

Utfall

Studiene rapporterte til sammen over hundre utfall som falt inn under våre inklusjonskriterier (se vedlegg 3 for oversikt over alle relevante utfall). I samråd med de eksterne fagfellene valgte vi å fokusere på remisjon og sikkerhet som hovedutfall. I tillegg har vi inkludert følgende sekundære utfall: endring i sykdomsaktivitet (DAS), god respons (EULAR-kriterier), 50 % bedring (ACR-kriterier), endring i leddødeleggelse (vdH-S skåre), endring i fysisk funksjon (HAQ), livskvalitet (rapportert som ett enkelt effektestimert) og arbeidsførhet. De fleste studiene åpnet opp det dobbeltblinde designet etter ett år, og/eller endret legemiddelregimet slik at det ble vanskelig å evaluere effekten av det legemiddelet deltakerne opprinnelig var randomisert til. Vi inkluderte derfor kun ettårsdata for effektmålene. Data på sikkerhet tok vi med helt til det siste oppfølgingstidspunktet.

Blant de utfallene vi har valgt å fokusere på har vi kun gjengitt resultater som var mulig å hente ut av publikasjonene. De vanligste eksemplene på resultater som ikke kunne hentes ut var når de kun var presentert i diagrammer uten tallangivelser, når gjennomsnittsverdier ikke var rapportert og når standardavvik manglet og ikke lot seg beregne. For dikotome utfall beregnet vi *intention-to-treat*-estimerer der hvor publikasjonene kun inkluderte deltakere med komplette data.

Risiko for skjevheter

Vurderingen av risiko for skjevheter viste at fire av studiene hadde lav risiko for skjevheter for alle relevante utfall (tabell 7). Fem studier hadde uklar risiko for skjevheter, én hadde høy risiko for skjevheter, og to studier hadde noen utfall med uklar risiko og noen utfall med høy risiko for skjevheter. Detaljerte vurderinger av risiko for skjevheter finnes i vedlegg 4.

Tabell 7. Vurderinger av risiko for skjevheter

Studie	Risiko for skjevheter	Kommentar
AGREE (48)	Uklar	Uklar randomiseringsprosedyre og blinding
ASPIRE (34;35)	Lav	
BeSt (36;37)	Lav	Uklar generering av rekkefølge
COMET (45)	Lav	Uklar behandling av frafall
DE019 (42)	Uklar	Uklar randomiseringsprosedyre og blinding, subgruppeanalyse ekskluderer lavdosearm
Durez 2007 (38)	Uklar/høy	Uklar randomiseringsprosedyre og behandling av frafall, manglende blinding av pasienter kan påvirke kliniske utfall
ERA (46;47)	Uklar/høy	Uklar randomiseringsprosedyre og behandling av frafall for utfallene sykdomsaktivitet og fysisk funksjon, subgruppeanalyse ekskluderer lavdosearm
PREMIER (43)	Uklar	Uklar randomiseringsprosedyre og behandling av frafall
PROWD (44)	Lav	
Quinn 2005 (39)	Uklar	Uklar randomiseringsprosedyre
Swefot (40)	Høy	Uklar randomiseringsprosedyre, ingen blinding og uklar av behandling av frafall for sekundære utfall
Taylor 2004 (41)	Uklar	Uklar randomiseringsprosedyre og blinding

EFFEKT AV BIOLOGISKE LEGEMIDLER KOMBINERT MED METOTREKSAT SAMMENLIKNET MED DMARDS

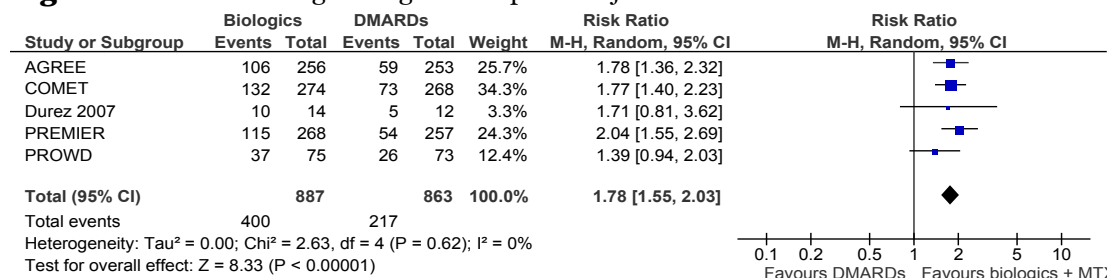
De inkluderte studiene brukte i stor grad like målemetoder. Dette utnyttet vi ved å gjøre metaanalyser med biologiske legemidler kombinert med metotreksat som en samlet intervensjon. De metaanalysene som kun inneholdt resultater fra studier av ett og samme legemiddel er rapportert under avsnittene for de respektive legemidlene.

Sykdomsprogresjon

Fem studier rapporterte remisjon og endring i leddødeleggelser etter ett år, og ni studier rapporterte behandlingsrespons (50 % bedring). Vi viser resultatene for god respons og endring i sykdomsaktivitet under resultatene for de enkelte biologiske legemidlene.

Remisjon

Fem studier (38;43-45;48) med til sammen 1750 tidlig leddgiktpasienter målte remisjon etter ett år. 400 av 887 (45 %) pasienter som fikk kombinasjonen biologiske legemidler/metotreksat oppnådde remisjon, sammenliknet med 217 av 863 (25 %) av DMARD-pasientene (figur 3). Forskjellen var statistisk signifikant. Vi vurderte dokumentasjonskvaliteten for effektestimater som lav (tabell 8).

Figur 3. Effekt av biologiske legemidler på remisjon

De inkluderte studiene manglet data for å kunne gjøre subgruppeanalyser av hovedutfallet remisjon med kjønn, alder og etnisitet som prediktorer. Dessuten var den gjennomsnittlige sykdomsvarigheten kort (< 12 måneder) i alle studier som rapporterte remisjon, slik at subgruppeanalyse med sykdomsvarighet som prediktor var utelukket. I tillegg ønsket vi å undersøke hvorvidt tidligere bruk av metotreksat og andre DMARDs hadde noen betydning for remisjon på tvers av studier. Det lot seg heller ikke gjøre fordi samtlige studier som rapporterte remisjon kun inkluderte DMARD-naive deltakere.

Med store forventninger knyttet til effekten av biologiske legemidler, kan manglende blinding gjøre utslag på behandlingsresultatene. Vi gjorde derfor en post hoc stratifisert metaanalyse med blinding som prediktor. Hvorvidt studiene var dobbelt blindede eller ikke så ikke ut til å ha noen betydning for remisjon. Metaanalysen av de tre blindete studiene (43-45) viste 48 % (284/617) remisjon blant dem som fikk biologiske legemidler og metotreksat, og 26 % (153/598) remisjon i kontrollgruppene (RR 1,77; 95 % KI 1,47 – 2,14) (vedlegg 5, figur 1). For de to studiene uten blinding oppnådde 43 % (116/270) og 24 % (64/265) remisjon i henholdsvis biologiske legemidler/metotreksatgruppe og DMARD-gruppa (RR 1,77; 95 % KI 1,38 – 2,27).

Behandlingsrespons

Ni studier (34;35;39;41-45;48) med til sammen 3108 deltakere viste at 946 av 1786 (53 %) pasienter som fikk biologiske legemidler/metotreksat hadde 50 % bedring etter ett år, sammenliknet med 494 av 1322 (37 %) av DMARD-pasientene (vedlegg 5, figur 2). Forskjellen var statistisk signifikant, og vi vurderte dokumentasjonskvaliteten som middels (tabell 8).

Leddødeleggelse

Fem studier (34-37;41-43) med 1994 pasienter rapporterte endring i leddødeleggelse etter ett år. I gjennomsnitt hadde pasientene som fikk biologiske legemidler/metotreksat en total van der Hejde-justerte Sharp-skåren som var 4,13 poeng (-5,22 - -3,04) lavere enn gjennomsnittsskåren til DMARD-pasientene (vedlegg 5, figur 4). Forskjellen var statistisk signifikant, og vi vurderte dokumentasjonskvaliteten som høy (tabell 8).

Fysisk funksjon

Fire studier (36;37;42-44) med til sammen 1114 pasienter viste at de som fikk biologiske legemidler hadde en HAQ-skåre som i gjennomsnitt var 0,28 poeng (-0,35 - -0,20) lavere enn DMARD-pasientenes gjennomsnittsskåre (vedlegg 5, figur 3). Forskjellen var statistisk signifikant, og vår vurdering var at dokumentasjonskvaliteten var middels (tabell 8).

Livskvalitet

Ingen studier rapporterte livskvalitet i ett samlet effektestimert.

Tabell 8. Effekter og sikkerhet av biologiske legemidler kombinert med metotreksat, sammenliknet med DMARDs

Outcomes	Illustrative comparative risks (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	DMARDs	Biologics + methotrexate			
Remission EULAR or ACR criteria Follow-up: 1 years	251 per 1000	447 per 1000 (389 to 510)	RR 1.78 (1.55 to 2.03)	1750 (5 studies)	⊕⊕○○ low ¹
50 % improvement ACR50 Follow-up: 1 years	374 per 1000	539 per 1000 (486 to 598)	RR 1.44 (1.30 to 1.60)	3108 (9 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ²
Radiographic progression vdH-S. Scale from: 0 to 448. Follow-up: 1 years	The mean radiographic progression ranged across control groups from -8.90 to -3.20 points	The mean radiographic progression in the intervention groups was 4.13 points lower (5.22 to 3.04 lower)		1994 (5 studies)	⊕⊕⊕⊕ high
Change in physical function HAQ. Scale from: 0 to 3. Follow-up: 1 years	The mean change in physical function ranged across control groups from -0.44 to -0.20 points	The mean change in physical function in the intervention groups was 0.28 points lower (0.35 to 0.20 lower)		1114 (4 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ²
Any adverse event Follow-up: 1 years	704 per 1000	697 per 1000 (78 to 131)	RR 0.99 (0.91 to 1.07)	1700 (4 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ²
Serious adverse events Follow-up: 1 years	94 per 1000	102 per 1000 (78 to 131)	RR 1.08 (0.83 to 1.39)	2363 (5 studies)	⊕○○○ very low ^{1,3,4}

¹ Most trials have problems with randomisation procedure, blinding, missing outcome data and/or selective reporting
² Some trials have problems with randomisation procedure, blinding, missing outcome data and/or selective reporting
³ Few total events (<300)
⁴ 95% CI includes both no effect and appreciable harm/benefit

Arbeidsrelaterte utfall

Vi viser til resultatene for de enkelte biologiske legemidlene for arbeidsrelaterte utfall.

Sikkerhet

Vi tok med data for andel pasienter med bivirkninger og andel pasienter med alvorlige uønskete hendelser etter ett år og etter fire år. Alvorlige uønskete hendelser var hendelser som medførte sykehusinnleggelse. Vi viser til resultatene for infliximab for utfallet sikkerhet etter fire år.

Bivirkninger

Fire studier (36;37;40;43;45) med 1700 deltakere rapporterte forekomst av bivirkninger etter ett år. 585 av 798 (73 %) pasienter som fikk biologiske legemidler/metotreksat, og 635 av 902 (70 %) DMARD-pasienter rapporterte om minst én bivirkning (vedlegg 5, figur 5). Forskjellen var ikke statistisk signifikant, og vi vurderte dokumentasjonskvaliteten som middels (tabell 8).

Alvorlige uønskete hendelser

Fem studier (34-37;40;44;45) med 2363 deltakere rapporterte forekomst av alvorlige uønskete hendelser etter ett år. 156 av 1354 (12 %) pasienter som fikk biologiske legemidler/metotreksat, og 95 av 1009 (9 %) DMARD-pasienter rapporterte om minst én alvorlig uønsket hendelse (vedlegg 5, figur 6). Forskjellen var ikke statistisk signifikant, og vi vurderte dokumentasjonskvaliteten som svært lav (tabell 8).

EFFEKT AV INFLIXIMAB KOMBINERT MED METOTREKSAT SAMMENLIKNET MED DMARDS

Seks (34-41) av de 12 inkluderte studiene undersøkte effekt og sikkerhet av infliximab kombinert med metotreksat sammenliknet en eller flere DMARDs.

Sykdomsprogresjon

Remisjon og god respons etter ett år inngikk som utfall kun i én studie hver. Fire studier undersøkte 50 % bedring, tre undersøkte endring i leddødeleggelse og to studier undersøkte endring i sykdomsaktivitet.

Remisjon

Andelen infliximab/metotreksatpasienter (10/14; 71 %) i remisjon var høyere enn DMARD-pasienter (5/12; 42 %) (vedlegg 5, figur 7) (38). Forskjellen var ikke statistisk signifikant. Vår vurdering var at dokumentasjonen var av svært lav kvalitet (tabell 9).

Behandlingsrespons

En metaanalyse av fire studier (35;39-41) med 1306 deltakere viste at 391 av 872 (44 %) pasienter som fikk infliximab/metotreksat oppnådde 50 % bedring etter ett år i behandling, sammenliknet med 115 av 434 (26 %) DMARD-pasienter (vedlegg 5, figur 8). Forskjellen var statistisk signifikant, og vi vurderte dokumentasjonskvaliteten som middels (tabell 9).

Den eneste studien som rapporterte utfallet god respons definert av EULAR-kriteriene (40) viste at 50 av 128 (39 %) pasienter som fikk infliximab/metotreksat oppnådde god respons, sammenliknet med 32 av 130 (25 %) i DMARD-gruppen

(vedlegg 5, figur 9). Forskjellen var statistisk signifikant, og dokumentasjonen ble vurdert til å være av svært lav kvalitet (tabell 9).

Endring i sykdomsaktivitet

En metaanalyse av to studier (35;38) med 844 deltakere viste at pasienter som fikk infliximab/metotreksat hadde mindre økning i sykdomsaktivitet etter ett år enn DMARD-pasientene (vedlegg 5, figur 10). Den standardiserte gjennomsnittlige differansen i sykdomsaktivitet var statistisk signifikant, og vi vurderte dokumentasjonen til å være av høy kvalitet (tabell 9).

Endring i leddødeleggelse

Metaanalysen av endring i leddødeleggelse var basert på resultater fra tre studier (35;36;41) med 1392 deltakere. I gjennomsnitt hadde pasientene som fikk infliximab/metotreksat en total van der Hejde-justert Sharp-skåre som var 4,10 poeng (-5,80 - -2,40) lavere enn gjennomsnittsskåren til DMARD-pasientene (vedlegg 5, figur 12). Gjennomsnittsdifferansen var statistisk signifikant, og dokumentasjonen ble vurdert til å være av høy kvalitet (tabell 9).

Fysisk funksjon

Én studie med 363 deltakere rapporterte endring i fysisk funksjon etter ett år målt med HAQ (36). De som fikk biologiske legemidler hadde en HAQ-skåre som i gjennomsnitt var 0,10 poeng (-0,22 - 0,02) lavere enn DMARD-pasientenes gjennomsnittsskåre (vedlegg 5, figur 11). Forskjellen var ikke statistisk signifikant, og dokumentasjonen ble vurdert til å være av middels kvalitet (tabell 9).

Livskvalitet

Ingen studier rapporterte livskvalitet i ett samlet effektestimert.

Arbeidsrelaterte utfall

ASPIRE var den eneste studien som rapporterte arbeidsrelaterte utfall: arbeidsførhet og ingen tapte arbeidsdager grunnet sykdom (34;35).

Arbeidsførhet

Arbeidsførhet omfattet kun deltakere under pensjonsalder (65 år). Etter ett år var 163 av 235 (69 %) infliximab/metotreksatpasienter, og 454 av 621 (73 %) DMARD-pasienter arbeidsføre (vedlegg 5, figur 13). Forskjellen var ikke statistisk signifikant, og dokumentasjon ble vurdert til å være av middels kvalitet (tabell 9).

Ingen tapte arbeidsdager

Tapte arbeidsdager grunnet sykdom omfattet kun dem som var i arbeid. Det var en større andel infliximab/metotreksatpasienter (303/384; 79 %) enn DMARD-pasienter (104/156; 67 %) uten tapte arbeidsdager grunnet sykdom (vedlegg 5, figur

14). Forskjellen var statistisk signifikant, og vi vurderte dokumentasjonen til å være av middels kvalitet (tabell 9).

Tabell 9. Effekter og sikkerhet av infliximab/metotreksat sammenliknet med DMARDs

Outcomes	Illustrative comparative risks (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	DMARDs	Infliximab/methotrexate			
Remission DAS28<2.6 Follow-up: 1 years	417 per 1000	713 per 1000 (338 to 1000)	RR 1.71 (0.81 to 3.62)	26 (1 study)	⊕○○○ very low ^{1,2,3}
50% improvement ACR50 criteria Follow-up: 1 years	265 per 1000	408 per 1000 (344 to 485)	RR 1.54 (1.3 to 1.83)	1306 (4 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ⁴
Good response EULAR criteria/DAS Follow-up: 1 years	246 per 1000	391 per 1000 (271 to 566)	RR 1.59 (1.1 to 2.3)	258 (1 study)	⊕○○○ very low ^{2,5}
Change in disease activity DAS28/DAS28-CRP. Scale from: 0 to 10. Follow-up: 1 years	The mean change in disease activity ranged across control groups from 3.3 to 4.6 points	The mean change in disease activity in the intervention groups was 0.39 points lower (0.54 to 0.24 lower)		844 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ high
Radiographic progression vdH-S. Scale from: 0 to 448. Follow-up: 1 years	The mean radiographic progression ranged across control groups from 3.7 to 12.2 points	The mean radiographic progression in the intervention groups was 4.10 points lower (5.80 to 2.40 lower)		1392 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ high
Change in physical function HAQ. Scale from: 0 to 3. Follow-up: 1 years	The mean change in physical function in the control groups was -0.8 points	The mean change in physical function in the intervention groups was 0.10 points lower (0.22 lower to 0.02 higher)		363 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ⁶
Any serious adverse event Follow-up: 2 years	93 per 1000	62 per 1000 (29 to 136)	RR 0.67 (0.31 to 1.46)	375 (1 study)	⊕○○○ very low ^{2,3,7}
Employability Self reported data Follow-up: 1 years	731 per 1000	694 per 1000 (629 to 768)	RR 0.95 (0.86 to 1.05)	856 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ⁸
No workdays lost Self reported data Follow-up: 1 years	667 per 1000	787 per 1000 (700 to 894)	RR 1.18 (1.05 to 1.34)	540 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ⁹
Any adverse event Follow-up: 1 years	382 per 1000	325 per 1000 (260 to 405)	RR 0.85 (0.68 to 1.06)	633 (2 studies)	⊕○○○ very low ^{2,3,5,7}
Any adverse event Follow-up: 4 years	822 per 1000	838 per 1000 (756 to 921)	RR 1.02 (0.92 to 1.12)	375 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high
Any serious adverse event Follow-up: 1 years	75 per 1000	86 per 1000 (61 to 121)	RR 1.14 (0.81 to 1.61)	1673 (3 studies)	⊕⊕○○ low ^{2,3}
Any serious adverse event Follow-up: 4 years	283 per 1000	204 per 1000 (136 to 303)	RR 0.72 (0.48 to 1.07)	375 (1 study)	⊕⊕○○ low ^{2,3}

¹ Unclear sequence generation, allocation concealment and outcome data completeness. Patients receiving methotrexate monotherapy not blinded (no placebo).

² Few events (<300)

³ 95 % CI includes both no effect and appreciable benefit/harm

⁴ Unclear risk of bias in 3 smaller studies

⁵ Unclear randomisation procedure, impact of nonblinded participants and practitioners, and handling of incomplete outcome data

⁶ Small sample size (<400)

⁷ Unclear sequence generation, and unclear impact of nonblinded participants and practitioners

⁸ Subsample consisting of participants under retirement age (65 years)

⁹ Subsample consisting of participants who were employed at baseline

Sikkerhet

Bivirkninger

En metaanalyse av to studier (36;40) med 633 deltakere viste at minst én bivirkning forekom etter ett år hos 76 av 256 (30 %) infliximab/metotreksatpasienter og hos 144 av 377 (38 %) DMARD-pasienter (vedlegg 5, figur 15). Etter fire år viste data fra én studie med 375 deltakere (37) at minst én bivirkning forekom hos 107 av 128 (84 %) infliximab/metotreksatpasienter og hos 203 av 247 (82 %) DMARD-pasienter. Forskjellen mellom gruppene var ikke statistisk signifikante verken etter ett eller fire år (tabell 9). Vår vurdering var at dokumentasjonen av bivirkninger etter ett år var av svært lav kvalitet, mens den var høy etter fire år (tabell 9).

Alvorlige uønskete hendelser

En metaanalyse av tre studier (35;36;40) med 1673 deltakere viste at minst én alvorlig uønsket hendelse forekom etter ett år hos 110 av 1005 (11 %) infliximab/metotreksatpasienter og hos 50 av 668 (7 %) DMARD-pasienter (vedlegg 5, figur 16). Etter fire år viste data fra én studie med 375 deltakere (37) at minst én uønsket hendelse forekom hos 107 av 128 (84 %) infliximab/metotreksatpasienter og hos 203 av 247 (82 %) DMARD-pasienter. Forskjellene var ikke statistisk signifikante (tabell 9). Vi vurderte dokumentasjonens kvalitet som lav både for det totale ettårsestimatet, og etter fire år (tabell 9).

EFFEKT AV INFLIXIMAB KOMBINERT MED METOTREKSAT SAMMENLIKNET MED STEROIDER KOMBINERT MED DMARDS

Data fra BeSt viste ingen statistisk signifikant forskjell mellom infliximab/metotreksat- og prednison/DMARD-gruppene i remisjon (RR 1,10, 95 % KI 0,82 - 1,48), endring i funksjon (gjennomsnittsdifferanse 0,00, 95 % KI -0,17 - 0,17), endring i leddødeleggelse (gjennomsnittsdifferanse -0,70, 95 % KI -1,63 - 0,23) eller bivirkninger (RR 1,06, 95 % KI 0,78 - 1,45) (36). Prednison/DMARD-gruppen hadde imidlertid en forhøyet risiko for alvorlige uønskete hendelser (RR 0,37, 95 % KI 0,15 - 0,90).

Data fra Durez 2007 viste ingen statistisk signifikant forskjell mellom infliximab/metotreksat- og metylprednisolon/metotreksatgruppene i remisjon (RR 0,91, 95 % KI 0,57 - 1,45) eller sykdomsaktivitet (MD 0,00, 95 % KI (-0,71 - 0,71) (38).

EFFEKT AV ADALIMUMAB MONOTERAPI SAMMENLIKNET MED METOTREKSAT

Én av de 12 inkluderte studiene (PREMIER) (43) undersøkte effekt og sikkerhet av adalimumab monoterapi sammenliknet metotreksat. 274 pasienter ble randomisert til adalimumab, og 257 til metotreksat.

Sykdomsprogresjon

PREMIER rapporterte tre utfall under sykdomsprogresjon: remisjon, behandlingsrespons (50 % bedring) og andel pasienter uten endring i leddødeleggelse. Endring i sykdomsaktivitet ble ikke rapportert.

Remisjon

Andelen infliximab/metotreksatpasienter i remisjon var 63/274 (41 %), og for DMARD-pasienter var andelen 54/257 (42 %) (vedlegg 5, figur 17). Forskjellen var ikke statistisk signifikant (tabell 10). Vår vurdering var at dokumentasjonen var av svært lav kvalitet (tabell 10).

Behandlingsrespons

112 av 274 (41 %) pasienter som fikk infliximab/metotreksat oppnådde 50 % bedring etter ett år i behandling, sammenliknet med 118 av 257 (46 %) DMARD-pasienter (vedlegg 5, figur 18). Forskjellen var ikke statistisk signifikant, og vi vurderte dokumentasjonskvaliteten som lav (tabell 10).

Ingen endring i leddødeleggelse

Andelen infliximab/metotreksatpasienter uten økning i leddødeleggelse var 140/274 (51 %), og for DMARD-pasienter var andelen 95/257 (37 %) (vedlegg 5, figur 20). Forskjellen var statistisk signifikant (tabell 10). Vår vurdering var at dokumentasjonen var av lav kvalitet (tabell 10).

Fysisk funksjon

Gjennomsnittlig endring i HAQ-skåre var -0,8 i begge gruppene (vedlegg 5, figur 19). Dokumentasjonen ble vurdert til å være av middels kvalitet (tabell 10).

Livskvalitet

Ingen studier rapporterte livskvalitet i ett samlet effektestimert.

Arbeidsrelaterte utfall

Ikke rapportert.

Sikkerhet

Det eneste utfallet som inngikk under sikkerhet var forekomst av minst én bivirkning etter ett år. 262 av 274 (96 %) adalimumabpasienter og 245 av 257 (95 %) DMARD-pasienter rapporterte om bivirkninger (vedlegg 5, figur 21). Forskjellen mellom gruppene var ikke statistisk signifikant, og vår vurdering var at dokumentasjonen av middels kvalitet (tabell 10).

Tabell 10. Effekt av adalimumab monoterapi sammenliknet med metotreksat

Outcomes	Illustrative comparative risks (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	Methotrexate	Adalimumab monotherapy			
Remission DAS28<2.6 Follow-up: 1 years	210 per 1000	229 per 1000 (166 to 317)	RR 1.09 (0.79 to 1.51)	531 (1 study)	⊕○○○ very low ^{1,2,3}
50% improvement ACR50 criteria Follow-up: 1 years	459 per 1000	409 per 1000 (335 to 454)	RR 0.89 (0.73 to 0.99)	531 (1 study)	⊕⊕○○ low ^{2,4}
No radiographic progression vdH-S≤0 Follow-up: 1 years	370 per 1000	511 per 1000 (418 to 622)	RR 1.38 (1.13 to 1.68)	531 (1 study)	⊕⊕○○ low ^{1,2,4}
Change in physical function HAQ. Scale from: 0 to 3. Follow-up: 1 years	The mean change in physical function in the control groups was -0,9 points	The mean change in physical function in the intervention groups was 0.0 points higher (0.11 lower to 0.11 higher)		531 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ²
Any adverse event Follow-up: 1 years	953 per 1000	953 per 1000 (924 to 991)	RR 1.00 (0.97 to 1.04)	531 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ¹

¹ Unclear incomplete outcome data
² Unclear randomization procedure + +
³ 95% CI includes both no effect and appreciable benefit/harm
⁴ Few events (<300)

EFFEKT AV ADALIMUMAB KOMBINERT MED METOTREKSAT SAMMENLIKNET MED METOTREKSAT ALENE

Tre studier, DE019, PREMIER og PROWD (42;43;49) undersøkte effekt og sikkerhet av adalimumab kombinert med metotreksat sammenliknet med metotreksat alene.

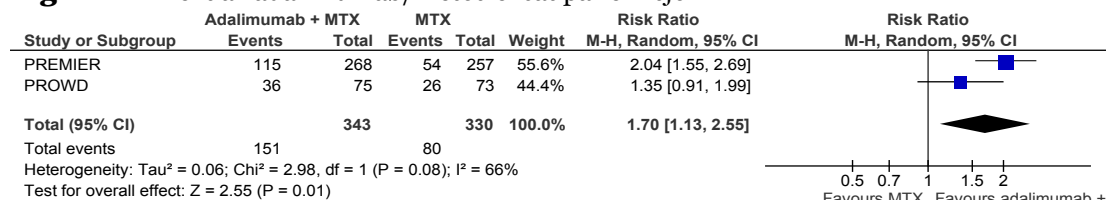
Sykdomsprogresjon

Hovedutfallet vårt, remisjon, inngikk i to studier, behandlingsrespons (50 % bedring) i tre studier og endring i leddødeleggelse i én studie. Ingen av studiene undersøkte endring i sykdomsaktivitet.

Remisjon

Data fra PREMIER og PROWD (43;49) viste at andelen adalimumab/metotreksatpasienter i remisjon (151/343; 43 %) var større enn andelen metotreksatpasienter (80/330; 24 %) (figur 4). Forskjellen var statistisk signifikant, og vi vurderte dokumentasjonskvaliteten som lav (tabell 11).

Figur 4. Effekt av adalimumab/metotreksat på remisjon



Behandlingsrespons

En metaanalyse av samtlige tre adalimumabstudier (42;43;49) viste at 227 av 384 (59 %) av adalimumab/metotreksatpasienter oppnådde 50 % bedring etter ett år, mot 153 av 367 (42 %) metotreksatpasienter (vedlegg 5, figur 22). Forskjellen var ikke statistisk signifikant, og vi vurderte dokumentasjonen til å være av middels kvalitet (tabell 11).

Endring i leddødeleggelse

Sammenslåtte resultater fra DEO19 og PREMIER (42;43) viste at pasienter som fikk adalimumab kombinert med metotreksat hadde en gjennomsnittlig økning i den van der Heijde-modifiserte Sharp-skåren som var 4,70 poeng (-6,72 - -2,68) lavere enn gjennomsnittsskåren til de som fikk metotreksat monoterapi (vedlegg 5, figur 24). Forskjellen var statistisk signifikant, og vi vurderte dokumentasjonen til å være av middels kvalitet (tabell 11).

Fysisk funksjon

De tre studiene (42;43;49) med til sammen 751 pasienter viste at de som fikk biologiske legemidler hadde en HAQ-skåre som i gjennomsnitt var 0,31 poeng (-0,40 - -0,22) lavere enn DMARD-pasientenes gjennomsnittsskåre (vedlegg 5, figur 23). Forskjellen var statistisk signifikant, og vår vurdering var at dokumentasjonskvaliteten var middels (tabell 11).

Livskvalitet

Ingen studier rapporterte livskvalitet i ett samlet effektestimat.

Arbeidsrelaterte utfall

Tall fra PROWD (49) viste at en mindre andel adalimumab/metotreksatpasienter (14/75; 19 %) enn metotreksatpasienter (29/73; 40 %) hadde falt ut av arbeidslivet etter ett år (vedlegg 5, figur 25). Forskjellen var statistisk signifikant, og dokumentasjonskvaliteten vurderte vi som middels (tabell 11).

Tabell 11. Effekt av adalimumab/metotreksat sammenliknet med metotreksat

Outcomes	Illustrative comparative risks (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	DMARDs	Adalimumab + methotrexate			
Remission DAS<2.6 Follow-up: 1 year	242 per 1000	411 per 1000 (273 to 617)	RR 1.70 (1.13 to 2.55)	673 (2 studies)	⊕⊕○○ low ^{1,2}
50% improvement ACR criteria Follow-up: 1 year	417 per 1000	630 per 1000 (409 to 972)	RR 1.51 (0.98 to 2.33)	751 (3 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ¹
Radiographic progression vdH-S. Scale from: 0 to 448. Follow-up: 1 year	The mean radiographic progression in the control groups was 5.71 points	The mean radiographic progression in the intervention groups was 4.70 points lower (6.72 to 2.68 lower)		65 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ²
Change in physical function HAQ. Scale from: 0 to 3. Follow-up: 1 year	The mean change in physical function ranged across control groups from -0.44 to -0.30 points	The mean change in physical function in the intervention groups was 0.31 standard deviations lower (0.40 to 0.22 lower)		727 (3 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ¹
Job Loss Follow-up: 1 year	397 per 1000	187 per 1000 (107 to 322)	RR 0.47 (0.27 to 0.81)	148 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ²
Any Adverse Event Follow-up: 2 years	953 per 1000	982 per 1000 (943 to 1000)	RR 1.03 (0.99 to 1.06)	525 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ²
Any serious adverse event Follow-up: 1 year	151 per 1000	174 per 1000 (83 to 362)	RR 1.15 (0.55 to 2.4)	148 (1 study)	⊕⊕○○ low ^{2,4}

¹ Unclear randomisation procedure + +
² Few events (<300)
³ Small sample size (<400)
⁴ 95% CI includes both no effect and appreciable benefit/harm

Sikkerhet

Én av studiene undersøkte forekomst av minst én bivirkning etter to år, og én studie rapporterte forekomsten av minst én alvorlig uønsket hendelse etter ett år.

Bivirkninger

PREMIER-data (43) viste forekomst av bivirkninger etter to år hos 262 av 268 (98 %) adalimumab/metotreksatpasienter, og hos 245 av 257 (95 %) metotreksatpasienter (vedlegg 5, figur 26). Forskjellen var ikke statistisk signifikant, og kvaliteten på dokumentasjonen ble vurdert som middels (tabell 11).

Alvorlige uønskete hendelser

I PROWD (49) var andelen pasienter med minst én alvorlig uønsket hendelse 13 av 75 (17 %) og 11 av 73 (15 %) i henholdsvis adalimumab/metotreksatgruppa og den rene metotreksatgruppa (vedlegg 5, figur 27). Forskjellen var ikke statistisk signifikant, og kvaliteten på dokumentasjonen ble vurdert som lav (tabell 11).

EFFEKT AV ETANERCEPT MONOTERAPI SAMMENLIKNET MED METOTREKSAT

Én av de 12 inkluderte studiene (ERA) (46;47) undersøkte effekt og sikkerhet av etanercept monoterapi sammenliknet metotreksat. 207 pasienter ble randomisert til høydose etanercept (50 mg/uke), 208 ble randomisert til lavdose etanercept (20 mg/uke), og 217 ble randomisert til metotreksat. Publikasjonene fra ERA viste resultater fra en subgruppeanalyse som ekskluderte etanercept lavdosearmen i samtlige utfall bortsett fra bivirkninger.

Sykdomsprogresjon

ERA rapporterte tre utfall under sykdomsprogresjon: remisjon, endring i sykdomsaktivitet og endring i leddødeleggelse. Behandlingsrespons ble ikke rapportert.

Remisjon

Andelen etanerceptpasienter i remisjon var 39/207 (19 %), og for metotreksatpasienter var andelen 37/217 (18 %) (vedlegg 5, figur 28). Forskjellen var ikke statistisk signifikant (tabell 12). Vår vurdering var at dokumentasjonen var av svært lav kvalitet (tabell 12).

Endring i sykdomsaktivitet

Etanerceptpasientene hadde i gjennomsnitt en økning i DAS28-skåre som var 0,10 poeng (0,08 – 0,12) større enn økningen til metotreksatpasientene (vedlegg 5, figur 30). Forskjellen var statistisk signifikant, og vi vurderte dokumentasjonen til å være av lav kvalitet (tabell 12).

Endring i leddødeleggelse

Pasienter som fikk etanercept hadde en gjennomsnittlig økning i den van der Heijde-modifiserte Sharp-skåren som var 0,60 poeng (-1,30 - 0,10) lavere enn gjennomsnittsskåren til de som fikk metotreksat (vedlegg 5, figur 31). Forskjellen var ikke statistisk signifikant, og vi vurderte dokumentasjonen til å være av svært lav kvalitet (tabell 12).

Fysisk funksjon

De som fikk etanercept hadde en HAQ-skåre som i gjennomsnitt var 0,03 poeng (-0,22 - 0,16) lavere enn metotreksatpasientenes gjennomsnittsskåre (vedlegg 5, figur 29). Forskjellen var ikke statistisk signifikant, og dokumentasjonen ble vurdert til å være av svært lav kvalitet (tabell 12).

Livskvalitet

Ingen studier rapporterte livskvalitet i ett samlet effektestimater.

Arbeidsrelaterte utfall

Ikke rapportert.

Sikkerhet

Det eneste utfallet som inngikk under sikkerhet var forekomst av reaksjoner ved injeksjonsstedet etter ett år. Dette utfallet ble rapportert for samtlige etanerceptpasienter i studien, altså både høy- og lavdosepasienter. 147 av 415 (35 %) etanerceptpasienter og 19 av 217 (9 %) metotreksatpasienter rapporterte om reaksjoner (vedlegg 5, figur 32). Forskjellen var statistisk signifikant, og vår vurdering var at dokumentasjonen var av lav kvalitet (tabell 12).

Tabell 12. Effekt av etanercept monoterapi sammenliknet med metotreksat

Outcomes	Illustrative comparative risks (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	Methotrexate	Etanercept monotherapy			
Remission DAS28<2.6 Follow-up: 1 years	171 per 1000	188 per 1000 (127 to 284)	RR 1.10 (0.74 to 1.66)	424 (1 study)	⊕○○○ very low ^{1,2,3,4,5}
Change in disease activity DAS28. Scale from: 0 to 10. Follow-up: 1 years	The mean change in disease activity in the control groups was 2.2 points	The mean change in disease activity in the intervention groups was 0.10 points lower (0.12 to 0.08 lower)		414 (1 study)	⊕⊕○○ low ^{1,2,3}
Radiographic progression vdH-S. Scale from: 0 to 448. Follow-up: 1 years	The mean radiographic progression in the control groups was 1.6 points	The mean radiographic progression in the intervention groups was 0.6 points lower (1.3 lower to 0.1 higher)		424 (1 study)	⊕○○○ very low ^{1,2,5}
Change in physical function HAQ. Scale from: 0 to 3. Follow-up: 1 years	The mean change in physical function in the control groups was -0.76 points	The mean change in physical function in the intervention groups was 0.03 points higher (0.1 lower to 0.16 higher)		424 (1 study)	⊕○○○ very low ^{1,2,3,5}
Injection site reaction Follow-up: 2 years	88 per 1000	356 per 1000 (227 to 558)	RR 4.05 (2.58 to 6.34)	632 (1 study)	⊕⊕○○ low ^{1,4}

¹ Unclear randomisation procedure
² Sub group analysis excludes low dose arm
³ Unclear handling of incomplete outcome data
⁴ Few events (< 300)
⁵ 95% CI includes no effect and appreciable benefit/harm

EFFEKT AV ETANERCEPT KOMBINERT MED METOTREKSAT SAMMENLIKNET MED METOTREKSAT ALENE

Én av de 12 inkluderte studiene (COMET) (45) undersøkte effekt og sikkerhet av etanercept kombinert med metotreksat sammenliknet metotreksat alene. 274 pasienter ble randomisert til etanercept/metotreksat og 268 ble randomisert til metotreksat alene.

Sykdomsprogresjon

COMET rapporterte tre utfall under sykdomsprogresjon: remisjon, behandlingsrespons (50 % bedring) og andel pasienter uten endring i leddødeleggelse. Endring i sykdomsaktivitet ble ikke rapportert.

Remisjon

Andelen etanercept/metotreksatpasienter i remisjon var 132/274 (48 %), og for metotreksatpasienter var andelen 73/268 (27 %) (vedlegg 5, figur 33). Forskjellen var statistisk signifikant (tabell 13). Vår vurdering var at dokumentasjonen var av middels kvalitet (tabell 13).

Behandlingsrespons

181 av 274 (66 %) pasienter som fikk etanercept/metotreksat oppnådde 50 % bedring etter ett år i behandling, sammenliknet med 119 av 268 (44 %) metotreksatpasienter (vedlegg 5, figur 34). Forskjellen var statistisk signifikant, og vi vurderte dokumentasjonskvaliteten som høy (tabell 13).

Ingen endring i leddødeleggelse

Andelen etanercept/metotreksatpasienter uten økning i leddødeleggelse var 184/274 (67 %), og for metotreksatpasienter var andelen 125/268 (47 %) (vedlegg 5, figur 36). Forskjellen var statistisk signifikant (tabell 13). Vår vurdering var at dokumentasjonen var av høy kvalitet (tabell 13).

Fysisk funksjon

Blant de som fikk etanercept/metotreksat var andelen med bedring i fysisk funksjon 140/274 (57 %), og blant metotreksatpasientene var den 93/268 (35 %) (vedlegg 5, figur 35). Forskjellen var statistisk signifikant, og dokumentasjonen ble vurdert til å være av middels kvalitet (tabell 13).

Livskvalitet

Ingen studier rapporterte livskvalitet i ett samlet effektestimert.

Arbeidsrelaterte utfall

ERA rapporterte ett arbeidsrelatert utfall, som var en subgruppeanalyse med pasienter i arbeid ved studiestart. Etter ett år hadde 9 av 105 (9 %) etanercept/metotreksatpasienter og 24 av 100 (24 %) metotreksatpasienter falt ut av arbeidslivet (vedlegg 5, figur 37). Forskjellen var statistisk signifikant, og vi vurderte dokumentasjonskvaliteten som lav (tabell 13).

Sikkerhet

ERA undersøkte både forekomst av minst én bivirkning og forekomsten av minst én alvorlig uønsket hendelse etter ett år.

Bivirkninger

247 av 274 (90 %) etanercept/metotreksatpasienter, og 246 av 268 (92 %) metotreksatpasienter rapporterte om minst én bivirkning (vedlegg 5, figur 38). Forskjellen var ikke statistisk signifikant, og kvaliteten på dokumentasjonen ble vurdert som høy (tabell 13).

Alvorlige uønskete hendelser

Andelen pasienter med minst én alvorlig uønsket hendelse 33 av 274 (12 %) og 34 av 268 (13 %) i henholdsvis etanercept/metotreksatgruppa og den rene metotreksatgruppa (vedlegg 5, figur 39). Forskjellen var ikke statistisk signifikant, og kvaliteten på dokumentasjonen ble vurdert som lav (tabell 13).

Tabell 13. Effekt av etanercept kombinert med metotreksat sammenliknet med metotreksat alene

Outcomes	Illustrative comparative risks (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	DMARDS	Etanercept + methotrexate			
Remission DAS28<2.6 Follow-up: 1 years	272 per 1000	481 per 1000 (381 to 607)	RR 1.77 (1.4 to 2.23)	542 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ¹
50% improvement ACR50 criteria Follow-up: 1 years	444 per 1000	662 per 1000 (564 to 773)	RR 1.49 (1.27 to 1.74)	542 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high
No radiographic progression vdH-S change <= 0 Follow-up: 1 years	466 per 1000	671 per 1000 (578 to 783)	RR 1.44 (1.24 to 1.68)	542 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high
Improved physical function HAQ change <= 0.5 Follow-up: 1 years	347 per 1000	510 per 1000 (416 to 625)	RR 1.47 (1.20 to 1.80)	542 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ¹
Stopped Working self report Follow-up: 1 years	240 per 1000	86 per 1000 (41 to 175)	RR 0.36 (0.17 to 0.73)	205 (1 study)	⊕⊕○○ low ^{1,2}
Any adverse event Follow-up: 1 years	918 per 1000	900 per 1000 (854 to 955)	RR 0.98 (0.93 to 1.04)	542 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ high
Any serious adverse event Follow-up: 1 years	127 per 1000	121 per 1000 (77 to 189)	RR 0.95 (0.61 to 1.49)	542 (1 study)	⊕⊕○○ low ^{1,3}

¹ Few events (<300)
² Sub group analysis
³ 95% CI includes no effect and appreciable harm/benefit

EFFEKT AV ABATACEPT KOMBINERT MED METOTREKSAT SAMMENLIKNET MED METOTREKSAT ALENE

Én av de 12 inkluderte studiene (AGREE) (48) undersøkte effekt og sikkerhet av abatacept kombinert med metotreksat sammenliknet med metotreksat alene. 256

pasienter ble randomisert til abatacept/metotreksat og 253 ble randomisert til metotreksat alene. AGREE rapporterte kun resultater som falt inn under sykdomsprogresjon.

Sykdomsprogresjon

De tre rapporterte utfallene under sykdomsprogresjon var remisjon, behandlingsrespons (50 % bedring) og endring i leddødeleggelse. Endring i sykdomsaktivitet ble ikke rapportert.

Remisjon

Andelen abatacept/metotreksatpasienter i remisjon var 106/256 (41 %), og for metotreksatpasienter var andelen 59/253 (23 %) (vedlegg 5, figur 40). Forskjellen var statistisk signifikant (tabell 14). Vår vurdering var at dokumentasjonen var av lav kvalitet (tabell 14).

Behandlingsrespons

147 av 256 (57 %) pasienter som fikk abatacept/metotreksat oppnådde 50 % bedring etter ett år i behandling, sammenliknet med 107 av 253 (42 %) metotreksatpasienter (vedlegg 5, figur 41). Forskjellen var statistisk signifikant, og vi vurderte dokumentasjonskvaliteten som lav (tabell 14).

Endring i leddødeleggelse

Dette utfallet ble kun rapportert for pasienter som hadde fullført studien (n=441). Endring i leddødeleggelse ble målt med den Genant-modifiserte Sharp-skåren. Pasienter som fikk abatacept/metotreksat hadde en gjennomsnittlig økning i den skåren som var 0,48 poeng (-0,91 - -0,05) lavere enn gjennomsnittsskåren til de som fikk metotreksat (vedlegg 5, figur 42). Forskjellen var statistisk signifikant, og vi vurderte dokumentasjonen til å være av lav kvalitet (tabell 14).

Fysisk funksjon

Ikke rapportert.

Livskvalitet

Ingen studier rapporterte livskvalitet i ett samlet effektestimat.

Arbeidsrelaterte utfall

Ikke rapportert.

Sikkerhet

Ikke rapportert.

Tabell 14. Effekt av abatacept kombinert med metotreksat sammenliknet med metotreksat alene

Outcomes	Illustrative comparative risks (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk methotrexate	Corresponding risk Abatacept/methotrexate			
Remission DAS28-CRP<2,6 Follow-up: 1 years	233 per 1000	415 per 1000 (317 to 541)	RR 1.78 (1.36 to 2.32)	509 (1 study)	⊕⊕OO low ^{1,2}
50% improvement ACR50 criteria Follow-up: 1 years	423 per 1000	575 per 1000 (482 to 685)	RR 1.36 (1.14 to 1.62)	509 (1 study)	⊕⊕OO low ^{1,2}
Radiographic progression, completer analysis vdH-S. Scale from: 0 to 448. Follow-up: 1 years	The mean radiographic progression, completer analysis, in the control groups was 1.05 points	The mean radiographic progression, completer analysis, in the intervention groups was 0.48 points lower (0.91 to 0.05 lower)		441 (1 study)	⊕⊕OO low ^{1,3}

¹ Unclear sequence generation, allocation concealment and blinding.
² Few events (<300)
³ Small sample size (<400)

Diskusjon

Så vidt vi vet er dette den første systematiske oversikten som utelukkende fokuserer på tidlig leddgikt og behandling med biologiske legemidler. Den britiske legeforeningen (Royal College of Physicians) publiserte i 2009 en retningslinje for håndtering av leddgikt (6). Retningslinjen omfattet også tidlig leddgikt, men gikk ikke inn på bruk av biologiske legemidler i denne pasientgruppa. En britisk *health technology assessment*- (HTA-) rapport fra 2006 inkluderte tidlig leddgiktpasienter og omfattet TNF-hemmerne adalimumab, etanercept og infliximab (7). Litteratursøket rapporten baserte seg på kan imidlertid karakteriseres som utdatert (februar 2005), rapporten inkluderte kun seks studier med tidlig leddgiktpasienter, og resultatene fra disse studiene var ikke rapportert i egne analyser.

Vi inkluderte til sammen 12 randomiserte kontrollerte studier som undersøkte effekten av de biologiske legemidlene infliximab, adalimumab, etanercept og abatacept. Metaanalysene antydte følgende hovedfunn for bruk av biologiske legemidler i kombinasjon med DMARDs:

- flere pasienter i remisjon
- verken flere eller færre alvorlige uønskete hendelser
- flere pasienter som oppnår 50 % bedring
- bedre fysisk funksjon
- mindre leddødeleggelse

Resultatene for pasienter med tidlig leddgikt var i samsvar med resultater fra metaanalyser av effekter av biologiske legemidler hos pasienter med etablert sykdom (6). Metaanalysen for hovedutfallet vårt viste at sannsynligheten for å oppnå remisjon var omtrent doblet ved bruk av biologiske legemidler i kombinasjon med DMARDs i forhold til DMARDs alene. Analysene ga ikke holdepunkter for forskjeller mellom de ulike legemidlene i størrelse på effekt.

Biologiske legemidler alene så ikke ut til å ha verken bedre eller dårligere effekt enn metotreksat på kliniske endepunkter, men mulig noe bedre effekt på leddødeleggelse.

Metodiske svakheter i de inkluderte studiene gjør at de fleste resultater inneholder en viss grad av usikkerhet. Enkelte utfall hadde dog høy dokumentasjonskvalitet:

mindre leddødeleggelse for biologiske legemidler generelt, og for henholdsvis infliximab og etanercept kombinert med metotreksat. Videre var dokumentasjonskvaliteten høy for at infliximab/metotreksat gir lavere sykdomsaktivitet enn metotreksat alene, og for at etanercept/metotreksat gir flere med 50 % bedring, og verken færre eller flere med bivirkninger.

Utfall med høy dokumentasjonskvalitet kan forventes å reproduseres ved gjentatte studier, mens utfall med middels, lav og svært lav kvalitet må tolkes med den grad av usikkerhet de innebærer. Hovedutfallet vårt for klinisk effekt, remisjon, hadde lav til svært lav dokumentasjonskvalitet. Det er altså mulig at biologiske legemidler øker sannsynligheten for å bli helt frisk etter ett år, men for de fleste av legemidlene er det vanskelig å estimere en sannsynlighet.

Metoden vi har brukt for å vurdere dokumentasjonskvalitet, GRADE, er basert på gjennomsiktighet og systematikk. Likevel innebærer metoden bruk av skjønn. Det betyr at andre forskere vil kunne gjøre andre vurderinger enn oss.

Selv med utfall med høy dokumentasjonskvalitet er det grunn til å undersøke størrelsen på effektestimaterne og stille spørsmål om klinisk signifikans. For eksempel anslår den samlede metaanalysen at pasienter som fikk biologiske legemidler kombinert med metotreksat i gjennomsnitt hadde 4,13 poeng mindre økning i leddødeleggelse enn pasienter som kun fikk metotreksat. Med en 448-poengs skala som utfallsmål er det vanskelig å se at denne statistisk signifikante forskjellen med høy dokumentasjonskvalitet kan være av klinisk betydning over ett år. Imidlertid vil forskjellen kunne være klinisk betydningsfull hvis effektforskjellen vedvarer. Man kan estimere at en gjennomsnittlig leddgiktspasient lever 20 år med sykdommen. En økning i van der Heijde-modifiserte Sharp-skåren på 100 poeng over et langt liv vil gi betydelig invaliditet og funksjonstap.

Vi hadde et svakt dokumentasjonsgrunnlag for effekten av biologiske legemidler kombinert med metotreksat på remisjon etter ett år. 200 flere pasienter i remisjon per 1000 behandlede er trolig noe de fleste ville anse som klinisk signifikant. Det er imidlertid viktig å merke seg at DAS < 1,6 og DAS-28 < 2,6 ikke er det samme som å være frisk. Derfor arbeider også ACR og EULAR sammen om å utvikle nye kriterier for remisjon. Remisjon blir i økende grad vektlagt av revmatologer som mål for leddgiktbehandling. TICORA og BeSt er eksempler på studier som har en *treat-to-target*-tilnærming, hvor klinisk remisjon er det ultimate endepunktet (50;51). Det var imidlertid bare fem av de 12 inkluderte studiene som rapporterte data om remisjon. På den annen side var surrogatutfallet endring i leddødeleggelse rapportert på minst én måte i de fleste studiene.

Biologiske legemidler kombinert med metotreksat så ikke ut til å være verken mer eller mindre trygt å bruke enn metotreksat alene. Dette resultatet stemmer godt med en nylig publisert kanadisk systematisk oversikt som undersøkte sikkerhet ved bruk

av TNF-hemmere ved leddgikt, uavhengig av sykdomsvarighet (52). Metaanalyser av 18 RCTer med 8808 pasienter kunne ikke påvise noen økt risiko for død, alvorlige uønskete hendelser, alvorlig infeksjon eller kreft. Bruk av RCTer for å undersøke sikkerhet ved legemidler er ofte kritisert på grunn av strenge seleksjonskriterier, små utvalg og kort oppfølgingstid. Når det gjelder oppfølgingstid er det et viktig poeng at risikoen for alvorlige infeksjoner er størst i begynnelsen av behandling med TNF-hemmere (52-54), slik at denne typen problemer burde fanges opp av studier med kort oppfølgingstid. Videre begynner antallet gjennomførte RCTer å bli så stort at det ikke lenger er snakk om små utvalg når vi slår resultatene sammen i metaanalyser. Observasjonsstudier er kjent for å være nyttige supplement til RCTer, spesielt for spørsmål om sikkerhet, på grunn av en mer naturalistisk pasientsammensetting og behandlingsforløp, store utvalg og lang oppfølgingstid. En oversikt over europeiske registerstudier fant imidlertid heller ingen økt risiko for uønskete hendelser forbundet med bruk av biologiske legemidler (55). På den annen side kjenner vi til oversikter over både observasjonsstudier og RCTer som viser en forhøyet risiko for alvorlige infeksjoner og kreft (56;57). Forklaringen på forskjellene i funn om sikkerhet kan tenkes å ligge i publikasjonsdatoen. Det kan se ut som de nyeste oversiktene ikke finner noen økt risiko, mens noe eldre publikasjoner finner dem. En mulig tolkning er at tidlige observasjoner om økt risiko for skadevirkninger har bidratt til en endring i hvordan pasienter selekteres, overvåkes og behandles for å unngå uønskete hendelser.

Denne systematiske oversikten definerte tidlig leddgikt som maksimum tre års sykdomsvarighet. Mange vil argumentere for en kortere sykdomsvarighet. De britiske retningslinjene setter for eksempel grensen ved to års varighet (6). Et internasjonalt forum av revmatologer har dessuten vurdert de eksisterende ACR-kriteriene som for konservative fordi mange av symptomene ikke vil manifestere seg før sykdommen er relativt langtkommen. ACR og EULAR vil derfor i fellesskap publisere et nytt sett med diagnosekriterier i løpet av våren 2010. Med de nye kriteriene vil det være mulig å få en leddgikt diagnose tidligere enn med de eksisterende ACR-kriteriene.

Hensikten med denne rapporten var å undersøke om bruk av biologiske legemidler generelt gir bedre effekt enn bruk av konvensjonell DMARD-behandling. Selv om vi både har slått sammen de biologiske legemidlene i analysene, og analysert dem hver for seg, kan vi ikke svare på spørsmålet om hvilket biologisk legemiddel som gir best effekt. Den mest egnede framgangsmåten for å besvare dette spørsmålet ville være RCTer med såkalte *head-to-head*-sammenlikninger. Så vidt vi kjenner til foreligger ingen slike studier foreløpig. Et alternativ til *head-to-head*-sammenlikninger er indirekte sammenlikninger. En systematisk oversikt fra Cochrane Collaboration har gjort indirekte sammenlikninger av biologiske legemidler ved etablert leddgikt (58). Forfatterne konkluderte med at de ulike legemidlene hadde nokså lik effekt, med unntak av anakinra, som ikke hadde like god effekt som de andre, og etanercept, som så ut til å forårsake færre frafall på grunn av bivirkninger.

Denne rapporten, og de fleste andre forsøk på å undersøke effekt og sikkerhet av biologiske legemidler versus konvensjonell behandling, kan vise til at begge legemiddelgrupper gir behandlingsrespons hos en viss andel av pasientene. Et viktig spørsmål er hva som kjennetegner pasienter som responderer på henholdsvis biologiske legemidler og DMARDs. Vi hadde som delmål med denne rapporten å undersøke hvorvidt kjønn, alder, etnisitet og sykdomsvarighet kunne ses i sammenheng med behandlingsrespons. Dessverre fant vi ikke data som gjorde en slik undersøkelse mulig.

Konklusjon

Denne systematiske oversikten har vist at biologiske legemidler muligens gir nesten 80 % større sannsynlighet for å oppnå remisjon sammenliknet med DMARDs. I absolute tall svarer dette til at 45 % og 25 % oppnår remisjon ved bruk av henholdsvis biologiske legemidler i kombinasjon med DMARDs og DMARDs alene. Det er fortsatt usikkert hvorvidt biologiske legemidler er forbundet med økt risiko for skadevirkninger. Sammenliknet med DMARDs vil bruk av biologiske legemidler begrense leddødeleggelse i løpet av det første behandlingsåret, men en klinisk betydning av dette funnet forutsetter at forskjellen i effekt vedvarer over år. Samtlige utfall går i favør av biologiske legemidler, men metodiske svakheter medfører en viss grad av usikkerhet.

BEHOV FOR VIDERE FORSKNING

Framtidig forskning bør fokusere på enda tidligere leddgikt, og kanskje bare inkludere personer som er nydiagnostiserte med de nye ACR-/EULAR-kriteriene. Videre er en viktig framtidig forskningsoppgave å identifisere subgrupper av tidlig leddgiktpasienter som ville respondere med remisjon på biologiske legemidler som førstvalg. *Head-to-head*-studier som undersøker den relative effekten av de forskjellige biologiske legemidlene er også et aktuelt forskningsbehov.

Referanser

1. Hootman JM, Helmick CG, Schappert SM. Magnitude and characteristics of arthritis and other rheumatic conditions on ambulatory medical care visits, United States, 1997. *Arthritis & Rheumatism* 47(6):571-81, 2002;
2. Kvalvik AG, Larsen S, Aadland HA, Hoyeraal HM. Changing structure and resources in a rheumatology combined unit during 1977-1999. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 36(2):125-35, 2007;-Apr.
3. Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 22(2 Suppl 1):1-12, 2004;
4. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-24.
5. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61(4):290-7.
6. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Rheumatoid arthritis: national clinical guideline for management and treatment in adults. London: R; 2009.
7. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2006;10(42):1-229.
8. Arentz-Hansen H, Granum L, Gulseth H-C, Idsø N, Knudsrød OG, Koldingsnes W, et al. TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2006. (12).
9. Furst DE, Keystone EC, Kirkham B, Kavanaugh A, Fleischmann R, Mease P, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Annals of the Rheumatic Diseases* 67 Suppl 3:iii2-25, 2008;
10. Coll P, Gjertsen MK, Granum L, Jahnsen J, Koldingsnes W, Kvien TK, et al. Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av TNF- α hemmere og andre giologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet; 2007.
11. Emery P, Kvien TK. Treating rheumatoid arthritis. *BMJ* 335(7610):56-7, 2007;
12. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981;24(10):1308-15.

13. Fransen J, van Riel PL. DAS remission cut points. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(6 Suppl 43):S-32.
14. van Riel PL, van Gestel AM, van de Putte LB. Development and validation of response criteria in rheumatoid arthritis: steps towards an international consensus on prognostic markers. *Br J Rheumatol* 1996;35 Suppl 2:4-7.
15. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39):S93-S99.
16. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(6):727-35.
17. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 1993;36(6):729-40.
18. van der Heijde DM, 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990;49(11):916-20.
19. van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PL, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51(2):177-81.
20. Prevoo ML, 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):44-8.
21. DAS-SCORE.nl. www.das-score.nl. [Oppdatert 2010; Lest 16 Mar 2010]
22. van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989;1(8646):1036-8.
23. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23(2):137-45.
24. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473-83.
25. Ware JE, Jr., Kosinski M, Keller SD. SF-36 health survey manual and interpretation guide. Boston: The Health Institute; 1994.
26. Gossec L, Dougados M, Rincheval N, Balanescu A, Boumpas DT, Canadello S, et al. Elaboration of the preliminary Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score: a EULAR initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases* 68(11):1680-5, 2009;
27. Olsen JA. Helseøkonomi: effektivitet og rettferdighet. Oslo: Cappelen akademisk forlag; 2006.

28. Essink-Bot ML, Stouthard ME, Bonsel GJ. Generalizability of valuations on health states collected with the EuroQolc-questionnaire. *Health Econ* 1993;2(3):237-46.
29. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ* 2002;21(2):271-92.
30. Gilworth G, Chamberlain MA, Harvey A, Woodhouse A, Smith J, Smyth MG, et al. Development of a work instability scale for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;49(3):349-54.
31. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. <http://www.cochrane-handbook.org/>. The Cochrane Collaboration (Version 5.0.1): [Oppdatert Sep 2008;]
32. Review Manager (RevMan). Versjon 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2008.
33. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ, et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336(7651):995-8.
34. Smolen JS, Han C, van der HD, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Infliximab treatment maintains employability in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(3):716-22.
35. St.Clair EW, Van der Heijde DMFM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(11):3432-43.
36. Goekoop-Ruiterman YP, Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(11):3381-90.
37. van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YPM, Vries-Bouwstra JK, Guler-Yuksel M, Zwinderman AH, Kerstens PJSM, et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):914-21.
38. Durez P, Malghem J, Nzeusseu TA, Depresseux G, Lauwerys BR, Westhovens R, et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. *Arthritis Rheum* 2007;56(12):3919-27.
39. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(1):27-35.
40. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Coster L, Waltbrand E, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid ar-

- thritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *The Lancet* 2009;374(9688):459-66.
41. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, Cosgrove DO, Blomley MJ, Marsters PA, et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50(4):1107-16.
 42. Jamal S, Patra K, Keystone EC. Adalimumab response in patients with early versus established rheumatoid arthritis: DEO19 randomized controlled trial subanalysis. *Clin Rheumatol* 2009;28(4):413-9.
 43. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54(1):26-37.
 44. Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, Reece R, Keenan AM, Walker D, et al. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59(10):1467-74.
 45. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008;372(9636):375-82.
 46. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46(6):1443-50.
 47. Keystone E, Freundlich B, Schiff M, Li J, Hooper M. Patients with moderate rheumatoid arthritis (RA) achieve better disease activity states with etanercept treatment than patients with severe RA. *The Journal of rheumatology* 2009;36(3):522-31.
 48. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1870-7.
 49. Bejarano V, Quinn MA, Conaghan PG, Reece R, Keenan AM, Walker D, et al. Improved work stability and reduced job loss with adalimumab plus methotrexate in early rheumatoid arthritis: Results of the prevention of work disability (PROWD) study. *Ann Rheum Dis* 2008;66(Suppl. 66)
 50. Porter D. Trials in rheumatoid arthritis: choosing the right outcome measures--comment on the article by Felson et al. *Ann Rheum Dis* 2008;67(9):1356.
 51. Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP, Vries-Bouwstra JK, Breedveld FC, Dijkmans BA, FARR study group. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(6 Suppl 43):S-77.

52. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis* 2009;68(7):1136-45.
53. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66(10):1339-44.
54. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL, Silman AJ. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum* 2007;56(9):2896-904.
55. Zink A, Askling J, Dixon WG, Klareskog L, Silman AJ, Symmons DPM. European biologicals registers: methodology, selected results and perspectives. *Ann Rheum Dis* 2009;68(8):1240-6.
56. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295(19):2275-85.
57. Arentz-Hansen H, Palm Ø, Norderhaug IN, Klemp M, Nordvåg B-Y. TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer (del 2): effekt og bivirkninger over tid. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2007. (2).
58. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD007848.

Vedlegg 1

SØKESTRATEGI

The Cochrane Library

Dato: 15.09.2009

ID	Search	Hits	Edit	Delete
#1	MeSH descriptor Arthritis, Rheumatoid explode all trees	3465	edit	delete
#2	(rheumat* next arthr*):ti,ab,kw	4327	edit	delete
#3	(#1 OR #2)	4952	edit	delete
#4	MeSH descriptor Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein , this term only	115	edit	delete
#5	(etanercept or infliximab or adalimumab or rituximab or tocilizumab or anakinra or abatacept):ti,ab,kw	1231	edit	delete
#6	(#4 OR #5)	1327	edit	delete
#7	(#3 AND #6)	348	edit	delete

Cochrane Reviews [7] | Other Reviews [12] | Clinical Trials [244] | Methods Studies [5] | Technology Assessments [37] | **Economic Evaluations [43]** | Cochrane Groups [0]

EMBASE

EMBASE 1980 to 2009 Week 37

#	Searches	Results
1	exp rheumatoid arthritis/	66581
2	(rheumat* adj arthritis).tw.	48578
3	or/1-2	73097
4	etanercept/	8578
5	infliximab/	12473
6	adalimumab/	4301

7	rituximab/	13013
8	atlizumab/	444
9	recombinant interleukin 1 receptor blocking agent/	1903
10	abatacept/	1072
11	(etanercept or infliximab or adalimumab or rituximab or tocilizumab or anakinra or abatacept).tw.	11002
12	or/4-11	28565
13	3 and 12	7229
14	Clinical study/	18564
15	case control study/	20888
16	Family study/	8264
17	Longitudinal study/	20326
18	Retrospective study/	104565
19	Prospective study/	85488
20	Randomized controlled trials/	173538
21	19 not 20	74691
22	Cohort analysis/	56528
23	(Cohort adj (study or studies)).tw.	38733
24	(Case control adj (study or studies)).tw.	35903
25	(follow up adj (study or studies)).tw.	23233
26	(observational adj (study or studies)).tw.	19795
27	(epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw.	36140
28	(cross sectional adj (study or studies)).tw.	27558
29	or/14-18,21-28	398626
30	13 and 29 [OBSERV.stud]	530
31	"Cost Benefit Analysis"/ [Filter: Cost effect./-utility]	31336
32	"Cost Effectiveness Analysis"/	60169
33	"Cost Minimization Analysis"/	1526
34	"Cost Utility Analysis"/	2647
35	(cost* adj2 (benefit* or effective* or minim* or utilit*)).tw.	53552
36	cba.tw.	5654
37	cea.tw.	11020
38	cua.tw.	389
39	Economic Evaluation/	4759

40 Health economics/	10799
41 (health economic? or economic evaluation?).tw.	5505
42 Pharmacoeconomics/	952
43 (pharmacoeconomic? or pharmac* economic?).tw.	3198
44 or/31-43 [Filter: Cost effect./-utility]	136404
45 13 and 44 [Cost /eff. stud.]	404
46 limit 13 to "treatment (2 or more terms min difference)"	1574

MEDLINE

Ovid MEDLINE(R) 1950 to September Week 1 2009

#	Searches	Results
1	exp arthritis, rheumatoid/	84876
2	(rheumat* adj arthr*).tw.	59854
3	or/1-2	96734
4	Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein/	2988
5	(etanercept or infliximab or adalimumab or rituximab or tocilizumab or anakinra or abatacept).tw.	10365
6	or/4-5	13084
7	3 and 6	2901
8	Epidemiologic studies/ [Filter Observ.stud.]	4606
9	exp case control studies/	442289
10	exp cohort studies/	736379
11	case control.tw.	47605
12	(cohort adj (study or studies)).tw.	42833
13	cohort analy\$.tw.	2083
14	(follow up adj (study or studies)).tw.	29565
15	(observational adj (study or studies)).tw.	21037
16	longitudinal.tw.	88999
17	retrospective.tw.	168521
18	cross sectional.tw.	91750
19	Cross-sectional studies/	104404
20	or/8-19	1303637
21	case reports.pt.	1446116
22	comment.pt.	395652

23 letter.pt.	666357
24 editorial.pt.	245721
25 animal/	4484438
26 human/	10991105
27 25 not (25 and 26)	3350254
28 or/21-24,27	5570881
29 20 not 28	1164869
30 7 and 29 [Observasj.stud.]	483
31 Cost-Benefit Analysis/ [Filter: Cost eff./ -utility]	46858
32 (cost* adj2 (benefit* or effective* or minim* or utilit*)).tw.	60471
33 cba.tw.	7749
34 cea.tw.	12917
35 cua.tw.	619
36 Economics, Medical/	7092
37 (health economic? or economic evaluation?).tw.	5682
38 Economics, Pharmaceutical/	2083
39 (pharmac* adj economic?).tw.	241
40 pharmacoeconomic?.tw.	2030
41 Technology Assessment, Biomedical/	6856
42 technology assessment?.tw.	2264
43 or/31-42	122312
44 7 and 43 [Cost.eff. stud]	85
45 limit 7 to "therapy (optimized)" [RCT]	519

Vedlegg 2

EKSKLUDERTE STUDIER

Publikasjon	Eksklusjonsårsak
Abe T, Takeuchi T, Miyasaka N, Hashimoto H, Kondo H, Ichikawa Y, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. <i>The Journal of rheumatology</i> 2006;33:37-44.	Sykdomsvarighet > 3 år
Allaart CF, Breedveld FC, Dijkmans BA. Treatment of recent-onset rheumatoid arthritis: lessons from the BeSt study. <i>The Journal of rheumatology Supplement</i> 2007;80:25-33.	Ikke RCT
Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP, Vries-Bouwstra JK, Breedveld FC, Dijkmans BA, FARR study group. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 2006;24:S-77.	Rapportert i hovedartikkel
Antoni C, Kalden JR. Combination therapy of the chimeric monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 1999;17:S73-S77.	Ikke mottatt
Bankhurst AD. Etanercept and methotrexate combination therapy. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 1999;17:S69-S72.	Ikke RCT
Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, Reece R, Keenan AM, Walker D, et al. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> 2008;59:1467-74.	Allerede inkludert
Bejarano V, Quinn MA, Conaghan PG, Reece R, Keenan AM, Walker D, et al. Improved work stability and reduced job loss with adalimumab plus methotrexate in early rheumatoid arthritis: Results of the prevention of work disability (PROWD) study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2008;66	Rapportert i hovedartikkel
Breedveld FC, Emery P, Keystone E, Patel K, Furst DE, Kalden JR, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2004;63:149-55.	Ingen relevante utfall rapportert
Bustabad S. Safety of rituximab. <i>Medicina Clinica Monografias</i> 2008;9:32-6.	Ikke RCT
Chen D-Y, Chou S-J, Hsieh T-Y, Chen Y-H, Chen H-H, Hsieh C-W, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, comparative study of human anti-TNF antibody adalimumab in combination with methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis. <i>J Formos Med Assoc</i> 2009;108:310-9.	Sykdomsvarighet > 3 år

Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. <i>Arthritis Rheum</i> 2006;54:2793-806.	Sykdomsvarighet > 3 år
Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ, et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. <i>Ann Rheum Dis</i> 2004;63:1062-8.	Sykdomsvarighet > 3 år
Cohen SB, Woolley JM, Chan W, Study Group. Interleukin 1 receptor antagonist anakinra improves functional status in patients with rheumatoid arthritis. <i>The Journal of rheumatology</i> 2003;30:225-31.	Sykdomsvarighet > 3 år
Cole JC, Li T, Lin P, Maclean R, Wallenstein GV. Treatment impact on estimated medical expenditure and job loss likelihood in rheumatoid arthritis: re-examining quality of life outcomes from a randomized placebo-controlled clinical trial with abatacept. <i>Rheumatology (Oxford, England)</i> 2008;47:1044-50.	Sykdomsvarighet > 3 år
Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, et al. Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: A double-blind randomised 2-year study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2009;68:1146-52.	Sykdomsvarighet > 3 år
Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. <i>Ann Rheum Dis</i> 2006;65:1357-62.	Sykdomsvarighet > 3 år
Crawford M, Moreland L. Interleukin-6 receptor antagonist as therapy for rheumatoid arthritis. <i>Current rheumatology reports</i> 2007;9:393-4.	Ikke RCT
De Lara MGM, Balsa A. Efficacy of rituximab in rheumatoid arthritis. <i>Medicina Clinica Monografias</i> 2008;9:20-6.	Ikke mottatt
de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Verpoort KN, Schreuder GM, Ewals JA, Terwiel JP, et al. Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies. <i>Arthritis Rheum</i> 2008;58:1293-8.	Post hoc-analyser
Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. <i>The New England journal of medicine</i> 2004;350:2572-81.	Sykdomsvarighet > 3 år
Emery P, Durez P, Dougados M, Legerton CW, Becker JC, Vratsanos G, et al. The impact of T-cell co-stimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept. <i>Ann Rheum Dis</i> 2009; Published Online First: 23 November 2009 doi:10.1136/ard.2009.113043	Ingen RA-diagnose
Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. <i>Arthritis Rheum</i> 2006;54:1390-400.	Sykdomsvarighet > 3 år
Emery P, Genovese MC, van Vollenhoven R, Sharp JT, Patra K, Sasso EH. Less radiographic progression with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate monotherapy across the spectrum of clinical response in early rheumatoid arthritis. <i>J Rheumatol</i> 2009;36:1429-41.	Rapportert i hovedartikkel

Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. <i>Ann Rheum Dis</i> 2008;67:1516-23.	Sykdomsvarighet > 3 år
Emery P, Kosinski M, Li T, Martin M, Williams GR, Becker JC, et al. Treatment of rheumatoid arthritis patients with abatacept and methotrexate significantly improved health-related quality of life. <i>The Journal of rheumatology</i> 2006;33:681-9.	Sykdomsvarighet > 3 år
Emery P. Abatacept has beneficial effects in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNFalpha therapy. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 2005;23:767-8.	Ikke RCT
Feist E, Burmester G-R. Is tocilizumab in combination with traditional DMARDs safe and effective for patients with active RA? <i>Nature Clinical Practice Rheumatology</i> 2009;5:128-9.	Ikke RCT
Fernandez-Lopez C, Blanco FJ. [ATTAIN study: Efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to anti-TNF-alpha]. <i>Reumatologia Clinica Suplementos</i> 2006;1:34-43.	Ikke mottatt
Fleischmann R, Tesser J, Schiff MH, Schechtman J, Burmester G-R, Bennett R, et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2006;65:1006-12.	Sykdomsvarighet > 3 år
Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester GR, Tesser J, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Rheum</i> 2003;48:927-34.	Sykdomsvarighet > 3 år
Furst DE, Gaylis N, Bray V, Olech E, Yocum D, Ritter J, et al. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2007;66:893-9.	Sykdomsvarighet > 3 år
Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). <i>The Journal of rheumatology</i> 2003;30:2563-71.	Sykdomsvarighet > 3 år
Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R, Becker JC, Aranda R, Vratsanos G, et al. Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial. <i>Ann Rheum Dis</i> 2008;67:1084-9.	Sykdomsvarighet > 3 år
Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, Moreland LW, Martin RW, Whitmore JB, et al. Longterm safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. <i>The Journal of rheumatology</i> 2005;32:1232-42.	Sykdomsvarighet > 3 år
Genovese MC, Becker J-C, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor a inhibition. <i>N Engl J Med</i> 2005;353:1114-23.	Sykdomsvarighet > 3 år
Genovese MC, Mckay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. <i>Arthritis Rheum</i> 2008;58:2968-80.	Sykdomsvarighet > 3 år

Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker JC, Aranda R, Teng J, et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. <i>Ann Rheum Dis</i> 2008;67:547-54.	Sykdomsvarighet > 3 år
Genovese MC, Siri DA, Tomsic M, Blackburn T, Woodworth T, Jones G. Tocilizumab (TCZ) monotherapy improves rheumatoid arthritis (RA) outcomes regardless of disease duration. <i>ACR Annual Scientific Meeting</i> ; 2008.	Konferanseabstract
Goekoop-Ruiterman YP, Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. <i>Ann Intern Med</i> 2007;146:406-15.	Ingen data på relevante utfall
Han C, Smolen J, Kavanaugh A, St Clair EW, Baker D, Bala M. Comparison of employability outcomes among patients with early or long-standing rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> 2008;59:510-4.	Ikke RCT
Hoff M, Kvien TK, Kalvesten J, Elden A, Haugeberg G. Adalimumab therapy reduces hand bone loss in early rheumatoid arthritis: Explorative analyses from the PREMIER study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2009;68:1171-6.	Post hoc-analyser
Hu D, Bao C, Chen S, Gu J, Li Z, Sun L, et al. A comparison study of a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein (rhTNFR:Fc) and methotrexate in treatment of patients with active rheumatoid arthritis in China. <i>Rheumatol Int</i> 2009;29:297-303.	Sykdomsvarighet > 3 år
Jamal S, Patra K, Keystone EC. Adalimumab response in patients with early versus established rheumatoid arthritis: DE019 randomized controlled trial subanalysis. <i>Clin Rheumatol</i> 2009;28:413-9.	Allerede inkludert
Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2010;69:88-96.	Sykdomsvarighet > 3 år
Kanbe K, Inoue K, Inoue Y, Suzuki Y. Histological changes in bone marrow after treatment of infliximab for rheumatoid arthritis. <i>Clin Rheumatol</i> 2008;27:497-501.	Sykdomsvarighet > 3 år
Kavanaugh A, Klareskog L, van der HD, Li J, Freundlich B, Hooper M. Improvements in clinical response between 12 and 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis on etanercept therapy with or without methotrexate. <i>Ann Rheum Dis</i> 2008;67:1444-7.	Sykdomsvarighet > 3 år
Kavanaugh A, St Clair EW, Mccune WJ, Braakman T, Lipsky P. Chimeric anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. <i>The Journal of rheumatology</i> 2000;27:841-50.	Sykdomsvarighet > 3 år
Keystone E, Burmester GR, Furie R, Loveless JE, Emery P, Kremer J, et al. Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. <i>Arthritis Rheum</i> 2008;59:785-93.	Sykdomsvarighet > 3 år
Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: An open-label extension analysis. <i>Arthritis Rheum</i> 2007;56:3896-908.	Sykdomsvarighet > 3 år
Keystone EC, Haraoui B, Bykerk VP. Role of adalimumab in the treatment of early rheumatoid arthritis. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 2003;21:S198-S199.	Rapportert i hovedartikkel
Keystone EC, Haraoui B, Bykerk VP. Role of infliximab in the treatment of early rheumatoid arthritis. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 2003;21:S200-S202.	Rapportert i hovedartikkel

Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. <i>Arthritis Rheum</i> 2004;50:1400-11.	Sykdomsvarighet > 3 år
Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, Kafka S, Lovy M, DeVries T, et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Rheum</i> 2004;50:353-63.	Sykdomsvarighet > 3 år
Kim H-Y, Lee H-Y, Son YW. Erratum: A randomized, double-blind, place III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate (ALPAR Journal of Rheumatology) (2007) vol. APLAR Journal of Rheumatology 2007;10:166.	Ikke RCT
Kim H-Y, Lee S-K, Song YW, Yoo D-H, Koh E-M, Yoo B, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. <i>APLAR Journal of Rheumatology</i> 2007;10:9-16.	Sykdomsvarighet > 3 år
Kimel M, Cifaldi M, Chen N, Revicki D. Adalimumab plus methotrexate improved SF-36 scores and reduced the effect of rheumatoid arthritis (RA) on work activity for patients with early RA. <i>The Journal of rheumatology</i> 2008;35:206-15.	Ingen data på relevante utfall
Klarenbeek NB, Dirven L, Guler-Yuksel M, Gerards AH, Kerstens PJ, Molenaar THE, et al. Clinical and Radiological Outcomes of Four DAS Driven Treatment Strategies: 6-Year Results of the BeSt Study. <i>ACR/ARHP Annual Scientific Meeting; 2009 Oct 19; Philadelphia, USA 2009.</i>	Konferanseabstract
Klarenbeek NB, Guler-Yuksel M, van der Kooij SM, van der Heijde D, Han KH, Hulsmans HMJ, et al. Clinical and Radiological Outcomes in Recent Onset Rheumatoid Arthritis after 5 Years of DAS-steered treatment in the BeSt-study. <i>ACR/ARHP Annual Scientific Meeting; 2008 Oct 28; San Francisco, USA 2008.</i>	Konferanseabstract
Klareskog L, Gaubitz M, Rodriguez-Valverde V, Malaise M, Dougados M, Wajdula J, et al. A long-term, open-label trial of the safety and efficacy of etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis not treated with other disease-modifying antirheumatic drugs. <i>Ann Rheum Dis</i> 2006;65:1578-84.	Sykdomsvarighet > 3 år
Klareskog L, van der HD, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2004;363:675-81.	Sykdomsvarighet > 3 år
Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Rheum</i> 2005;52:2263-71.	Sykdomsvarighet > 3 år
Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. <i>Ann Intern Med</i> 2006;144:865-76.	Sykdomsvarighet > 3 år
Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Results of a two-year followup study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. <i>Arthritis Rheum</i> 2008;58:953-63.	Sykdomsvarighet > 3 år

Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis by Selective Inhibition of T-Cell Activation with Fusion Protein CTLA4lg. <i>N Engl J Med</i> 2003;349:1907-15.	Sykdomsvarighet > 3 år
Lan J-L, Chou S-J, Chen D-Y, Chen Y-H, Hsieh T-Y, Young J, et al. A comparative study of etanercept plus methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis: A 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. <i>J Formos Med Assoc</i> 2004;103:618-23.	Sykdomsvarighet ikke rapportert
Landewe R, van der HD, Klareskog L, van Vollenhoven R, Fatenejad S. Disconnect between inflammation and joint destruction after treatment with etanercept plus methotrexate: Results from the trial of etanercept and methotrexate with radiographic and patient outcomes. <i>Arthritis Rheum</i> 2006;54:3119-25.	Sykdomsvarighet > 3 år
Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Laasonen L, Möttönen P, Hannonen P, Korpela M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on addition of infliximab to the FIN-RACo DMARD combination therapy for initial six months in patients with early active rheumatoid arthritis. The NEO-RACo study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2008;67:50.	Konferanseabstract
Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Möttönen P, Hannonen P, Korpela M, Kauppi M, et al. Adding infliximab to triple DMARD plus prednisolone therapy reduces absence from work in patients with early active rheumatoid arthritis. Results from a double-blind placebocontrolled study (NEO-RACo). <i>ACR/ARHP Annual Scientific Meeting ; 2008 Oct 27; San Francisco, USA 2008.</i>	Konferanseabstract
Lipsky PE, Van Der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. <i>The New England journal of medicine</i> 2000;343:1594-602.	Sykdomsvarighet > 3 år
Lisbona MP, Maymo J, Perich J, Almirall M, Pérez-García C, Carbonell J. Etanercept reduces synovitis as measured by magnetic resonance imaging in patients with active rheumatoid arthritis after only 6 weeks. <i>The Journal of rheumatology</i> 2008;35:394-7.	Sykdomsvarighet > 3 år
Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: A randomised phase III trial. <i>Lancet</i> 1999;354:1932-9.	Sykdomsvarighet > 3 år
Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> 1998;41:1552-63.	Sykdomsvarighet > 3 år
Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. <i>Arthritis Rheum</i> 2004;50:1051-65.	Sykdomsvarighet > 3 år
Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. <i>Arthritis Rheum</i> 2006;54:2817-29.	Sykdomsvarighet > 3 år

Mathias SD, Colwell HH, Miller DP, Moreland LW, Buatti M, Wanke L. Health-related quality of life and functional status of patients with rheumatoid arthritis randomly assigned to receive etanercept or placebo. Clin Ther 2000;22:128-39.	ikke sammenliknet med DMARD
Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J, Greenwald M, Kivitz A, Barile-Fabris L, et al. Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: Results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) Trial. The Journal of rheumatology 2008;35:20-30.	Sykdomsvarighet > 3 år
Miyasaka N, Change S, I. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association 2008;18:252-62.	Sykdomsvarighet > 3 år
Moreland LW, Genovese MC, Sato R, Singh A. Effect of etanercept on fatigue in patients with recent or established rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006;55:287-93.	Ikke RCT
Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1999;130:478-86.	Sykdomsvarighet > 3 år
Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): Significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. Modern Rheumatology 2009;19:12-9.	Sykdomsvarighet > 3 år
Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. Ann Rheum Dis 2007;66:1162-7.	Sykdomsvarighet > 3 år
Panayi GS. B cell-directed therapy in rheumatoid arthritis - Clinical experience. J Rheumatol 2005;32:19-24.	disease duration not reported
Rahman MU, Strusberg I, Geusens P, Berman A, Yocum D, Baker D, et al. Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66:1233-8.	Sykdomsvarighet > 3 år
Rau R, Sander O, Wassenberg S. Erosion healing in rheumatoid arthritis after anakinra treatment. Ann Rheum Dis 2003;62:671-3.	Ikke RCT
Rau R, Simianer S, van Riel PL, van de Putte LB, Krüger K, Schattenkirchner M, et al. Rapid alleviation of signs and symptoms of rheumatoid arthritis with intravenous or subcutaneous administration of adalimumab in combination with methotrexate. Scand J Rheumatol 2004;33:145-53.	Sykdomsvarighet > 3 år
Rudesheim S. Infliximab in combination with methotrexate for the therapy of rheumatoid arthritis. Dtsch Apoth Ztg 2000;140:42-3.	Ikke RCT
Russell AS, Wallenstein GV, Li T, Martin MC, Maclean R, Blaisdell B, et al. Abatacept improves both the physical and mental health of patients with rheumatoid arthritis who have inadequate response to methotrexate treatment. Ann Rheum Dis 2007;66:189-94.	Sykdomsvarighet > 3 år
Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate	Sykdomsvarighet > 3 år

response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096-103.

Schiff MH, DiVittorio G, Tesser J, Fleischmann R, Schechtman J, Hartman S, et al. The safety of anakinra in high-risk patients with active rheumatoid arthritis: six-month observations of patients with comorbid conditions. <i>Arthritis Rheum</i> 2004;50:1752-60.	Sykdomsvarighet > 3 år
Schiff MH, Yu EB, Weinblatt ME, Moreland LW, Genovese MC, White B, et al. Long-term experience with etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis in elderly and younger patients: Patient-reported outcomes from multiple controlled and open-label extension studies. <i>Drugs Aging</i> 2006;23:167-78.	Post hoc-analyser
Smolen JS, Han C, Bala M, Maini RN, Kalden JR, van der HD, et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. <i>Arthritis Rheum</i> 2005;52:1020-30.	Sykdomsvarighet > 3 år
Smolen JS, Han C, Van der Heijde DMFM, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: The impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. <i>Ann Rheum Dis</i> 2009;68:823-7.	Post hoc-analyser
Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. <i>Arthritis Rheum</i> 2006;54:702-10.	Post hoc-analyser
Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, Emery P, Li N, Yin M, et al. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. <i>Rheumatology (Oxford, England)</i> 2006;45:1505-13.	Sykdomsvarighet > 3 år
Taylor PC, Steuer A, Gruber J, McClinton C, Cosgrove DO, Blomley MJ, et al. Ultrasonographic and radiographic results from a two-year controlled trial of immediate or one-year-delayed addition of infliximab to ongoing methotrexate therapy in patients with erosive early rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> 2006;54:47-53.	Relevante utfall rapportert i hovedartikkel
Tesser J, Fleischmann R, Dore R, Bennett R, Solinger A, Joh T, et al. Concomitant medication use in a large, international, multicenter, placebo controlled trial of anakinra, a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis. <i>The Journal of rheumatology</i> 2004;31:649-54.	Sykdomsvarighet > 3 år
Tornero MJ. The AIM study: Efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. <i>Reumatologia Clinica Suplementos</i> 2006;1:25-33.	Sykdomsvarighet > 3 år
Torrance GW, Tugwell P, Amorosi S, Chartash E, Sengupta N. Improvement in health utility among patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab (a human anti-TNF monoclonal antibody) plus methotrexate. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2004;43:712-8.	Sykdomsvarighet > 3 år
van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van Riel PL, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. <i>Ann Rheum Dis</i> 2004;63:508-16.	Sykdomsvarighet > 3 år

van der Heijde D, Burmester G, Melo-Gomes J, Codreanu C, Martin Mola E, Pedersen R, et al. Inhibition of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with moderately active rheumatoid arthritis previously treated with monotherapy. <i>Ann Rheum Dis</i> 2009;68:1113-8.	Sykdomsvarighet > 3 år
van der Heijde D, Burmester G, Melo-Gomes J, Codreanu C, Mola EM, Pedersen R, et al. The safety and efficacy of adding etanercept to methotrexate or methotrexate to etanercept in moderately active rheumatoid arthritis patients previously treated with monotherapy. <i>Ann Rheum Dis</i> 2008;67:182-8.	Sykdomsvarighet > 3 år
van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. <i>Arthritis Rheum</i> 2006;54:1063-74.	Sykdomsvarighet > 3 år
van der Heijde D, Klareskog L, Singh A, Tornero J, Melo-Gomes J, Codreanu C, et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. <i>Ann Rheum Dis</i> 2005;65:328-34.	Sykdomsvarighet > 3 år
van der Heijde D, Landewe R, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Settas L, Pedersen R, et al. Presentation and analysis of data on radiographic outcome in clinical trials: experience from the TEMPO study. <i>Arthritis Rheum</i> 2005;52:49-60.	Sykdomsvarighet > 3 år
van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YPM, Vries-Bouwstra JK, Peeters AJ, van Krugten MV, Breedveld FC, et al. Probability of continued low disease activity in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. <i>Ann Rheum Dis</i> 2008;67:266-9.	Post hoc-analyser
van der Kooij SM, Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Ewals JA, Han KH, Hazes JM, et al. Patient-reported outcomes in a randomized trial comparing four different treatment strategies in recent-onset rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> 2009;61:4-12.	Ingen data på relevante utfall
van der Kooij SM, le Cessie S, Goekoop-Ruiterman YPM, Vries-Bouwstra JK, van Zeven D, Kerstens PJSM, et al. Clinical and radiological efficacy of initial vs delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2009;68:1153-8.	Post hoc-analyser
van Riel PL, Freundlich B, MacPeck D, Pedersen R, Foehl JR, Singh A, et al. Patient-reported health outcomes in a trial of etanercept monotherapy versus combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the ADORE trial. <i>Ann Rheum Dis</i> 2008;67:1104-10.	Sykdomsvarighet > 3 år
van Riel PL, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Nab HW, Pedersen R, et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. <i>Ann Rheum Dis</i> 2006;65:1478-83.	Sykdomsvarighet > 3 år
van Vollenhoven R, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Bratt J, SWEFOT Study Group. In Early RA with Insufficient Response to MTX, the Addition of Anti-TNF Results in Less Radiological Progression Over 24 Months Than the Addition of Conventional DMARDs: Results From the SWEFOT Trial. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting; 2009 Oct 19; Philadelphia, USA 2009.	Konferanseabstract
van Vollenhoven R, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Bratt J, SWEFOT Study Group. In early RA, conventional DMARD or anti-TNF add-on to MTX provides stable benefits from 12 to 24 months of follow-up: 2-year results of the SWEFOT clinical trial. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting; 2009 Oct 19; Philadelphia, USA 2009.	Konferanseabstract

Visvanathan S, Marini JC, Smolen JS, Clair EWS, Pritchard C, Shergy W, et al. Changes in biomarkers of inflammation and bone turnover and associations with clinical efficacy following infliximab plus methotrexate therapy in patients with early rheumatoid arthritis. <i>J Rheumatol</i> 2007;34:1465-74.	Post hoc-analyser
Watt I, Cobby M. Treatment of rheumatoid arthritis patients with interleukin-1 receptor antagonist: radiologic assessment. <i>Semin Arthritis Rheum</i> 2001;30:21-5.	Sykdomsvarighet > 3 år
Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. <i>Arthritis Rheum</i> 2006;54:2807-16.	Sykdomsvarighet > 3 år
Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. <i>Arthritis Rheum</i> 2003;48:35-45.	Sykdomsvarighet > 3 år
Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. <i>The New England journal of medicine</i> 1999;340:253-9.	Sykdomsvarighet > 3 år
Weinblatt ME, Schiff MH, Ruderman EM, Bingham CO, Li J, Louie J, et al. Efficacy and safety of etanercept 50 mg twice a week in patients with rheumatoid arthritis who had a suboptimal response to etanercept 50 mg once a week: results of a multicenter, randomized, double-blind, active drug-controlled study. <i>Arthritis Rheum</i> 2008;58:1921-30.	Sykdomsvarighet > 3 år
Weisman MH, Moreland LW, Furst DE, Weinblatt ME, Keystone EC, Paulus HE, et al. Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a pilot study. <i>Clin Ther</i> 2003;25:1700-21.	Sykdomsvarighet > 3 år
Weisman MH, Paulus HE, Burch FX, Kivitz AJ, Fierer J, Dunn M, et al. A placebo-controlled, randomized, double-blinded study evaluating the safety of etanercept in patients with rheumatoid arthritis and concomitant comorbid diseases. <i>Rheumatology (Oxford, England)</i> 2007;46:1122-5.	Sykdomsvarighet > 3 år
Wells G, Li T, Maxwell L, Maclean R, Tugwell P. Responsiveness of patient reported outcomes including fatigue, sleep quality, activity limitation, and quality of life following treatment with abatacept for rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2008;67:260-5.	Sykdomsvarighet > 3 år
Westhovens R, Cole JC, Li T, Martin M, Maclean R, Lin P, et al. Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial. <i>Rheumatology (Oxford, England)</i> 2006;45:1238-46.	Sykdomsvarighet > 3 år
Westhovens R, Houssiau F, Joly J, Everitt DE, Zhu Y, Sisco D, et al. A phase I study assessing the safety, clinical response, and pharmacokinetics of an experimental infliximab formulation for subcutaneous or intramuscular administration in patients with rheumatoid arthritis. <i>The Journal of rheumatology</i> 2006;33:847-53.	Sykdomsvarighet > 3 år
Westhovens R, Kremer JM, Moreland LW, Emery P, Russell AS, Li T, et al. Safety and efficacy of the selective costimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: A 5-year extended phase IIB study. <i>J Rheumatol</i> 2009;36:736-42.	Sykdomsvarighet > 3 år

Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Rheum</i> 2006;54:1075-86.	Sykdomsvarighet > 3 år
Wong M, Oakley SP, Young L, Jiang BY, Wierzbicki A, Panayi G, et al. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2009;68:1277-84.	Ikke sammenliknet med DMARD
Yount S, Sorensen MV, Cella D, Sengupta N, Grober J, Chartash EK. Adalimumab plus methotrexate or standard therapy is more effective than methotrexate or standard therapies alone in the treatment of fatigue in patients with active, inadequately treated rheumatoid arthritis. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 2007;25:838-46.	Sykdomsvarighet > 3 år
Zhang F-C, Hou Y, Huang F, Wu D-H, Bao C-D, Ni L-Q, et al. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: A preliminary study from China. <i>APLAR Journal of Rheumatology</i> 2006;9:127-30.	Sykdomsvarighet > 3 år

Vedlegg 3

RELEVANTE UTFALL I INKLUDERTE STUDIER

Sykdomsprogresjon

Utfall	Mål	Oppfølging
20 % bedring	ACR-kriterier	1 år
20 % bedring	ACR-kriterier	2 år
50 % bedring	ACR-kriterier	1 år
50 % bedring	ACR-kriterier	2 år
70 % bedring	ACR-kriterier	1 år
70 % bedring	ACR-kriterier	2 år
90 % bedring	ACR-kriterier	1 år
Ingen respons	EULAR-kriterier	1 år
God respons	EULAR-kriterier	1 år
God respons	EULAR-kriterier	2 år
Moderat respons	EULAR-kriterier	1 år
Moderat respons	EULAR-kriterier	1 år
Moderat respons	EULAR-kriterier	2 år
Endring i leddødeleggelser	Total Sharp-score	1 år
Endring i leddødeleggelser	Total Sharp-score	2 år
Endring i leddødeleggelser	Total Sharp-score	4 år
Endring i leddødeleggelser	Total Sharp-score	5 år
Ingen endring i leddødeleggelser	Total Sharp-score	2 år
Endring i sykdomsaktivitet	DAS	1 år
Kontinuerlig lav sykdomsaktivitet	DAS	2 år
Lav sykdomsaktivitet	DAS	1 år
Lav sykdomsaktivitet	DAS	6 år
Remisjon	DAS	1 år
Remisjon	DAS	2 år
Remisjon	DAS	4 år

Remisjon	DAS	5 år
Remisjon	DAS	6 år
Remisjon, medikamentfri	DAS	4 år
Remisjon, medikamentfri	DAS	6 år
Sykdomsaktivitet	DAS	1 år
Sykdomsaktivitet	DAS	1 år

Livskvalitet

Utfall	Mål	Oppfølging
Bedret livskvalitet, fysisk	SF-36	1 år
Bedret livskvalitet, giktspesifikk	SF-36	1 år
Bedret livskvalitet, psykisk	SF-36	1 år
Endring i livskvalitet, fysisk	SF-36	1 år
Endring i livskvalitet, giktspesifikk	SF-36	1 år
Endring i livskvalitet, psykisk	SF-36	1 år
Forverret livskvalitet, fysisk	SF-36	1 år
Forverret livskvalitet, giktspesifikk	SF-36	1 år
Forverret livskvalitet, psykisk	SF-36	1 år
Uendret livskvalitet, fysisk	SF-36	1 år
Uendret livskvalitet, giktspesifikk	SF-36	1 år
Uendret livskvalitet, psykisk	SF-36	1 år

Arbeidsførhet

Utfall	Mål	Oppfølging
>10 tapte arbeidsdager		1 år
0 tapte arbeidsdager		1 år
1-10 tapte arbeidsdager		1 år
Arbeidsfør		1 år
Funksjon, bedring	HAQ	1 år
Funksjon, bedring	HAQ	2 år
Funksjon, bedring	HAQ	4 år
Funksjon, bedring	HAQ	5 år

Alvorlige uønskete hendelser

Utfall	Oppfølging
Alvorlig uønsket hendelse	1 år
Alvorlig uønsket hendelse	2 år
Alvorlig uønsket hendelse	4 år
Død	1 år
Død	2 år
Død	4 år

Bivirkninger

Utfall	Oppfølging
Noen bivirkning	1 år
Noen bivirkning	2 år
Noen bivirkning	4 år
Asteni	1 år
Asteni	2 år
Astma	1 år
Bihulebetennelse	1 år
Blodutredelser	1 år
Blodutredelser	2 år
Diaré	1 år
Diaré	2 år
Dyspepsi	1 år
Dyspepsi	2 år
Faryngitt	1 år
Feber	1 år
Hjerte/kar	1 år
Hjerteinfarkt	1 år
Hodepine	1 år
Hodepine	2 år
Hud/slimhinne	1 år
Hudbetennelse	1 år
Høyt blodtrykk	2 år
Håravfall	1 år
Håravfall	2 år
Infeksjon	1 år

Infeksjon, øvre luftveier	1 år
Influensaaktig syndrom	1 år
Injeksjonssted	1 år
Injeksjonssted	1 år
Injeksjonssted, blødninger	1 år
Injeksjonssted, blødninger	2 år
Injeksjonssted, reaksjon	1 år
Injeksjonssted, reaksjon	2 år
Kvalme	1 år
Kvalme	2 år
Levertoksisitet	1 år
Lungebetennelse	1 år
Mage/tarm	1 år
Magesmerter	1 år
Magesmerter	2 år
Munnsår	1 år
Munnsår	2 år
Myalgi	2 år
Oppkast	2 år
Perifert ødem	2 år
Rinitt	1 år
Rinitt	2 år
Ryggsmertter	1 år
Ryggsmertter	2 år
Skadet i ulykke	2 år
Smerter	2 år
Svimmelhet	1 år
Svimmelhet	2 år
Tuberkulose	1 år
Utslett	1 år
Utslett	2 år

Vedlegg 4

RISK OF BIAS TABLES

Study: AGREE

References

Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1870-1877

Question	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	UNCLEAR	No information about sequence generation and allocation concealment
Allocation concealment?	UNCLEAR	
Blinding? <i>Outcomes: all</i>	UNCLEAR	<p>"Patients, sites and the site conducting radiographic assessment remained blinded to treatment assignments until the end of the study"</p> <p>No other information about blinding procedures etc</p>
Incomplete outcome data addressed? <i>Outcomes: disease activity, clinical improvement, physical function, quality of life</i>	YES	<p>"Unless otherwise stated, efficacy analyses were performed on all patients randomized and treated: patients who discontinued were considered non-responders subsequent to discontinuation."</p> <p>"a last observation carried forward imputation was applied"</p> <p>50/509 withdrawals accounted for in Fig 1, similar number and reasons.</p>
Incomplete outcome data addressed? <i>Outcome: radiographic progression</i>	YES	"missing data for ES, JSN and TS were imputed by linear extrapolation for patients with radiographs at baseline and either Month 6 or discontinuation (or both). For the cumulative probability plot, the observed cumulative proportion (scores ranked from lowest to highest and presented as a cumulative proportion of all scores) was plotted against the actual change from baseline."
Free of selective reporting?	YES	Protocol available – consistent with reported outcomes.
Free of other bias?	UNCLEAR	

Study: ASPIRE

References

St.Clair EW, Van der Heijde DMFM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3432-43.

Smolen JS, Han C, van der HD, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Infliximab treatment maintains employability in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:716-22.

Question	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	YES	"Patient allocation to a treatment group was performed using a dynamic process in which patients were randomly assigned to 1 of the 3 treatment groups by the Interactive Voice Response System (IVRS)."
Allocation concealment?	YES	" performed by an independent assessor who had no knowledge of the patient's treatment assignment."
Blinding? <i>Outcomes: radiographic progression</i>	YES	No mention of outcome assessor blinding, but unlikely to affect results due to double-blind design
Blinding? <i>Outcomes: other</i>	YES	"If a patient had evaluable radiographs either at baseline or at week 54 and at one other time point, the value was estimated using linear extrapolation." " If a patient's radiographs were missing at baseline and week 54, the change from baseline was estimated using the percentile of the entire patient population. Missing values were not imputed for the erosion and joint space narrowing scores when analyzed separately."
Incomplete outcome data addressed? <i>Outcomes: radiographic progression</i>	YES	"A last observation carried forward principle was used to handle missing data between weeks 30 and 54. Data obtained prior to week 30 were not carried over for the week 54 analysis. Patients with no data after week 30 had values set to 0." "If the baseline HAQ score was missing or no HAQ scores were obtained at and after week 30, the area under the curve of the HAQ change from baseline and from week 30 to week 54 was estimated using the percentile of the entire patient population."
Incomplete outcome data addressed? <i>Outcomes: other</i>	YES	Protocol available, OK
Free of selective reporting?	YES	UNCLEAR
Free of other bias?	UNCLEAR	

Study: BeSt**References**

Goekoop-Ruiterman YP, Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381-90.

van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YPM, Vries-Bouwstra JK, Guler-Yuksel M, Zwinderman AH, Kerstens PJSM, et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:914-21.

Question	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	UNCLEAR	"Patients were allocated to 1 of 4 treatment groups by variable block (9-13) randomization, stratified per center. Closed envelopes containing the patient study number, the allocated treatment group, and preprinted prescriptions for the allocated treatment were distributed and stored by ascending stratified randomization number in the participating centers. After receiving authorization by telephone from the study coordinator, the local rheumatologists enrolled eligible patients."
Allocation concealment?	YES	
Blinding? <i>Outcomes: clinical</i>	YES	"Every 3 months, assessments were performed by a research nurse who was blinded to the allocated treatment group." Patients/physicians unblinded, bias unlikely due to nature of assessments
Blinding? <i>Outcomes: radiographic progression</i>	YES	"All radiographs were read by 2 trained assessors who were blinded to the patient's identity, treatment center, and date of radiograph and who scored the radiographs paired, in random order, and independently."
Incomplete outcome data addressed? <i>Outcomes: all</i>	YES	"All outcomes were calculated in an intention-to-treat (ITT) analysis using all available data." "Seventeen patients dropped out (4, 6, 5, and 2 patients in groups 1-4, respectively). 24 patients (5%) discontinued adherence to the protocol because of noncompliance (5, 8, 8, and 3 patients in groups 1-4, respectively), but these patients were not lost to followup, and all available data were included in the ITT analysis."
Free of selective reporting?	YES	Protocol available, primary outcomes consistent. Secondary outcomes remission (DAS) and clinical response (ACR).
Free of other bias?	YES	

Study: COMET

References

Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008;372:375-82

Question	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	YES	<p>“Participants were randomly assigned with a computerised randomisation and enrolment (CORE) system to generate and implement allocation sequence, manage assignment to treatment groups, and maintain blinding. Data were unblinded only if needed for medical management of patients. Masking was removed for one sponsor biostatistical programmer to do the 52-week primary analysis for this report. The study remains blinded throughout period 2, up to week 104.”</p> <p>“Participants received either etanercept 50 mg by subcutaneous injection or etanercept-matching placebo injections once a week for 52 weeks.</p>
Allocation concealment?	YES	
Blinding? <i>Outcomes: all</i>	YES	
Incomplete outcome data addressed? <i>Outcomes: clinical</i>	UNCLEAR	<p>“assumed to be missing at random and imputed with the last observation carried forward (LOCF)”</p> <p>“542 patients from 22 countries participated in this trial” – “528 patients (263 on methotrexate alone and 265 on combined treatment) were available for clinical efficacy analysis; all 542 were included in the safety analysis.”</p>
Incomplete outcome data addressed? <i>Outcome: radiographic progression</i>	UNCLEAR	<p>“for radiographic analyses, only patients with valid baseline and follow-up radiographs were included.”</p> <p>“For radiographic analyses, annualised progression rates were used for radiographs obtained before the 52-week visit. For patients who did not complete 52 weeks, this value was imputed by linear extrapolation from the time of final on-treatment assessment, unless the final radiograph was obtained during the first 3 months of study.”</p>
Free of selective reporting?	UNCLEAR	Protocol available, safety only secondary outcome. In paper, DAS44 remission, ACR responses, function and employment added, but all not reported.
Free of other bias?	UNCLEAR	

Study: DE019**References**

Jamal S, Patra K, Keystone EC. Adalimumab response in patients with early versus established rheumatoid arthritis: DE019 randomized controlled trial subanalysis. *Clin Rheumatol* 2009;28:413-9.

Question	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	UNCLEAR	Not described
Allocation concealment?	UNCLEAR	
Blinding? <i>Outcomes: radiographic progression</i>	YES	Keystone 2004: assessors blinded to treatment, chronological order and clinical response.
Blinding? <i>Outcomes: other</i>	YES	Double-blind, placebo controlled ("... receive adalimumab subcutaneously at a dosage of 40mg every other week; adalimumab subcutaneously at a dosage of 20 mg every week or placebo subcutaneously every week.")
Incomplete outcome data addressed? <i>Outcomes: radiographic progression</i>	YES	Keystone 2004: data imputed by linear extrapolation
Incomplete outcome data addressed? <i>Outcomes: clinical improvement</i>	YES	Keystone 2004: alternative nonresponse defined
Incomplete outcome data addressed? <i>Outcomes: other</i>	YES	Keystone 2004: LOCF
Free of selective reporting?	YES	Protocol available, OK
Free of other bias?	NO	Subgroup analysis of early RA patients, only 2 of 3 treatment arms included

Study: Durez 2007**References**

Durez P, Malghem J, Nzeusseu TA, Depresseux G, Lauwerys BR, Westhovens R, et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. *Arthritis Rheum* 2007;56:3919-27

Question	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	UNCLEAR	Not described "Patients fulfilling the inclusion criteria were randomly allocated to the MTX, IV MP, and infliximab groups."
Allocation concealment?	UNCLEAR	
Blinding? <i>Outcomes: MRI</i>	YES	"...reviewed by a radiologist (JM) with >15 years of experience in musculoskeletal MRI, who was blinded to the clinical details and the treatment"
Blinding? <i>Outcomes: clinical</i>	NO	"From baseline until the last visit, patients were always evaluated by the same physician, who was blinded to treatment allocation." No mention of patient blinding, one group received monotherapy, two groups received combination therapy
Incomplete outcome data addressed? <i>Outcomes: all</i>	UNCLEAR	4/44 participants withdrawn, reasons reported. Outcome data completeness not addressed
Free of selective reporting?	YES	Protocol available, OK
Free of other bias?	UNCLEAR	

Study: ERA

References

Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443-50.

Keystone E, Freundlich B, Schiff M, Li J, Hooper M. Patients with moderate rheumatoid arthritis (RA) achieve better disease activity states with etanercept treatment than patients with severe RA. *The Journal of rheumatology* 2009; 36(3):522-531.

Question	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	UNCLEAR	Not described
Allocation concealment?	UNCLEAR	
Blinding? <i>Outcomes: clinical improvement, physical function</i>	YES	Placebo-controlled
Blinding? <i>Outcomes: radiographic progression</i>	YES	"The readers were trained in the modified Sharp method and were unaware of the patient's treatment assignment and the chronologic order of the images." Assessor blinding sufficient to avoid bias
Incomplete outcome data addressed? <i>Outcomes: clinical improvement, remission</i>	YES	"intention-to-treat analysis was performed that included all patients who received at least one dose of the study drug" 92% completed 12 mo evaluation. Unclear how missing 8% was treated. Unlikely to affect results.
Incomplete outcome data addressed? <i>Outcomes: radiographic progression</i>	YES	"A linear extrapolation that considered the first and last observations, adjusted for time, was used for patients who withdrew from the study." "At 12 months, 15 patients (2 percent) with no follow-up films were assigned the highest score that had been given to patients who had the same base-line score that they did."
Incomplete outcome data addressed? <i>Outcomes: disease activity, physical function</i>	NO	Doesn't mention missing data, who completed and who did not "For patients missing a follow-up score, the last observation was carried forward."
Free of selective reporting?	YES	Protocol not found, pre-specified outcomes reported
Free of other bias?	UNCLEAR	

Study: PREMIER**References**

Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37.

Question	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	UNCLEAR	Not described
Allocation concealment?	UNCLEAR	
Blinding? <i>Outcomes: all</i>	YES	"all patients received an injection (adalimumab or placebo) and an oral medication (MTX or placebo)" "Single-emulsion radiographs of the hands (posteroanterior view) and feet (anteroposterior view) were obtained and digitized for blinded reading. Four readers with no knowledge of the treatment allocations were used for this study, with 2 of these readers reviewing the radiographs of each patient and assessing joint erosions (0–5 scale) and joint space narrowing (0–4 scale), using the modified total Sharp score. During the readings, a computer randomly displayed patient images. Images from multiple time points were displayed simultaneously to allow for comparative assessment, and the readers were blinded with regard to the time point at which the displayed images had been obtained."
Incomplete outcome data addressed? <i>Outcomes: radiographic progression</i>	UNCLEAR	Percentages, rather than crude numbers were given for the results, so addressing incomplete data was difficult to assess
Incomplete outcome data addressed? <i>Outcomes: clinical improvement</i>	YES	"ACR responses were calculated using an intention-to treat analysis, for which patients who discontinued the study prior to reaching the end point were considered to be nonresponders."
Free of selective reporting?	YES	Protocol available, OK
Free of other bias?	UNCLEAR	

Study: PROWD**References**

Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, Reece R, Keenan AM, Walker D, et al. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:1467-74

Question	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	YES	"Double-blind treatment allocation took place by a computer-generated randomization schedule developed centrally by the study sponsor."
Allocation concealment?	YES	"Randomization was in blocks of 4" "Each study center was provided with numbered study cartons containing 2 x 0.8-ml prefilled syringes for the 56-week treatment."
Blinding? <i>Outcomes: all</i>	YES	"Two sets of sealed envelopes containing the drug assignment for each patient were provided to the Abbott Drug Safety Officer and the investigators, and were stored in locked, secured areas". "Adalimumab and placebo were colorless solutions, indistinguishable on the basis of all observable characteristics. The blind was maintained at all times until data collection was finished and the database was locked, except for 1 patient who became pregnant for whom the blind was broken earlier."
Incomplete outcome data addressed? <i>Outcomes: work related</i>	YES	"All analyses were reported for the intent-to-treat population." "Missing values for the primary end point (e.g., participants who discontinued the study prior to week 56 without having been affected by job loss/imminent job loss) were to be classified as no job loss/imminent job loss for the primary analysis."
Incomplete outcome data addressed? <i>Outcome: physical function, clinical improvement, disease activity</i>	YES	"All analyses were reported for the intent-to-treat population." "...data were analyzed as last observation carried forward"
Free of selective reporting?	YES	Study protocol not available, all pre-defined outcomes reported.
Free of other bias?	UNCLEAR	Job loss, imminent job loss and AEs: rules for participant withdrawal, adalimumab offered to withdrawals "on compassionate basis"

Study: Quinn 2005**References**

Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:27-35.

Question	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	UNCLEAR	"Patients were assigned to a treatment group using an adaptive stratified randomization technique, with RF positivity as the stratum."
Allocation concealment?	UNCLEAR	
Blinding? <i>Outcomes: MRI, radiographs</i>	YES	"The first 54 weeks of the study were carried out in a double-blind manner and thereafter in an observational manner." " 2 experienced readers (PGC and PJO) who were blinded to the identity of the patient as well as the clinical findings" "Radiographs were scored blindly"
Blinding? <i>Outcomes: clinical improvement, disease activity, physical function</i>	YES	Blinding of outcome assessment not described, but probably not affected due to double-blind design
Incomplete outcome data addressed? <i>Outcomes: all</i>	YES	"One patient developed cutaneous vasculitis after only 1 infusion of the study drug (infliximab) and was withdrawn from the study, but was included in the intent-to-treat analysis."
Free of selective reporting?	YES	No available protocol. All pre-specified outcome measures reported.
Free of other bias?	UNCLEAR	

Study: SWEFOT**References**

van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Coster L, Waltbrand E, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *The Lancet* 2009;374:459-66.

Question	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	YES	"A computer-generated random list of treatment assignments was kept at the study centre. The statistician who prepared the list had no further role in the study."
Allocation concealment?	YES	"When a patient was judged (at the 3-month visit) eligible for randomisation, the investigator contacted the central study coordinator (MW) at the study centre by telephone and requested randomisation. MW informed the investigator of the first unused assignment on the list."
Blinding? <i>Outcomes: all</i>	NO	"Patients and doctors were aware of treatment allocation owing to the nature of the regimens (two oral drugs versus one infusion). Pharmacists who dispensed oral drugs and nurses who administered intravenous infusions had no other roles in the study." No mention of outcome assessor blinding, outcomes may have been affected.
Incomplete outcome data addressed? <i>Outcomes: primary</i>	YES	"The intention-to-treat population consisted of patients who had undergone random allocation. We used non-responder imputation for patients who, during the first 12 months of the trial, could not or did not continue treatment as per protocol, for any reason." Withdrawals accounted for, fewer withdrawals in experimental group
Incomplete outcome data addressed? <i>Outcomes: secondary</i>	UNCLEAR	Not described
Free of selective reporting?	NO	Protocol available – primary outcome consistent, secondary per protocol outcomes function, x-ray, health economics replaced by EULAR/ACR response
Free of other bias?	UNCLEAR	

Study: Taylor 2006/2007**References**

Taylor PC, Steuer A, Gruber J, Cosgrove DO, Blomley MJ, Marsters PA, et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1107-16.

Question	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	UNCLEAR	"A pharmacist who did not participate in evaluating patient response randomly assigned patients to 1 of 2 treatment groups." Difficult to judge.
Allocation concealment?	UNCLEAR	
Blinding? <i>Outcomes: all</i>	YES	"All physicians, patients, nurses, and other nonclinical members of the study team were blinded with respect to the nature of the study agent being administered." "Those in the initial placebo _ MTX group received infliximab infusions at weeks 54, 56, 62, and thereafter every 8 weeks. Those in the infliximab _ MTX group received a placebo infusion at week 56 in order to maintain blinding,"
Incomplete outcome data addressed? <i>Outcomes: all</i>	YES	One withdrawal not addressed, but probably no risk of bias. "By week 110, a total of 5 patients had withdrawn from the study. Three of these patients consented to attend scheduled imaging procedures, and imaging data for these patients were included in the analyses."
Free of selective reporting?	YES	No protocol found, primary and secondary outcomes not pre-specified, but all specified outcomes reported. Selective reporting unlikely.
Free of other bias?	UNCLEAR	

Vedlegg 5

FOREST PLOTS

Figure 1. Forest plot of biologics + MTX vs DMARDs: Remission predictor: blinding.

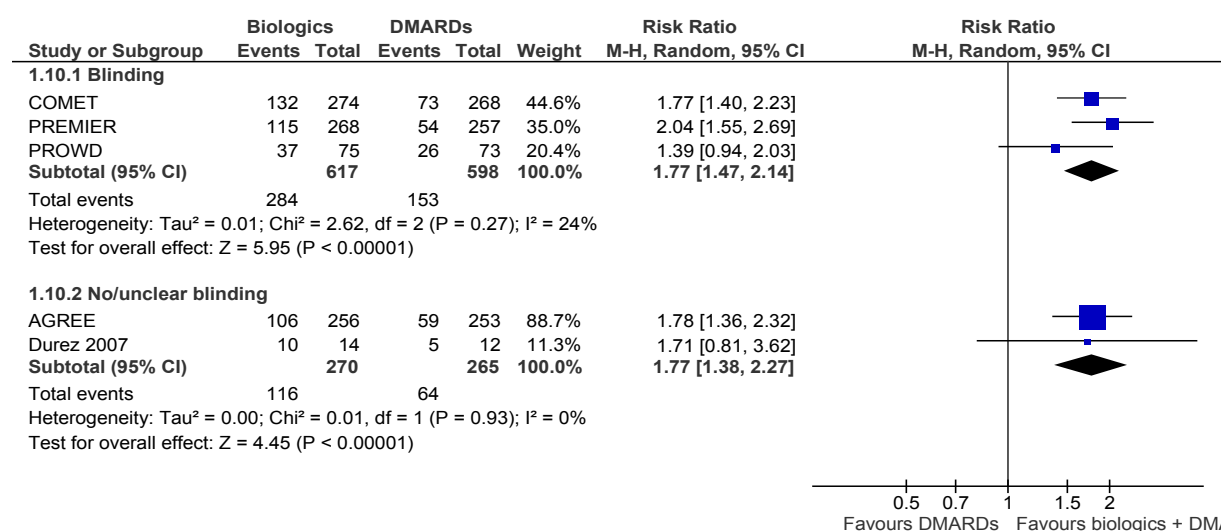


Figure 2. Forest plot of biologics + MTX vs DMARDs, outcome: 50% improvement.

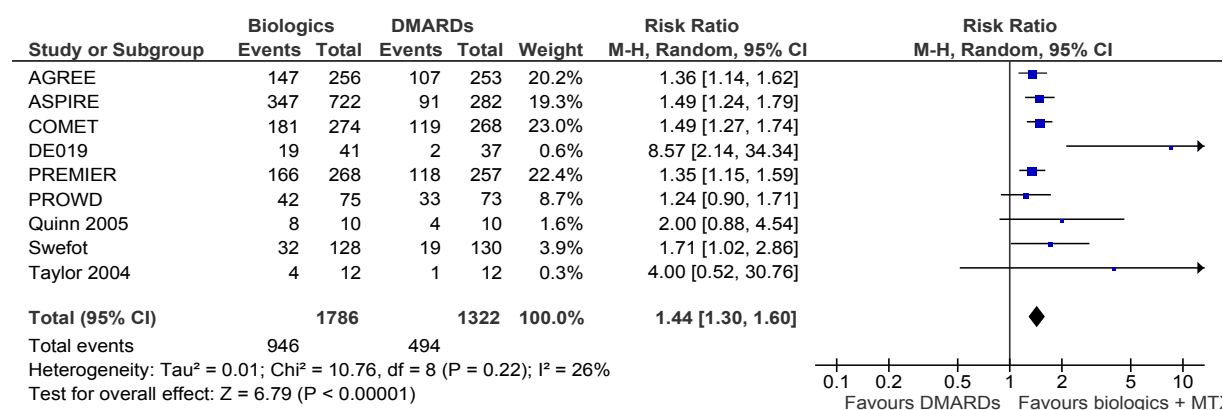


Figure 3. Forest plot of biologics + MTX vs DMARDs, outcome: Change in physical function.

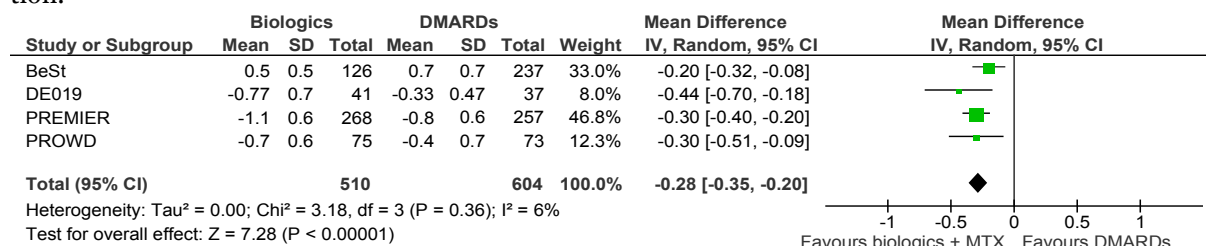


Figure 4. Forest plot of biologics + MTX vs DMARDs, outcome: Radiographic progression.

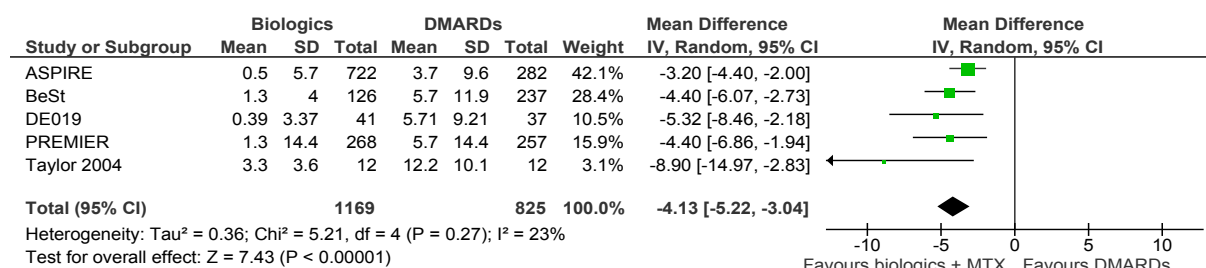


Figure 5. Forest plot of biologics + MTX vs DMARDs, outcome: Any adverse event.

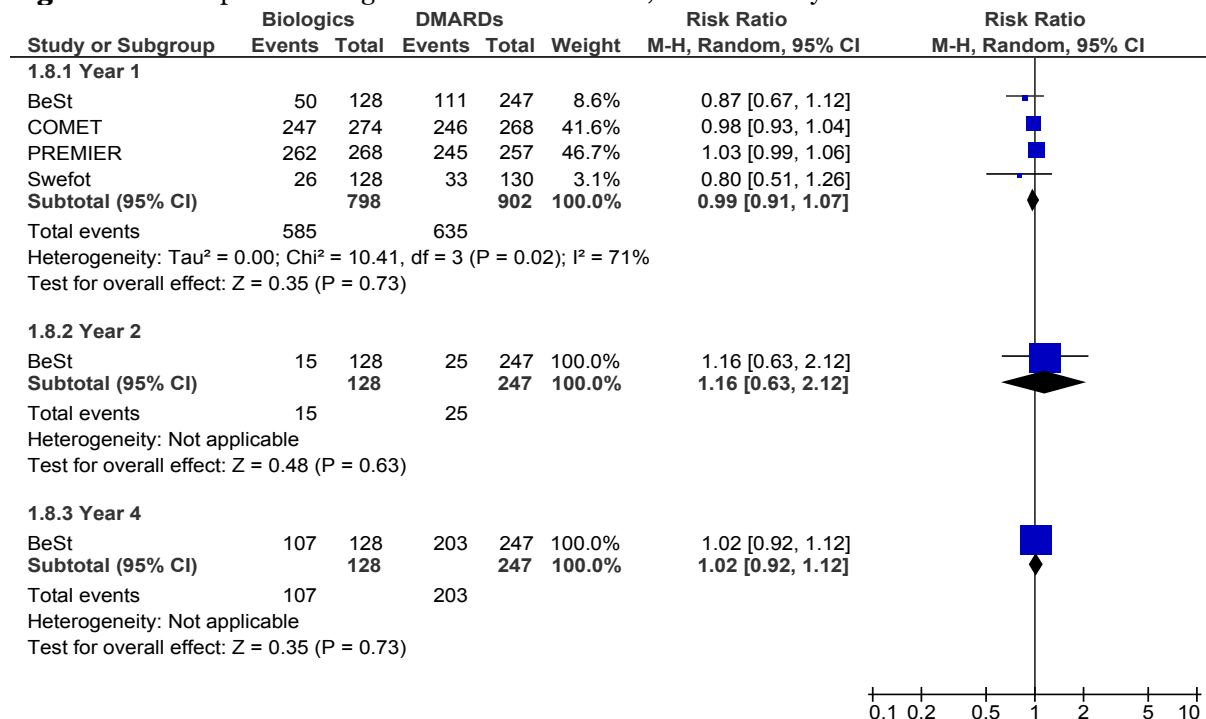


Figure 6. Forest plot of biologics + MTX vs DMARDs, outcome: Serious adverse events.

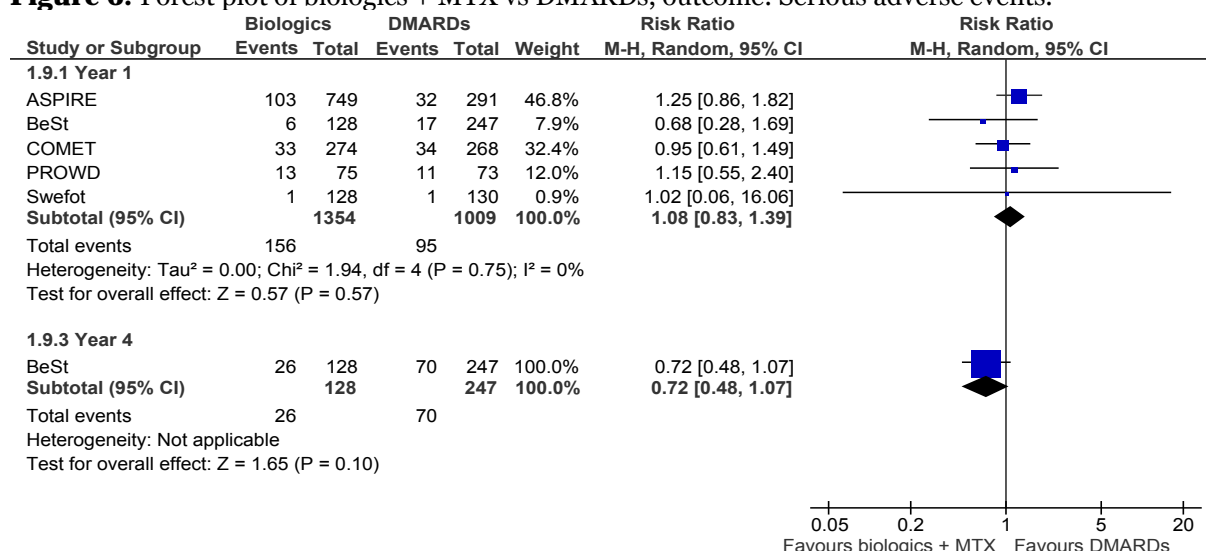


Figure 7. Forest plot of Infliximab + MTX vs DMARD, outcome: Remission.

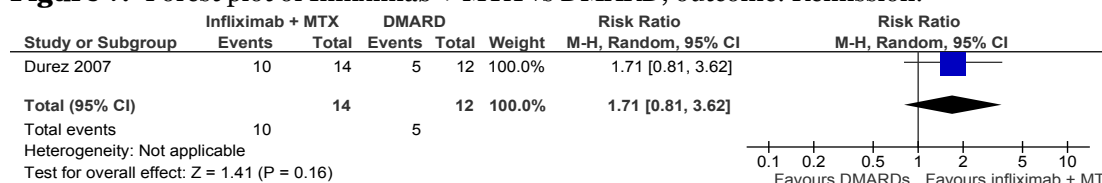


Figure 8. Forest plot of Infliximab + MTX vs DMARD, outcome: 50% improvement (ACR).

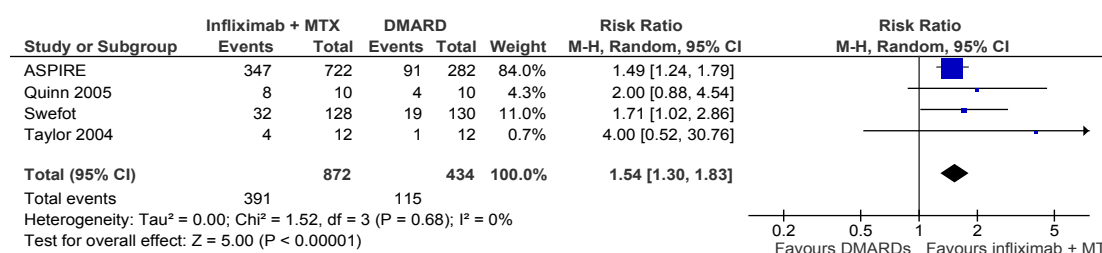


Figure 9. Forest plot of Infliximab + MTX vs DMARD, outcome: Good response (EULAR).

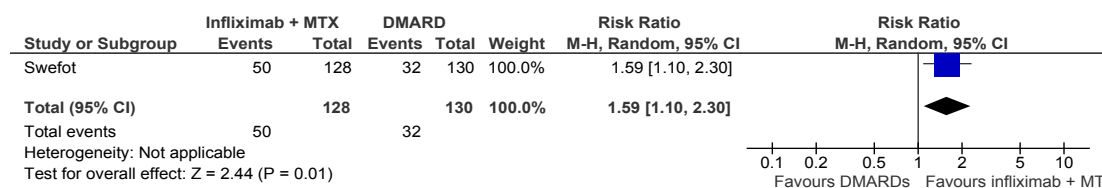


Figure 10. Forest plot of Infliximab + MTX vs DMARD, outcome: Change in disease activity.

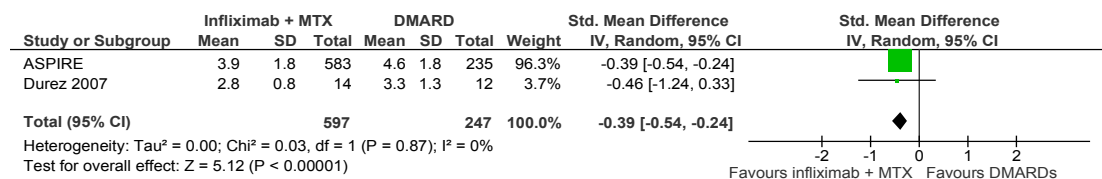


Figure 11. Forest plot of Infliximab + MTX vs DMARD, outcome: Change in physical function.

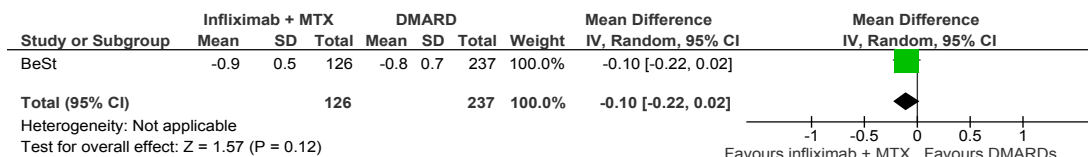


Figure 12. Forest plot of Infliximab + MTX vs DMARD, outcome: Radiographic progression.

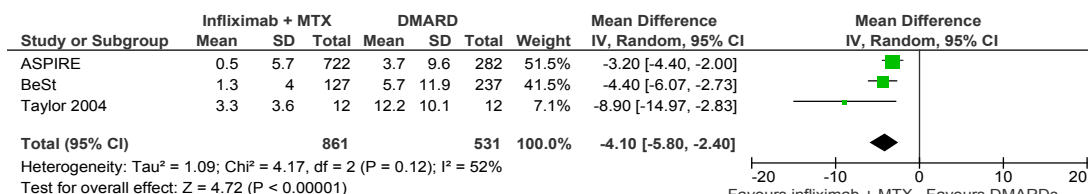


Figure 13. Forest plot of Infliximab + MTX vs DMARD, outcome: Employability.

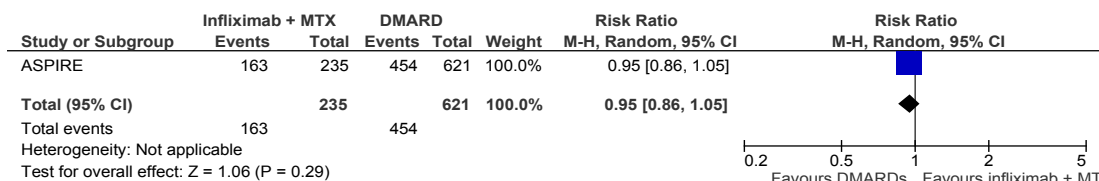


Figure 14. Forest plot of Infliximab + MTX vs DMARD, outcome: No workdays lost (in participants employed at baseline).

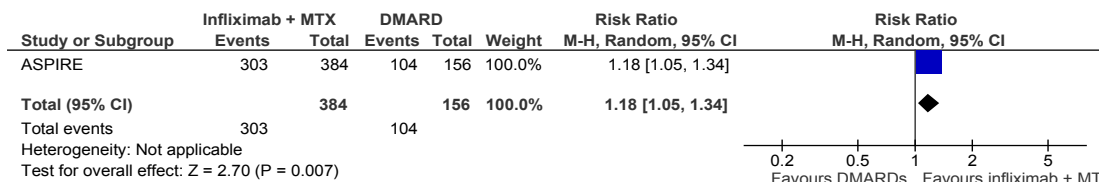


Figure 15. Forest plot of Infliximab + MTX vs DMARD, outcome: Any adverse event.

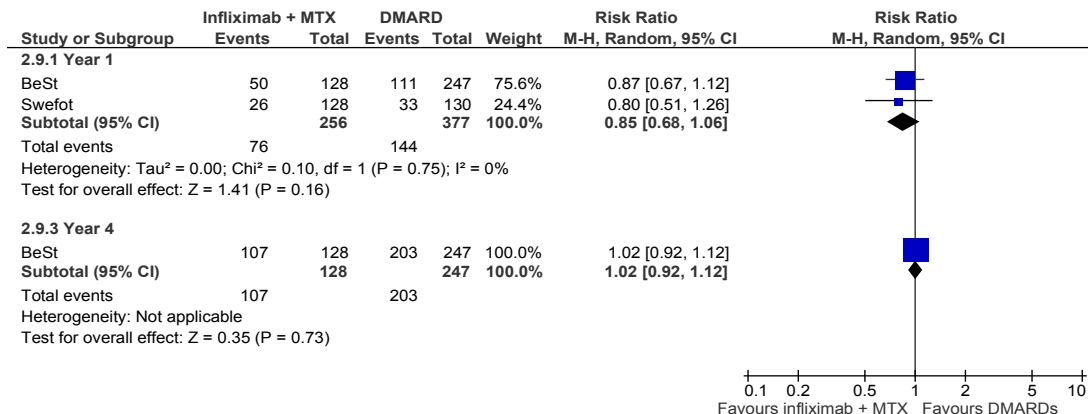


Figure 16. Forest plot of Infliximab + MTX vs DMARD, outcome: Serious adverse events.

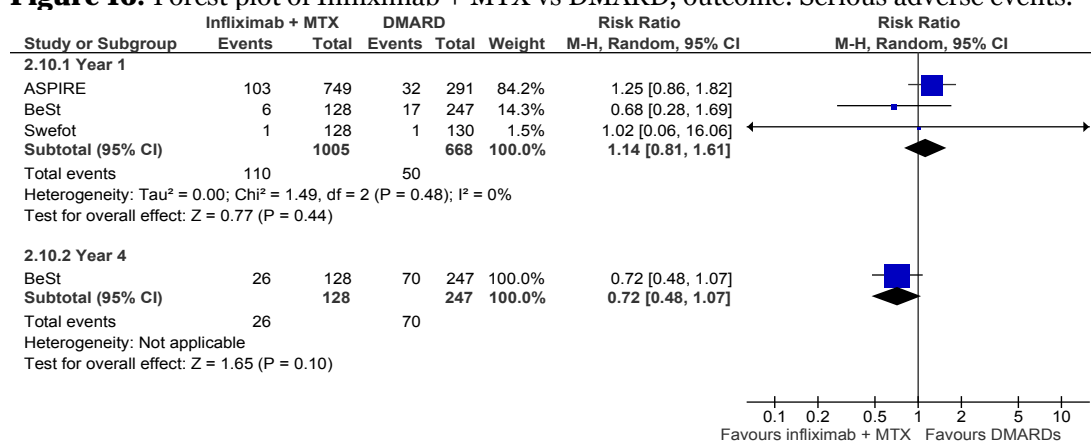


Figure 17. Forest plot of Adalimumab monotherapy vs MTX, outcome: Remission.

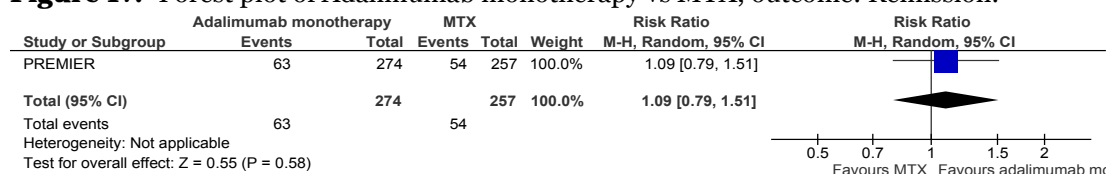


Figure 18. Forest plot of Adalimumab monotherapy vs MTX, outcome: 50 % improvement (ACR).

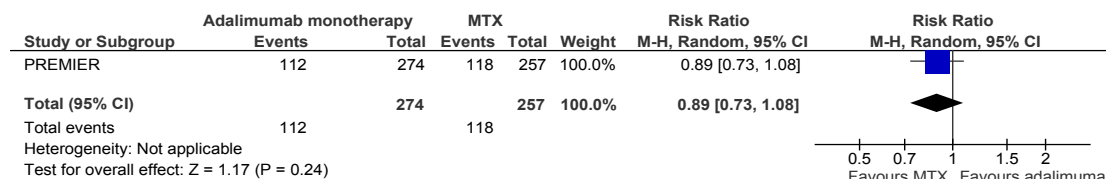


Figure 19. Forest plot of Adalimumab monotherapy vs MTX, outcome: Change in Physical Function (HAQ).

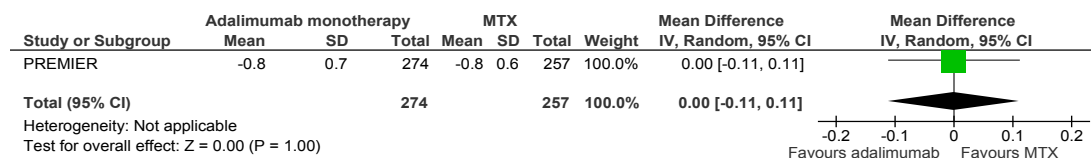


Figure 20. Forest plot of Adalimumab monotherapy vs MTX, outcome: No radiographic progression.

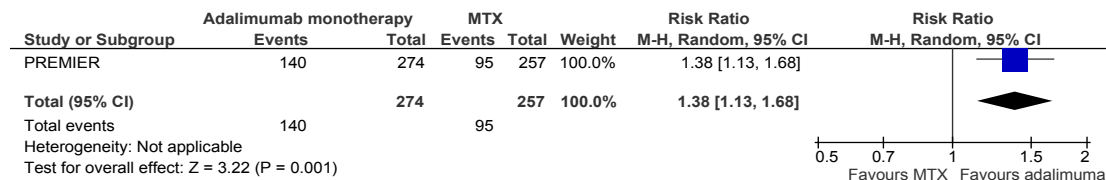


Figure 21. Forest plot of Adalimumab monotherapy vs MTX, outcome: Any adverse events.

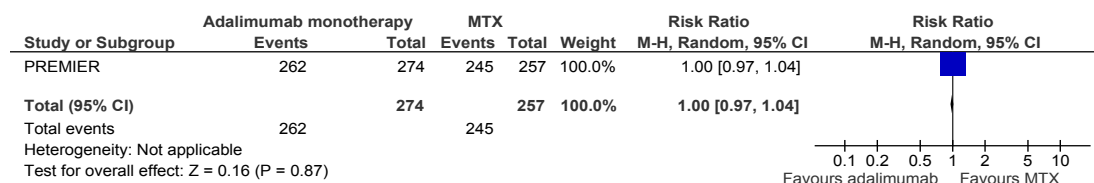


Figure 22. Forest plot of Adalimumab + MTX vs MTX, outcome: 50% improvement.

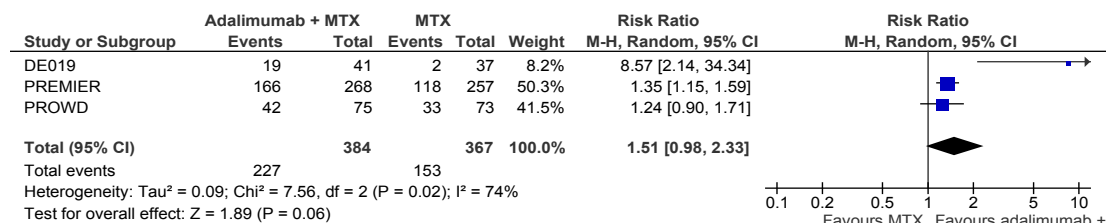


Figure 23. Forest plot of Adalimumab + MTX vs MTX, outcome: Change in physical function (HAQ).

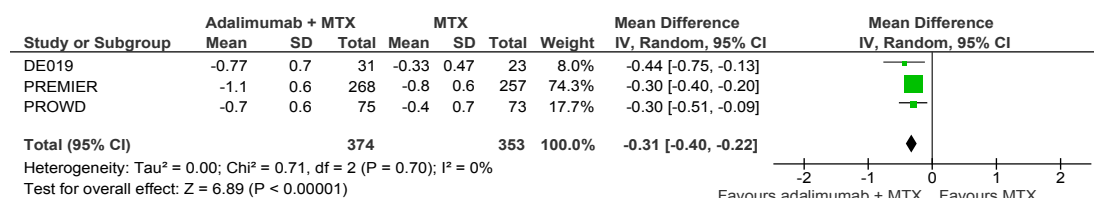


Figure 24. Forest plot of Adalimumab + MTX vs MTX, outcome: Radiographic progression.

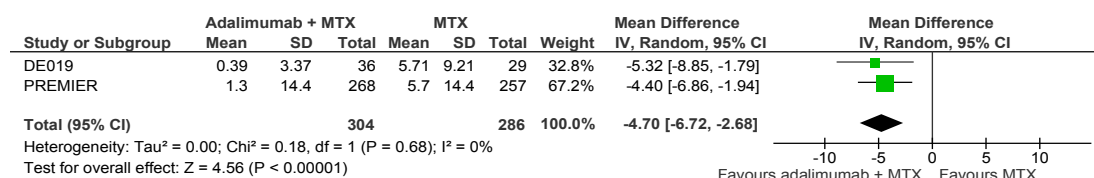


Figure 25. Forest plot of Adalimumab + MTX vs MTX, outcome: Job loss.

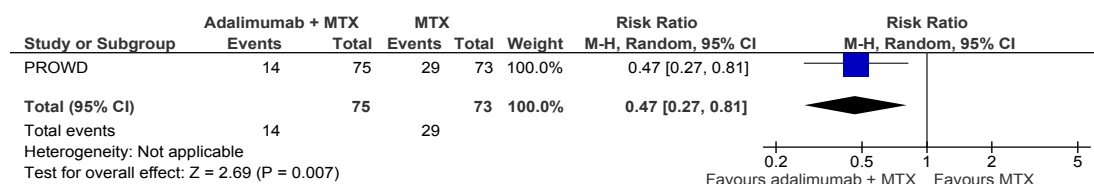


Figure 26. Forest plot of Adalimumab + MTX vs MTX, outcome: Any adverse events.

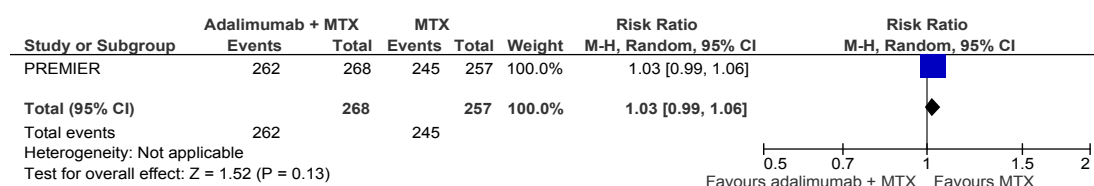


Figure 27. Forest plot of Adalimumab + MTX vs MTX, outcome: Serious adverse events.

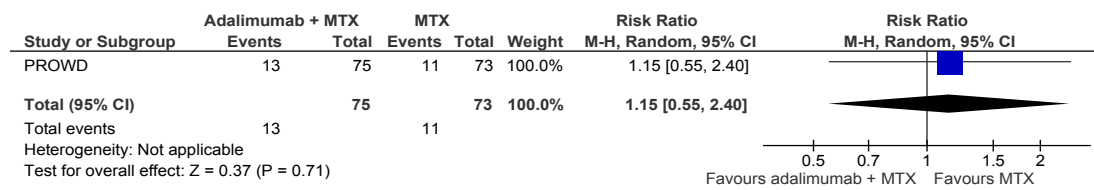


Figure 28. Forest plot of Etanercept monotherapy vs MTX, outcome: Remission.

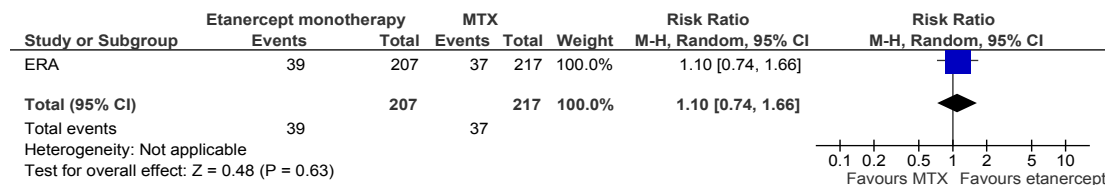


Figure 29. Forest plot of Etanercept monotherapy vs MTX, outcome: Change in physical function.

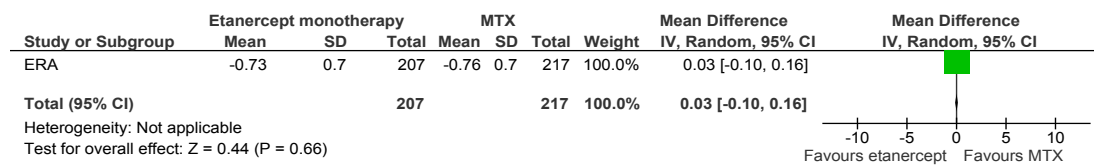


Figure 30. Forest plot of Etanercept monotherapy vs MTX, outcome: Change in disease activity.

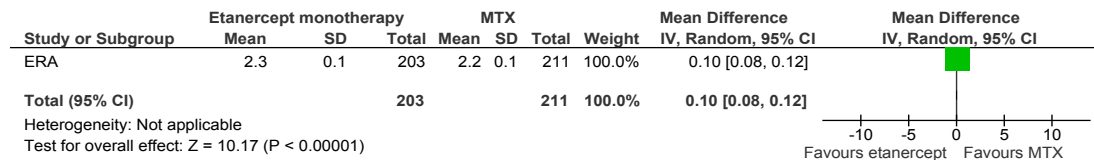


Figure 31. Forest plot of Etanercept monotherapy vs MTX, outcome: Radiographic progression.

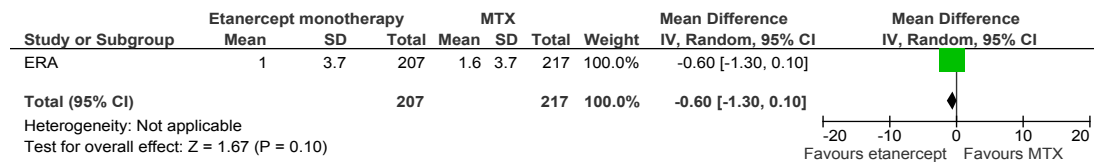


Figure 32. Forest plot of Etanercept monotherapy vs MTX, outcome: Injection site reaction.

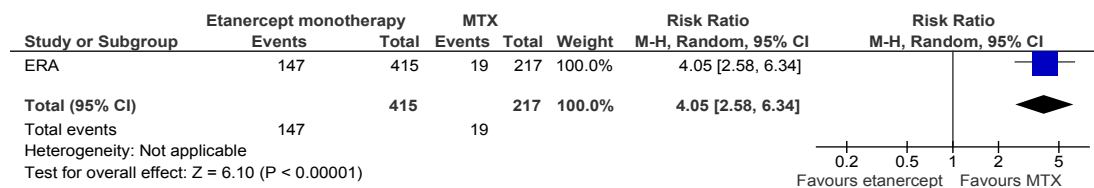


Figure 33. Forest plot of Etanercept + MTX vs MTX, outcome: Remission.

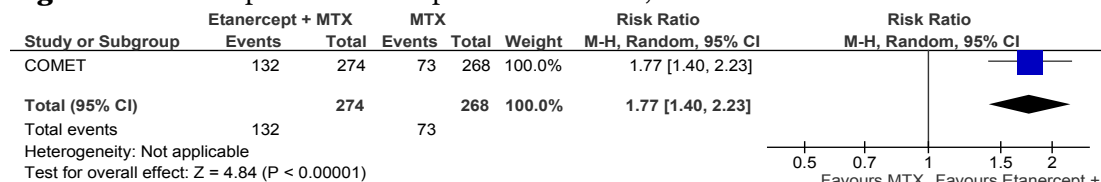


Figure 34. Forest plot of Etanercept + MTX vs MTX, outcome: 50% improvement (ACR).

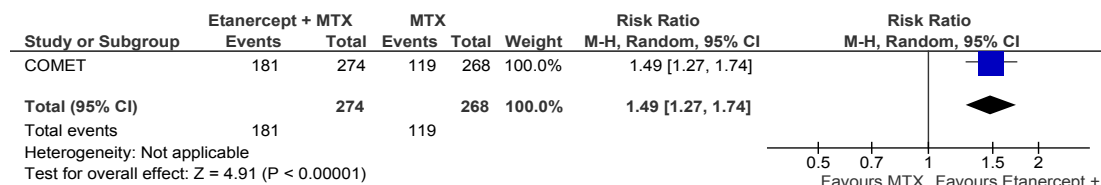


Figure 35. Forest plot of Etanercept + MTX vs MTX, outcome: Improved physical function.

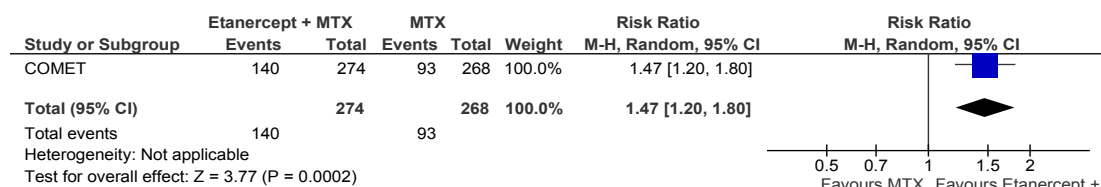


Figure 36. Forest plot of Etanercept + MTX vs MTX, outcome: No radiographic progression.

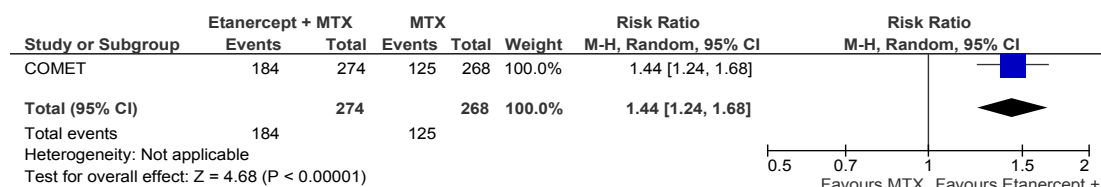


Figure 37. Forest plot of Etanercept + MTX vs MTX, outcome: Stopped working.

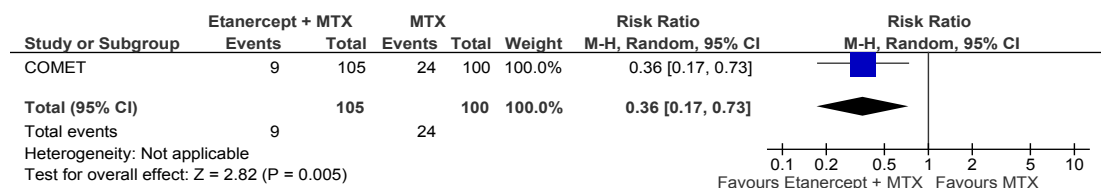


Figure 38. Forest plot of Etanercept + MTX vs MTX, outcome: Any adverse event.

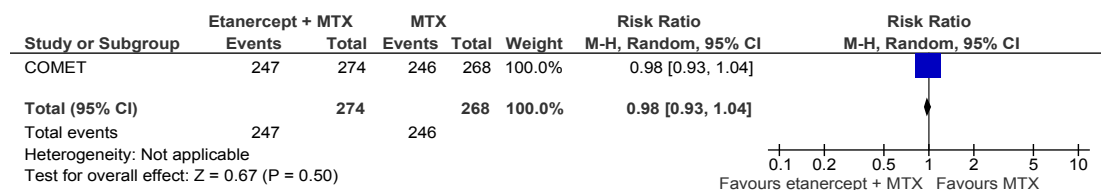


Figure 39. Forest plot of Etanercept + MTX vs MTX, outcome: Serious adverse events.

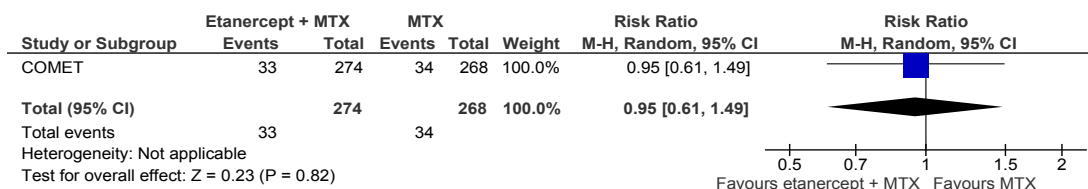


Figure 40. Forest plot of Abatacept + MTX vs MTX, outcome: Remission.

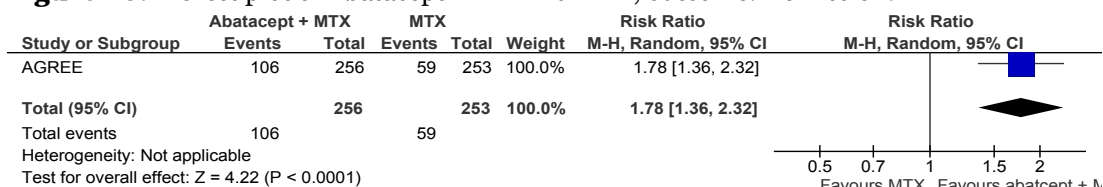


Figure 41. Forest plot of Abatacept + MTX vs MTX, outcome: 50% improvement.

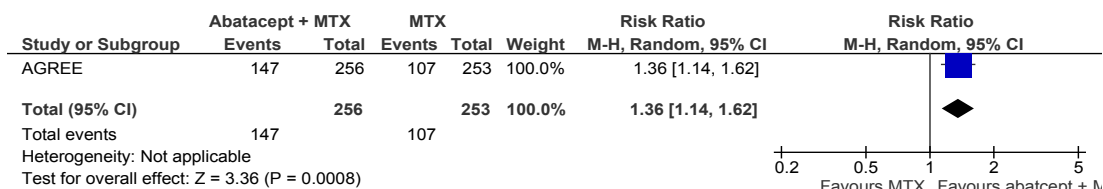
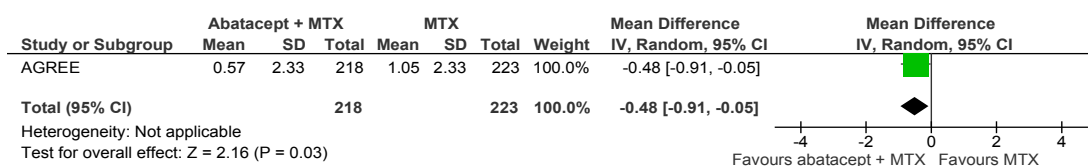


Figure 42. Forest plot of Abatacept + MTX vs MTX, outcome: Radiographic progression.



Key Messages (in English)

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease that causes inflammation of the joints. The disease affects 0.5% to 1% of the adult population, and causes severe pain and disability. Direct costs related to treatment, and indirect costs associated with occupational disability, is significant. RA is treated with an interdisciplinary approach, in which disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) are an important component. The recommended first choice is one or more DMARDs. In the absence of treatment effect, a biologic drug may be added.

The purpose of this systematic review was to investigate the efficacy and safety of biologics, compared with DMARDs in patients with early (≤ 3 years) RA. The commissioner is the Norwegian Rheumatism Association, whose members are concerned with good treatment at the early stages of RA.

We included a total of 12 randomised controlled trials that examined the effect of biologics infliximab, adalimumab, etanercept and abatacept. The results suggest that, compared with DMARDs alone, biologicals in combination with DMARDs give:

- more patients in remission
- neither more or less serious adverse events
- more patients who achieved a 50% improvement
- improved physical function
- less joint destruction

Due to methodological weaknesses in the included studies most results contain some degree of uncertainty.

Biologics for early rheumatoid arthritis

What kind of report is this?

Systematic review

-A systematic review of knowledge is the result of collecting, critically review and summarize relevant research results using pre-defined and explicit methods.

This report includes:

- We included a total of 12 randomised controlled trials that examined the effect of biologics infliximab, adalimumab, etanercept and abatacept.

Not included:

- Studies that did not fulfill the inclusion criteria.

Who produced it?

- The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services on behalf of the Norwegian Rheumatism Association

When was it written?

Latest search for studies: September 2009.

Executive summary (in English)

Biologics for early rheumatoid arthritis

BACKGROUND

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease that causes inflammation of the joints. The disease affects 0.5% to 1% of the adult population. More women than men are affected, and the incidence increases with age. RA causes tender, swollen and stiff joints. Other organs may also be affected. Most RA patients experience reduced physical function and occupational disability.

RA is treated with an interdisciplinary approach that includes pharmacotherapy, physical therapy, occupational therapy and patient education. Disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) are an important component of the pharmacotherapeutic approach. Early introduction of DMARDs provides greater health benefits than delayed treatment. Biologic medicines are a relatively new treatment option with documented effect on established RA. The biologic agents, however, entail a risk of resistance development, and are very costly. Both Norwegian and international rheumatologists and health authorities recommend DMARDs as the first line pharmacotherapy. If the desired effect is not achieved, they recommend the addition of a biologic agent.

In February 2009, the Norwegian Rheumatism Association commissioned the Norwegian Center for Health Services to summarise the available research on the effects and safety of early interventions in rheumatoid diseases, and to prepare an economic evaluation of such interventions. In understanding with the commissioner, we have chosen to limit the current report to a systematic review of the efficacy and safety of biologics compared with DMARDs in people with RA for less than three years.

METHOD

We searched systematically for literature in EMBASE, Medline (Ovid) and Cochrane Library. In addition, we went through the reference lists of relevant publications, searched for relevant websites and contacted experts, affected companies and the

Norwegian Rheumatism Association.

Two researchers independently reviewed abstracts and full text publications for inclusion. We included randomised controlled trials (RCTs) that studied the efficacy and safety of biologics (etanercept, infliximab, adalimumab, rituximab, tocilizumab, anakinra or abatacept), alone or in combination with DMARDs, in people with RA of the maximum three years' duration. Relevant RCTs should have one or more DMARDs as comparison, and outcomes should include disease progression, quality of life, employability, functioning and safety. We included publications in all languages, provided that the abstract was in English or one of the Scandinavian languages.

The included studies were critically appraised before we extracted relevant data. Where possible and appropriate, we combined results in meta-analyses. We also assessed the overall quality of the documentation for each outcome. The final report has been subject to internal and external peer reviews.

RESULTS

The search strategy resulted in 1560 unique references, of which abstracts we reviewed. Of 144 possibly relevant full-text publications, we included 15. The included publications covered 12 RCTs that examined the efficacy and safety of infliximab, adalimumab, etanercept or abatacept among RA patients with less than 3 years disease duration. All studies except one combined a biologic agent with the DMARD methotrexate (MTX), and MTX was the control condition in all studies. We assessed the risk of bias as low for all outcomes in four of the studies, as unclear in five trials, as unclear for some outcomes, and high for some outcomes in two studies, and as high for all outcomes in one study.

We found evidence of low quality that biologics in combination with MTX for more patients in remission after one year than MTX alone (RR 1.78 [1.55 to 2.03]). Documentation of very low quality showed no difference between groups in the incidence of serious adverse events (RR 1.08 [0.84 to 1.39]). More patients receiving the combination biologics/MTX achieved a 50% improvement (RR 1.44 [1.30 to 1.60], medium quality), and this patient group had greater improvement in physical function (MD -0.28 [-0.35 to -0.21], medium quality) and less radiographic progression (MD -4.13 [-5.22 to -3.04], high quality).

Most results for individual biologics had weak evidence, except the following: less increase in disease activity with infliximab/MTX, less increase in radiographic progression with infliximab/MTX and with etanercept/MTX, and equal incidence of adverse events with infliximab/MTX and with etanercept/MTX.

DISCUSSION

Methodological weaknesses in the included studies imply that most results contain some degree of uncertainty. Still, some of the evidence was high quality. Moreover, the results were consistent with results from meta-analyses of effects and safety of biologics in patients with established illness. This strengthens our confidence in the effect estimates.

Our main outcome, remission, was only reported in five of the included studies. The evidence was unclear, but clinically significant.

We found that the risk of side effects and severe adverse events were similar in groups randomised to biologics and DMARDs. Our findings confirm some of the existing evidence, but there are also studies showing the contrary. It seems that the issue of safety of biological drug use is still unresolved.

We have probably used a fairly broad definition of early RA, and may thus have included patients with established disease. ACR and EULAR have developed new classification criteria for RA, which will be published in the near future. With the new criteria it is likely that RA could be identified at an earlier stage.

Our systematic review has not compared biologics to each other. We are therefore unable to contribute to decisions on the choice of drug.

Further, we have not been able to answer the important question about which patients would be most likely to achieve remission after early intervention with biologics.

CONCLUSION

This systematic review has shown that biologics combined with DMARDs may increase remission by 78% compared to treatment with DMARDs alone. In absolute figures, 45% and 25% achieved remission with the use of biologics combined with DMARDs and DMARDs alone, respectively. It remains unclear whether biologics use is associated with an increased risk of adverse effects. Compared with DMARDs, the use of biologics can be expected to limit radiographic progression during the first year of therapy, but the clinical significance of this finding implies that the difference in the effect persists over the years. All other outcomes were in favour of biologics, but methodological weaknesses imply a degree of uncertainty.

Future research should focus on very early RA, and perhaps only include people who are recently diagnosed with the new ACR-/EULAR-criteria. Moreover, an important future research task is to identify subgroups of early RA patients who would obtain

remission with biologics as first line treatment. Head-to-head studies that examine the relative effects of the various biological agents are also an imminent research need.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Directorate of Health, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

PB 7004 St. Olavs plass

N-0130 Oslo, Norway

Telephone: +47 23 25 50 00

E-mail: post@kunnskapssenteret.no

Full report (pdf): www.kunnskapssenteret.no